

MENOPAUSE DAN ALZHEIMER'S DISEASE

Kusuma Andriana¹, I Wayan Arsana Wiyasa²

¹Mahasiswa Program Doktor Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang

²Dosen Program Doktor Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

Email : andrianakusuma@yahoo.com

ABSTRAK

Struktur populasi penduduk dunia bergeser kearah penduduk berusia lanjut dengan konsekuensi munculnya penyakit-penyakit degeneratif termasuk demensia. Demensia menjadi satu masalah kesehatan masyarakat terbesar pada generasi saat ini, dan *Alzheimer's disease* (AD) merupakan bentuk yang tersering dari demensia, berkisar 60-70 % dari total demensia. Perempuan mempunyai risiko lebih besar menderita AD dibanding laki-laki karena angka harapan hidup yang lebih panjang. Hal ini menyebabkan banyak perempuan hidup lebih lama setelah menopause. AD adalah gangguan neurodegeneratif dengan manifestasi klinik memori dan kognitif yang menurun drastis atau demensia disertai penurunan fungsi memori, berpikir, berbahasa dan kapasitas belajar. Etiologi AD belum diketahui dengan pasti dan penegakkan diagnosis sukar ditegakkan saat pasien masih hidup. Neurotransmitter, neuropeptida dan neurosteroid mengalami perubahan penting saat menopause yang menyebabkan gangguan pada *Central Nervous System* (CNS). *Long Term Estrogen Deprivation* (LTED) pada perempuan menopause menyebabkan neurodegenerasi, degradasi RE alfa di hipokampus yang menyebabkan hilangnya efek estradiol sebagai neuroproteksi terhadap iskemia serebral dan turunnya aktifitas *choline asetyltransferase* yang menyebabkan turunnya sintesis asetilkolin yang menyebabkan gangguan belajar dan memori. Penelitian mengenai pemberian estrogen sebagai terap sulih hormon masih menimbulkan kontroversi untuk terapi AD.

Kata kunci : menopause, penyakit degeneratif, demensia, *Alzheimer's disease*, hipoestrogen

ABSTRACT

The structure of the world's population shifted toward older people with the consequences of the emergence of degenerative diseases, including dementia. Dementia becomes the largest public health problem in the current generation, and Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia, ranging from 60-70% of total dementia. Women have a greater risk of suffering from AD compared to men because of their longer life expectancy. This causes many women are living longer after menopause. AD is a neurodegenerative disorder with clinical manifestations of memory and cognitive decline or dementia accompanied drastic impairment of memory, thinking, language and learning capacity. Etiology of AD is not really know, and it is difficult to make diagnosis when the patient is still alive. Neurotransmitters, neuropeptides and neurosteroid are important changes during menopause that cause disturbances in the Central Nervous System (CNS). *Long Term Estrogen Deprivation* (LTED) in menopausal women causes neurodegeneration, degradation of ER alpha in the hippocampus that leads to loss of estradiol as a neuroprotective effect against cerebral ischemia and the decline choline asetyltransferase activities that cause a decline in the synthesis of acetylcholine which causes learning and memory disorders. Study of the administration of estrogen as hormone replacement therapy is still controversy for AD's therapy.

Keywords : menopause, degenerative disease, dementia, Alzheimer's disease, hipoestrogen

PENDAHULUAN

Proses menua adalah bagian dari siklus kehidupan. **Allah, Dia-lah yang menciptakan kamu dari keadaan lemah, kemudian Dia menjadikan kamu sesudah keadaan lemah itu menjadi kuat, kemudian Dia menjadikan kamu sesudah kuat itu lemah kembali dan beruban. Dia menciptakan apa yang dikehendaki-Nya dan Dia-lah Yang Maha Mengetahui lagi Maha Kuasa.” QS 30 (Ar Rum) : 54.**

Direktur Jendral World Health Organization (WHO) Dr. Margaret Chan mengatakan saat ini populasi penduduk dunia didominasi oleh usia lanjut. (WHO,2012) Konsekuensi kondisi ini adalah meningkatnya jumlah orang-orang dengan *Non-Communicable Diseases* (NCD's) dan munculnya penyakit-penyakit degeneratif termasuk demensia. (WHO,2012; Masoro,2012)

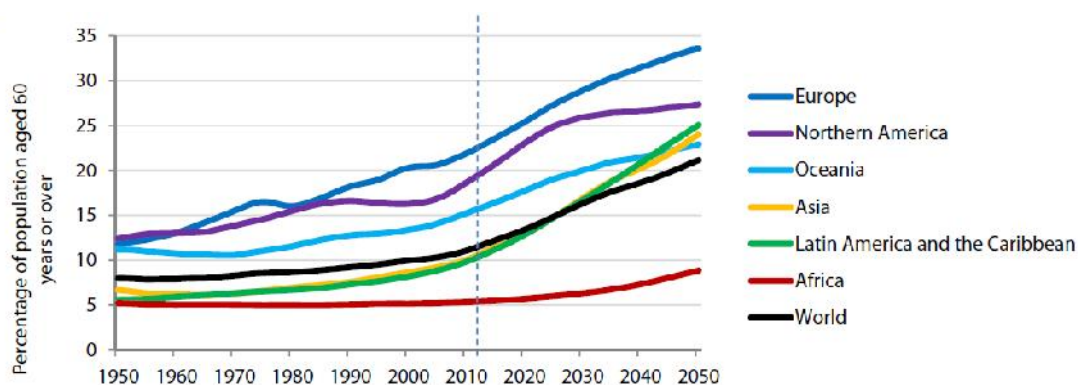
Demensia termasuk didalamnya *Alzheimer disease* (AD) menjadi satu masalah kesehatan masyarakat terbesar pada generasi saat ini. AD merupakan bentuk yang tersering dari demensia, berkisar 60-70 % dari total demensia. Lebih dari 35 juta jiwa di dunia hidup dalam kondisi ini dan diprediksikan akan menjadi dua kali lipat pada tahun 2030 dan menjadi tiga kalinya pada tahun 2050 dengan jumlah penderita 115 juta jiwa (WHO,2011; Martin, 2013). Insidensnya di dunia setiap tahunnya mendekati 7.7 juta jiwa atau 1 kasus baru setiap empat detik, (WHO,2012)

Dampak ekonomi dari penduduk usia lanjut dengan demensia ini cukup tinggi. Alzheimer's Disease International (ADI) melaporkan pada tahun 2010, estimasi biaya sosial dari demensia di dunia sebesar US \$ 604 milyar atau 1 % dari *Gross Domestic Product* (GDP). ADI juga memprediksikan peningkatan biaya menjadi

Perubahan Struktur Populasi Dunia

Pada tahun 1000 SM angka harapan hidup hanya berkisar di usia 18 tahun kemudian menjadi 25 tahun di tahun 100 SM. Di AS, pada tahun 1900 angka harapan hidup meningkat menjadi 49 tahun, dan pada tahun 2000 angka harapan hidup untuk perempuan adalah 79.7 tahun dan 74,3 tahun untuk laki-laki. (Speroff, 2005)

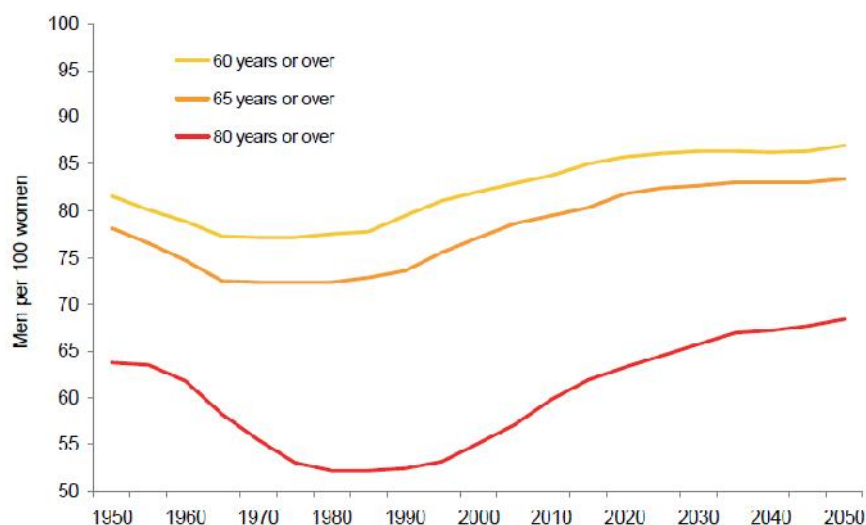
Di abad 20 ini struktur populasi dunia bergeser kepada penduduk berusia lanjut. (Masoro,2012) Hal ini menyebabkan perubahan angka ketergantungan penduduk oleh karena meningkatnya penduduk usia lanjut. Diantara tahun 2010 – 2050 angka ketergantungan penduduk di dunia diprediksi menjadi dua kalinya dari 349 juta menjadi 613 juta jiwa. Dari jumlah tersebut diperoleh, penduduk usia lanjut tahun 2010 sebesar 101 juta dan diprediksi menjadi 277 juta jiwa pada tahun 2050 . Peningkatan angka ketergantungan penduduk usia lanjut ini lebih tinggi di negara dengan pendapatan rendah dan menengah. (Martin, 2013).



Gambar 1. Perkiraan perubahan populasi penduduk usia 60 atau lebih dari tahun 1950 – 2050 (Population Division,2014)

Angka harapan hidup yang semakin tinggi dari tahun ke tahun merupakan dampak dari

menurunnya fertilitas dan kematian serta perbaikan kesehatan. Angka harapan hidup perempuan lebih tinggi dibandingkan pria. (*Population Division, 2014*)



Gambar 2. Perkiraan jumlah laki-laki per 100 perempuan di usia 60, 65 dan 80 tahun (United Nations, 2013)

Angka harapan hidup untuk perempuan di Jepang adalah 86 tahun dan laki-laki 79 tahun. Hal ini berarti perempuan Jepang akan hidup 26 tahun lagi setelah usia 60 tahun. (WHO, 2011) Di Indonesia diproyeksikan perubahan susunan penduduk berusia 65 tahun keatas pada tahun 2010 naik dari 5 % menjadi 10.6 % pada tahun 2035, dengan komposisi laki-laki 7,7 juta jiwa (2010) menjadi 15,1 juta jiwa (2035) dan perempuan 6,7 juta jiwa (2010) menjadi 17.4 juta jiwa (2035). Umur harapan hidup pada tahun 2010 sebesar 70.1 tahun menjadi 72.2 tahun di tahun 2035. (BPPN, 2013)

Alzheimer dan menopause

Menopause adalah bagian tak terpisahkan dari proses menua pada perempuan. Seiring dengan perbaikan kesehatan, menurunnya angka kematian dan angka kelahiran maka umur harapan hidup menjadi lebih besar dari tahun ke tahun. Dari hasil statistik diberbagai negara diperoleh umur harapan hidup perempuan lebih besar dibandingkan pria. (UN, 2009) Dampaknya adalah jumlah perempuan yang memasuki usia pasca menopause akan bertambah. (Pompili, 2012). Walaupun sebagian perempuan tidak mengalami gejala-gejala akibat menopause, sebagian lagi merasakan gejala yang

berat sehingga mengganggu kualitas hidupnya. (Bruce D, 2009)

Menopause di definisikan sebagai saat berhentinya menstruasi secara permanen setelah 12 bulan mengalami amenore, yang terjadi karena terhentinya aktifitas ovarium. (Schorge dkk, 2008, Speroff, 2005) Istilah perimenopause atau klimakterium adalah terminologi lama yang diganti menjadi istilah yang lebih tepat yaitu transisi menopause. Transisi menopause adalah masa antara fungsi ovarium normal menjadi *ovarium failure* yang dimulai saat siklus menstruasi menjadi irregular sekitar 4 – 7 tahun sebelum *Final Menstruation Period* (FMP) sampai satu tahun setelahnya. (Neil F, 2011; Schorge dkk, 2008)

Menopause erat kaitannya dengan rendahnya kadar estradiol di sirkulasi. Perubahan ini berdampak pada fungsi SSP akibat perubahan pada neurotransmitter, neuropeptida dan neurosteroid. (Dunnen, 2008, Gennazani, 2005) Dari sebuah penelitian dilaporkan bahwa dibandingkan laki-laki berusia lanjut, perempuan yang berusia lanjut lebih besar mengalami kehilangan jaringan otak pada hipokampus dan lobus parietal, juga terjadi penurunan metabolisme glukosa di hipokampus sementara laki-laki berusia lanjut tidak mengalaminya. Dua area (hipokampus dan lobus parietal) ini merupakan daerah yang

penting untuk kognisi. (Markou, 2005). Hal ini yang menjelaskan perempuan rentan mengalami demensia. bahkan di usia 65 tahun angka kejadian AD 2-3 kali lebih tinggi pada perempuan dibanding laki-laki. (Dunnen, 2008; Markou, 2005)

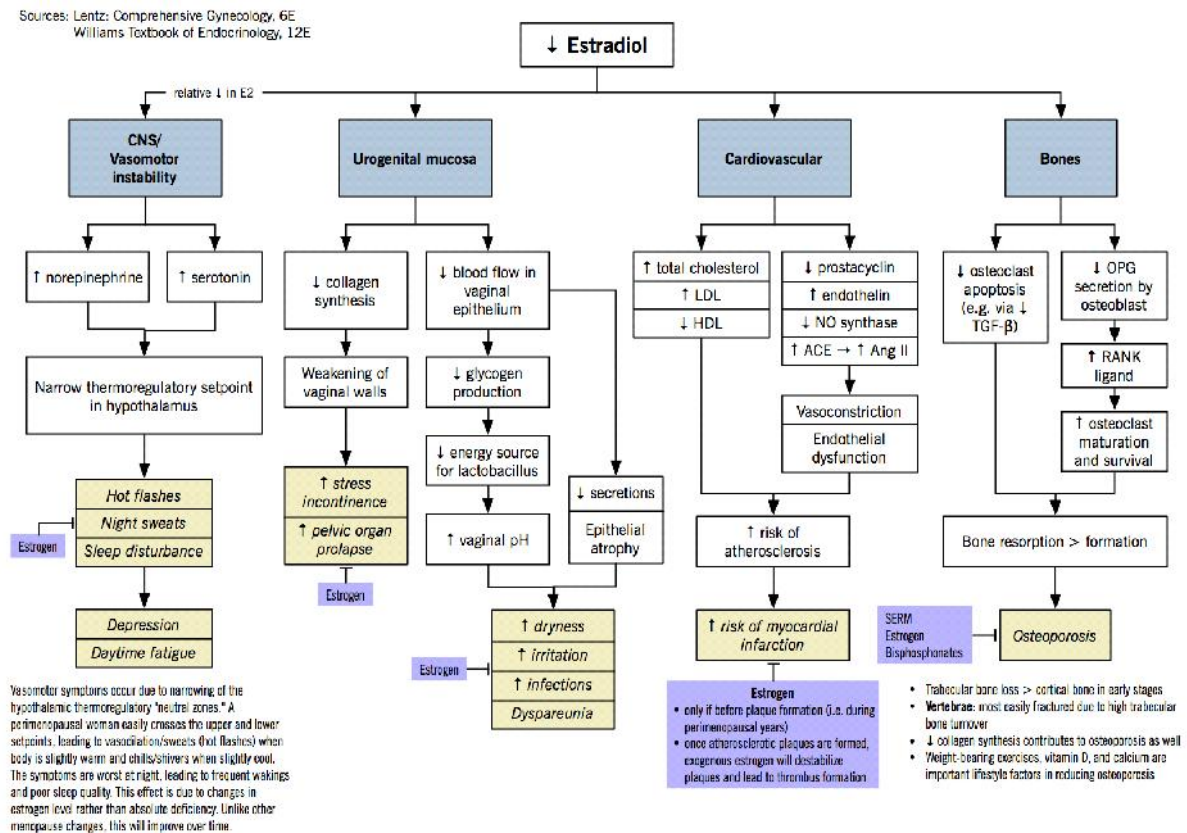
Beberapa penelitian pencitraan otak pada perempuan pascamenopause menunjukkan volume otak lebih besar di area memori termasuk hipokampus pada perempuan yang menggunakan estrogen dibandingkan yang tidak. Hal ini menunjukkan estrogen dapat melindungi area otak yang meliputi memori yang berdampak pada kejadian AD. (Eberling, 2003; Eberling, 2004; Craig, 2003)

Reseptor estrogen (RE) di otak tersebar di *amygdala, hippocampus, cortex basal forebrain, cerebellum locus coeruleus midbrain rafe nuclei*, sel glia, and sentral *grey matter*. Hal ini yang membuktikan keterlibatan estrogen dalam mengendalikan fungsi kognitif dan proses memori fisiologis maupun patologis. (Nastasha 2013; Genazzani, 2005) RE lebih banyak ditemukan di neuron kolinergik pada *basal forebrain*,

sementara RE lebih dominan di hipokampus dan korteks serebri (Nastasha 2013, Pompili, 2012)

Di otak, estrogen berfungsi sebagai neuroprotektif, neurotropik, psikoprotektif, menurunkan stress oksidatif, menurunkan pembentukan β -amyloid dan hiperfosforilasi protein tau, memodulasi noradrenergik, serotonergik, dan neurotransmisi *glutamatergic*, serta meningkatkan aliran darah dan transpor glukosa ke otak. (Pompili,2012; Darell,2007)

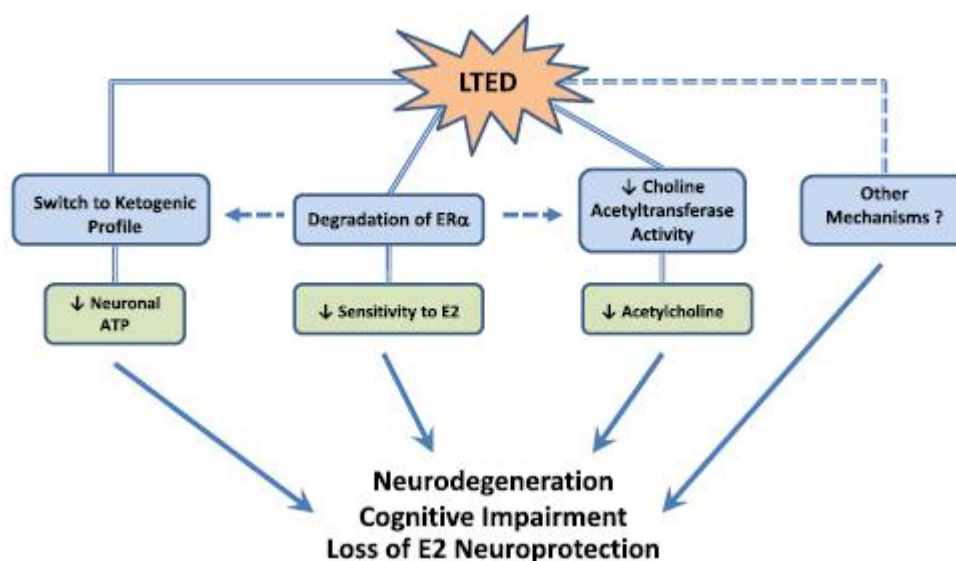
Neurotransmitter, neuropeptida dan neurosteroid mengalami perubahan penting saat menopause yang menyebabkan gangguan pada SSP. *Hot flushes*, keringat berlebih, obesitas dan hipertensi adalah dampak perubahan neuroendokrin di hipotalamus. Perubahan *mood*, kecemasan, depresi, insomnia nyeri kepala/ migrain, serta perubahan fungsi kognitif merupakan dampak menopause di tingkat hipokampus dan sistem limbik. (Genazzani, 2005)



Gambar 3. Pengaruh Hipoestrogen pada CNS, Urogenital, Cardiovascular dan tulang (Melmed, 2011)

Brinton et al, (2005) telah membuktikan bahwa E2 mempertahankan bioenergetika mitokondria yang menguntungkan dalam neuron, dan memfasilitasi penggunaan glukosa sebagai sumber energi utama melalui fosforilasi oksidatif. Selama *Long Term Estrogen Deprivation* (LTED), E2 tak mampu menjalankan fungsinya, akibatnya neuron merubah sumber energi utamanya dari glukosa ke penggunaan keton. Keton tidak efisien sebagai sumber energi dan menghasilkan lebih

sedikit ATP. Dampak kedua adalah degradasi RE α di hipokampus. Hal ini menyebabkan ketidakpekaan hipokampus terhadap E2 dan hilangnya efek E2 sebagai neuroproteksi terhadap iskemia serebral. Dampak ke tiga dari LTED adalah turunnya aktifitas *choline acetyltransferase* sehingga berdampak turunnya sintesis asetilkolin (ACh). Kurangnya ACh menyebabkan gangguan belajar dan memori dan hal ini erat kaitannya dengan gangguan kognisi pada AD. (Scott, 2012)



Gambar 4. Dampak neurologis akibat *Long-Term Estradiol Deprivation* (LTED). Terdapat 3 dampak utama dari LTED yaitu neurodegenerasi, ketidakseimbangan kognisi dan hilangnya neuroprotektif dari estradiol. (Scott, 2012)

Alzheimer disease (AD) adalah gangguan neurodegeneratif dengan manifestasi klinik menurunnya secara drastis memori dan kognitif atau demensia, disertai penurunan fungsi memori, berpikir, berbahasa dan kapasitas belajar. (Murray, 2013, Duthey, 2013)

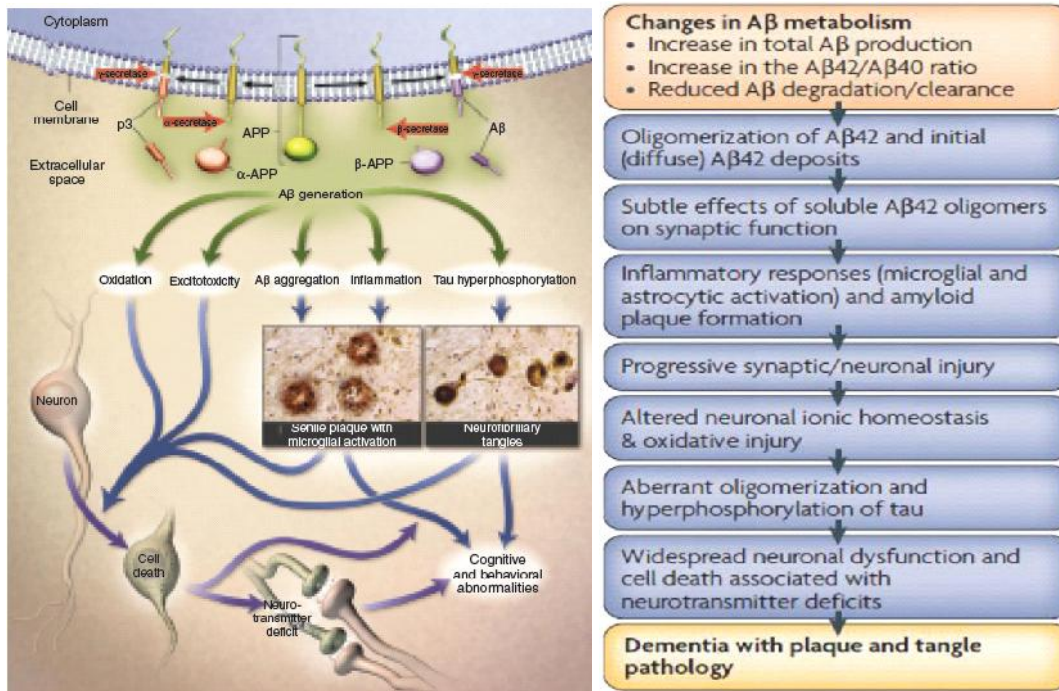
AD merupakan penyakit kronik yang belum diketahui dengan pasti etiologinya. Diagnosis pasti AD sukar ditegakkan saat penderita masih hidup, dan hanya dapat ditegakkan melalui biospi otak post mortem. (Nowotny, 2001; Meyer 2002; Murray, 2013). Petanda patologisnya adalah akumulasi α -amyloid dan pembentukan NFT. (Querfurth, 2010; Murray, 2013). Akumulasi α -amyloid sangat mungkin terjadi pada menopause karena salah satu fungsi estrogen di otak adalah menurunkan pembentukan α -amyloid. (Pompili, 2012; Darell, 2007)

Mekanisme terjadinya AD masih sangat beragam, dan untuk memahaminya telah dilakukan review terhadap 123 artikel tentang AD. Hasil dari review ini untuk mengkonstruksi *Alzpathway*. Peta *Alzpathway* berisi 34 *canonical pathway* yang terdiri dari 1347 spesies, 1070 reaksi dan 129 fenotip di neuron, *blood brain barrier*, presinaptik, postsinaptik, astro sit dan sel mikroglia beserta lokalisasi selulernya. Spesies yang terlibat adalah 650 protein, 232 kompleks, 223 molekul sederhana, 32 gen, 36 RNA, 24 ion, dan 21 hasil degradasi. Reaksi yang terjadi adalah 401 transisi, 22 transkripsi, 30 translasi, 172 asosiasi heterodimer, 49 disosiasi, 87 transpor, 20 transisi yang tak dikenali dan 228 transisi yang dihilangkan (Satoshi M, et al, 2012)

Alzpathway terdiri atas jalur petanda AD dan jalur kanonikal. Jalur petanda AD terdiri dari pemecahan amyloid beta (AB), degradasi AB, jalur APOE-kolesterol, dan akumulasi NFT yang

merupakan jalur patologi utama AD. Jalur kanonikal terdiri atas produksi asetilkolin, sintesis kolesterol, *Wnt signaling pathway*, *Notch signaling pathway*, proteolisis yang memediasi ubiquitin, apoptosis, jalur signaling kalsium, stres reseptor estrogen, *MAPK signaling*

pathway, akumulasi abnormal *ceramide*, sintesis *ceramide*, proses reaktif oksidasi, regulasi autopagi, jalur signal neurotrophin, siklus sel, jalur lemak, perakitan lemak, jalur inflamasi, jalur insulin dan siklus CREB. (Satoshi M, et al, 2012)



Gambar 5. Kaskade amiloid

Perubahan secara bertahap dari kadar normal AB di otak menginisiasi kaskade amiloid. Kadar AB dapat meningkat oleh karena peningkatan produksi dan atau penurunan degradasinya. Rasio AB42 dibandingkan AB40 dapat meningkat oleh karena mutasi 3 gen yang berbeda yaitu *â-amyloid precursor protein* (APP), *presenilin-1* (PS1) dan PS2 yang menyebabkan familial AD. Peningkatan relatif dari AB42 meningkatkan pembentukan oligomer yang menyebabkan perubahan permanen fungsi sinaps secara minimal hingga berat. Bersamaan dengan itu juga, AB42 membentuk deposit mikroskopik di parenkim otak. Pada awalnya terbentuk plak nonfibrilar yang tidak merata. Setelah plak menyebar rata, terbentuklah fibril AB dan terjadi respon inflamasi lokal (microglia dan astrositosis), hilangnya sinaps-sinaps di medulla spinalis, serta distrofi neuritik. Kondisi ini memicu stress oksidatif, perubahan ionik (misalnya homeostasis kalsium dan perubahan biokomiawi). *Neurofibrillary tangles* (NFT's) diinduksi oleh perubahan kinase dan aktifitas fosfatase dan berkontribusi

menambah kerusakan termasuk transport akson. Puncak dari kaskade ini adalah disfungsi sinaps/ neuron secara luas dan kematian sel, yang menyebabkan demensia yang berhubungan dengan patologi AB dan tau. (Cumming, 2004; Selkoe, 2007)

Petanda spesifik untuk diagnosis pasti AD belum ditemukan, sementara biaya untuk skrining masih sangat mahal. Dibutuhkan penelitian-penelitian untuk mengembangkan tes yang mudah dan murah serta bernilai diagnostik tinggi. Cara pencegahan dan terapinya juga belum diketahui secara pasti. Sampai saat ini belum ditemukan terapi definitif untuk menghentikan AD, yang ada adalah memperlambat progresifitas AD. (Murraym, 2013).

Penelitian-penelitian telah banyak dilakukan untuk mengetahui dampak pemberian estrogen sebagai TSH pada kejadian AD. (Shaywitz, 2000) Beberapa penelitian menunjukkan manfaat estrogen pada morfologi otak dan fungsi kognisi. Pada penelitian yang menggunakan tikus

yang di ovariectomi yang kemudian diberikan estrogen menunjukkan peningkatan pertumbuhan neuron dan dendrit di hipokampus. Penelitian yang lain dengan sampel yang serupa, menunjukkan peningkatan fungsi kognisi dan belajar (McEwen, 1999)

Telah dilakukan tiga puluh dua penelitian yang melibatkan 120 perempuan yang mengalami AD ringan hingga sedang. Sampel terbagi menjadi kelompok placebo, *conjugated equine oestrogen* (CEO) 0.625 dan 1.25 mg/hari selama 2, 6, 12 dan 15 bulan. Diperoleh hasil pemberian estrogen tidak memperlambat perburukan AD dan disarankan estrogen tidak diberikan sebagai terapi AD. Sementara penelitian meta analisis lain memaparkan pemberian estrogen pada perempuan menopause yang menderita AD hanya bermanfaat selama 2 bulan. (Craig, 2008)

Dampak pemberian estrogen terlihat pula pada studi in vitro menggunakan kultur neuron hipokampus. Pada penelitian ini estrogen menginduksi pertumbuhan filipodial dan bertambahnya neuron beserta kompleksitas percabangannya. (Peterson, 2000) Sementara pemberian estrogen pada tikus terbukti meningkatkan densitas reseptor kolinergik muskarinik (Van Huijzen, 1994), peningkatan afinitas ambilan kolin dan aktifitas ChAT pada *basal forebrain* dan dua area proyeksinya (region CA1 di hipokampus dan korteks lobus frontalis), (Gibbs, 2000) memodulasi dihasilkannya asetilkolin (Gibbs, 1997) dan memperbaiki defisit memori akibat induksi skopolamin. (Gibbs, 1998)

Pengguna estrogen secara bermakna lebih kecil kemungkinan mengalami AD dibandingkan mereka yang belum pernah mengonsumsi estrogen. (LeBlanc, 2001) Dari studi in vivo dan in vitro menggunakan hewan coba diperoleh periode kritis pada perimenopause saat dimulainya terapi estrogen yang akan memberi dampak proteksi pada munculnya AD. Pemberian terapi estrogen setelah melewati masa kritis ini tidak akan memberi dampak pada AD. (Brinton, 2005; Lacresse 2002; Maki, 2005) WHIMS sebaliknya mendapatkan bahwa estrogen tidak memperbaiki fungsi kognisi terutama bila diberikan pada perempuan berusia lebih dari 65 tahun. (Markou, 2005)

KESIMPULAN

Angka harapan hidup perempuan lebih besar daripada laki-laki, dengan konsekuensi hidup lebih lama dengan pasca menopause sehingga perempuan mempunyai risiko lebih tinggi untuk mengalami AD dibandingkan laki-laki akibat hipoestrogen pasca menopause. Dampak LTED pada perempuan menopause adalah neurodegenerasi, ketidakseimbangan kognisi dan hilangnya neuroprotektif dari estradiol. Pemberian estrogen sebagai TSH untuk memperbaiki fungsi kognisi pada menopause masih kontroversi.

DAFTAR PUSTAKA

- Alquran created by Allah.
- Badan Perencanaan Pembangunan Nasional (BPPN), Badan Pusat Statistik (BPS), United Nation Population Fund (UNPF), 2013, Proyeksi Penduduk Indonesia *Indonesian Population Projection 2010-2035*, Badan Pusat Statistik, 2013, p: 23-40.
- Brinton RD. 2005, Investigative models for determining hormone therapy-induced outcomes in brain: evidence in support of a healthy cell bias of estrogen action. *Ann NY Acad Sci*; 1052: 57-74
- Bruce D, J. Rymer / 2009 Symptoms of the menopause, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 23 (2009) 25-32
- Craig M, Robertson DM, van Amelsvoort TAMJ et al. 2003, Effects of estrogen replacement therapy on age-related differences in lobar brain volumes. *Biol Psychiatry*; 55: S115 (abstract).
- Cumming JL, 2004, Review Article : Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004;351:56-6
- Darrell WB, Krishnan D, Chandramohan W, Virendra B. et al, 2007 Neurotrophic and Neuroprotective Actions of Estrogen: Basic Mechanisms and Clinical Implications, *Steroids*. 2007 May ; 72(5): 381-405.
- Dunnen dWF, Brouwer WH, Bijlard E, et al. 2008, No disease in the brain of a 115-year-old woman. *Neurobiol Aging* ;29:1127-32
- Duthey B, 2013 Update on 2004 Background paper, BP 6.11 Alzheimer Disease. Diunduh

- dari http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_11Alzheimer.pdf pada tanggal 4 Maret 2015.
- Eberling JL, Wu C, Mungas D et al. Preliminary evidence that oestrogen protects against age-related hippocampal atrophy. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 725–732.
- Eberling JL, Wu C, Tong-Turnbeaugh R et al. 2004, Estrogen-and-tamoxifen-associated effects on brain structure and function. *Neuroimage*; 21: 364–371
- Genazzani AR, Bernardi F, Pluchino N, Begliuomini S, et al, 2005 Endocrinology of Menopausal Transition and Its Brain Implications *CNS Spectr*. 2005;10(6):449-457
- Gibbs RB, Burke AM & Johnson DA. 1998, Estrogen attenuates effects of scopolamine and lorazepam on memory acquisition and retention. *Horm Behav* 1998; 34: 112–125.
- Gibbs RB, Hashash A & Johnstone DA. 1997, Effects of oestrogen on potassium-stimulated acetylcholine release in the hippocampus and overlying cortex of adult rats. *Brain Res* 1997; 749: 143–146.
- Lacreuse A, Wilson ME & Herndon JG. 2002, Estradiol, but not raloxifene, improves aspects of spatial working memory in aged ovariectomized rhesus monkeys. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 589–600
- LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BKS et al. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and metaanalysis *JAMA* 2001; 285: 1489–1499.
- Maki PM. A systematic review of clinical trials of hormone therapy on cognitive function: effects of age at initiation and progestin use. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1052: 182–197.
- Markou A, Duka T, Prelevic GM, 2005, Review : Estrogen and brain function, *Hormones* 4(1):9-17
- Martin P, Matthew P, Guerchet M, 2013, World Alzheimer Report 2013 Journey of caring an analysis of long term care dementia, Alzheimer's Disease International (ADI), London
- Masoro EJ., 2012, The physiology of aging dalam Boron WF, Boulpaep, EL., Medical physiology, Elsevier Inc, Second edition, chap 62, p:1281-92
- McEwen B, Alves S. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev*. 1999 ; 20:279-307
- Melmed S, Kenneth S, Polonsky, Larsen R, Henry MK, 2011, Williams Textbook of endocrinology, edisi ke -12, WB Saunders, Philadelphia, p:
- Murray, MT., 2013, Alzheimer's disease dalam Pizzomo JE., Murray., MT, Textbook of natural medicine, Churchill Livingstone, Missouri, ISBN : 978-1-4377-2333-5, 4th edition, p. 1189-1199
- Natasha N.M, Toni RP, 2013, *Review Article* Estrogen Signaling and the Aging Brain: Context-Dependent Considerations for Postmenopausal Hormone Therapy *ISRN Endocrinology Volume 2013*, Article ID 814690, 16 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/814690>
- Neil FG Rhoda HC, Samara BG; Ira AK, Dwain EW, 2011, American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for The Diagnosis and Treatment of Menopause, *Endocr Pract* : 17 (Suppl 6)
- Pompili A, Arnone B, Gasbarri A, 2012, Review Estrogen and memory in physiological and neuropathological condition, *Psychoneuroendocrinology* (2012) 37, 1379—1396,
- Population Division United Nation, 2014, Population ageing and sustainable development, *Popfacts*;4:1-4.
- Satoshi M, Risa, I, Soichi O, Masataka K, Yukiko M, Samik G, Tadashi M, Akinori M, Ryozo K, Hiroshi T, *AlzPathway: a comprehensive map of signaling pathways of Alzheimer's disease*, *BMC Systems Biology* 2012, 6:52
- Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG, 2008, dalam Menopause transition Williams gynecology, The McGraw-Hill Companies, New York, p:468-91
- Scott E., Zhang Q., Wang R., Vadlamudi R., Brann D., 2012, Review Estrogen neuroprotection

- and the critical period hypothesis, *Frontiers in Neuroendocrinology* 33 (2012) 85–104
- Selkoe DJ, 2002, Alzheimer's disease is a synaptic failure, *Science*, 298:789-91
- Shaywitz BA, Shaywitz SE, 2000, Estrogen and Alzheimer Disease Plausible Theory, Negative Clinical Trial, *JAMA*;283 (8): 1055-1056
- Speroff L, Fritz MA, 2005, Menopause and the perimenopausal transition, dalam *Clinical gynecologic endocrine and infertility*, Edisi 5, Lipincott Williams & Wilkin, Philadelphia, p: 621-88
- United Nations, 2013, World population ageing 2013, diunduh dari www.unpopulation.org
- World Health Organization (WHO), 2012 . *Dementia: a public health priority*. Geneva, World Health Organization.
- World Health Organization (WHO). 2011, *World Health Statistics 2011*. Geneva, World Health Organization