



Pengaruh Donepezil terhadap Interval QT pada Pasien dengan Penyakit Alzheimer: A Scoping Review

The Effect of Donepezil on the QT Interval in Patients with Alzheimer's Disease: A Scoping Review

Ariq Rifqiul Hisyam^{1*}, Sumarno²

ARTICLE INFO

Submitted: 01-05-2026

Revised: 10-05-2026

Accepted: 30-06-2026

¹Program Studi Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya

²Departemen Farmasi Praktis, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya

*Ariq Rifqiul Hisyam

Email: ariq.rifqiul.hisyam-2024@ff.unair.ac.id



ABSTRAK

Donepezil, suatu inhibitor asetilkolinesterase yang banyak diresepkan untuk penyakit Alzheimer, telah dikaitkan dengan efek kardiovaskular potensial, khususnya perpanjangan interval QT yang dapat menyebabkan aritmia berat. Ulasan pencarian ini, yang mengikuti metodologi Joanna Briggs Institute (JBI), bertujuan untuk mengevaluasi bukti klinis mengenai asosiasi tersebut. Pencarian komprehensif dilakukan di sepuluh basis data (PubMed, Scopus, Google Scholar, ProQuest, ScienceDirect, Cochrane, Wiley, SpringerLink, Taylor & Francis, dan Portal Garuda) pada periode November 2025–Januari 2026, yang mencakup publikasi dari Januari 2015 hingga Januari 2026. Dua peneliti secara independen melakukan penyaringan dan ekstraksi data. Sebanyak 4 studi yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis secara deskriptif. Sintesis bukti mengungkapkan gambaran yang kompleks. Secara keseluruhan, studi-studi tersebut mengindikasikan bahwa terapi donepezil dikaitkan dengan peningkatan moderat pada durasi interval QT, yang dipengaruhi oleh dosis. Efek ini lebih nyata pada subkelompok rentan, khususnya pada dosis 10 mg/hari dan pada pasien dengan faktor risiko spesifik seperti ketidakseimbangan elektrolit atau polifarmasi. Namun, transisi dari efek elektrofisiologis ini menjadi aritmia yang signifikan secara klinis pada populasi Alzheimer umum tanpa kondisi jantung yang sudah ada sebelumnya tampaknya relatif rendah. Kesimpulan: Donepezil terbukti menyebabkan perpanjangan interval QT yang bersifat moderat dan bergantung pada dosis serta durasi terapi, terutama pada dosis 10 mg/hari, penggunaan jangka panjang (>1 tahun), serta pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, hipokalemia, atau polifarmasi. Meskipun risiko transisi ke aritmia berat seperti *Torsades de Pointes* pada populasi Alzheimer tanpa penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya tergolong rendah, pemantauan elektrokardiogram (EKG) baseline sebelum terapi dan berkala setelah 1–3 bulan, serta pada setiap perubahan dosis atau penambahan obat yang berpotensi berisiko, sangat disarankan, khususnya di negara berkembang seperti Indonesia yang belum memiliki pedoman nasional.

Kata Kunci: Donepezil, Perpanjangan Interval QT, Penyakit Alzheimer, Aritmia

ABSTRACT

Donepezil, a widely prescribed acetylcholinesterase inhibitor for Alzheimer's disease, has been associated with potential cardiovascular effects, particularly QT interval prolongation, which may lead to severe arrhythmias. This scoping review, following the Joanna Briggs Institute (JBI) methodology, aimed to evaluate the clinical evidence regarding this association. A comprehensive search was conducted across ten databases (PubMed, Scopus, Google Scholar, ProQuest, ScienceDirect, Cochrane, Wiley, SpringerLink, Taylor & Francis, and Portal Garuda) from November 2025 to January 2026, covering publications from January 2015 to January 2026. Two reviewers independently performed screening and data extraction. A total of 4 studies meeting the inclusion criteria were analyzed descriptively. The evidence synthesis revealed a nuanced picture. Overall, the studies indicated that donepezil therapy is associated with a modest, dose-dependent increase in QT

interval duration, with more pronounced effects in vulnerable subgroups, particularly at 10 mg/day and in patients with electrolyte imbalances or polypharmacy. However, the risk of transitioning from this electrophysiological effect to clinically significant arrhythmias, such as *Torsades de Pointes*, in the general Alzheimer's population without pre-existing cardiac conditions, appears relatively low. In conclusion, although the risk of progression to *Torsades de Pointes* in patients without pre-existing heart disease is low, baseline and periodic ECG monitoring (after 1–3 months, at each dose change, or when adding at-risk medications) is strongly recommended, particularly in developing countries like Indonesia that currently lack national guidelines.

Keywords: Donepezil, QT Interval prolongation, Alzheimer's Disease, Arrhythmia

1. PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer (AD) merupakan gangguan neurologis pada otak yang menyebabkan kehilangan memori secara progresif dan penurunan fungsi kognitif, yang pada akhirnya mengganggu kemampuan untuk melakukan tugas sehari-hari yang paling sederhana. Secara biologis, penyakit Alzheimer ditandai dengan proses penumpukan yang bersifat abnormal pada protein amyloid- β (membentuk plak) dan protein tau (membentuk serabut saraf yang kusut) di otak (Jack et al., 2018)

Penyakit Alzheimer merupakan penyakit dengan tingkat mortalitas dan morbiditas yang cukup tinggi (Alzheimer's Association, 2024). Menurut *Alzheimer's Association* pada tahun 2022, penyakit Alzheimer merupakan penyebab kematian keenam tertinggi di dunia, dengan angka mencapai 120.122 kematian. Angka kematian tahunan akibat penyakit Alzheimer meningkat secara signifikan seiring bertambahnya usia, terutama setelah usia 65 tahun. Sekitar tahun 2000 hingga 2022, angka kematian akibat penyakit Alzheimer meningkat sebesar 43% pada kelompok usia 65–74 tahun, 48% pada kelompok usia 75–84 tahun, dan 70% pada kelompok usia ≥ 85 tahun (Alzheimer's Association, 2024). Prevalensi di Indonesia pada tahun 2021 menunjukkan bahwa penyakit Alzheimer memiliki prevalensi sebesar 27,9%, artinya sekitar 4,2 juta warga Indonesia menderita penyakit Alzheimer. Angka tersebut termasuk lebih tinggi di atas 20%, jika dibandingkan secara global, yang hanya sekitar 4-9% (Jain & Hogervorst, 2025).

Pada Juli 2021, Badan Pengawas Obat Eropa (*European Medicines Agency/EMA*) menyatakan bahwa donepezil dapat meningkatkan risiko gangguan konduksi jantung, termasuk perpanjangan interval QT dan *Torsades de Pointes* (TdP) (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), 2021). Menurut Badan Pengawas Obat Australia (*Therapeutic Goods Administration/TGA*), hingga tahun 2022, terdapat 18 laporan pasien yang mengalami gangguan konduksi jantung akibat pemberian donepezil. Oleh karena itu, pemantauan klinis terhadap fungsi jantung mungkin diperlukan, terutama pada individu berisiko, karena dapat meningkatkan mortalitas pada pasien (Therapeutic Goods Administration, 2022).

Berdasarkan pernyataan Sistem Pelaporan Kejadian Tidak Diinginkan (*Adverse Event Reporting System/FAERS*) yang dirilis oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (*Food and Drug Administration/FDA*) pada tahun 2023, beberapa obat penghambat antikolinesterase, salah satunya adalah Donepezil, dapat menimbulkan efek samping potensial, yaitu perpanjangan interval QT dan *Torsades de Pointes* (TdP) (U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2023). Beberapa penelitian terkini, termasuk studi farmakovigilans menggunakan data FAERS periode 2004–2022, menemukan adanya risiko kuat dan konsisten terjadinya *Torsades de Pointes* (TdP) serta perpanjangan interval QT dengan penggunaan penghambat kolinesterase (*cholinesterase inhibitors/ChEIs*) (Zhang et al., 2024). Sebuah studi tahun 2020 mengungkapkan hubungan signifikan antara penggunaan Donepezil selama lebih dari satu tahun dengan perpanjangan interval PR, QRS, dan QT (Kho et al., 2020).

Berdasarkan pernyataan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) dalam warta berita MESO pada November 2022, BPOM belum menerima laporan Kejadian Tidak Diinginkan/Efek Samping Obat (KTD/ESO) terkait risiko gangguan konduksi jantung yang menyebabkan perpanjangan interval QT atau *Torsades de Pointes* (TdP). Meskipun demikian, BPOM telah melakukan kajian keamanan lebih lanjut terhadap risiko gangguan konduksi jantung yang berkaitan dengan penggunaan donepezil sejak tahun 2022 (Isnariani & Febrina, 2022). Berdasarkan tinjauan literatur yang dilakukan penulis, belum terdapat pedoman atau protokol penatalaksanaan di Indonesia yang secara khusus mengatur aturan, waktu, dan durasi pemberian donepezil pada pasien Alzheimer yang berpotensi menimbulkan efek samping perpanjangan interval QT dan *Torsades de Pointes* (TdP). Pedoman yang tersedia, seperti *Panduan Praktik Klinis Neurologi 2023* dari Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia

(PERDOSSI), masih bersifat umum untuk diagnosis dan tatalaksana demensia serta belum memuat rekomendasi spesifik mengenai pemantauan interval QT pada pasien yang menerima terapi donepezil (Kurniawan et al., 2023). Sampai dengan saat ini, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia juga belum menerbitkan protokol klinis nasional yang secara khusus mengatur tata laksana farmakoterapi Alzheimer, termasuk panduan pemantauan kardiovaskular pada pengguna donepezil. Hal ini berbeda dengan beberapa negara lain seperti Brasil dan Turki yang telah memiliki protokol klinis nasional untuk penyakit Alzheimer yang terintegrasi dalam sistem kesehatan mereka (Ministério da Saúde do Brasil, 2022; Sağlık et al., 2025).

Dalam lanskap terapi farmakologi penyakit Alzheimer, penghambat asetilkolinesterase (*acetylcholinesterase inhibitors*/AChEIs) seperti donepezil tetap menjadi andalan dalam penatalaksanaan gejala kognitif pada tahap ringan hingga sedang. Donepezil bekerja dengan meningkatkan kadar asetilkolin di sinaps otak—sebuah neurotransmitter yang penting untuk proses memori dan berpikir, yang kadarnya menurun pada penderita Alzheimer. Keefektifannya dalam memperbaiki fungsi kognitif, perilaku, dan aktivitas kehidupan sehari-hari telah didukung oleh bukti ilmiah yang luas (Diaz-Galvan et al., 2023). Namun, seperti kebanyakan obat, donepezil tidak lepas dari efek samping yang umumnya bersifat gastrointestinal, seperti mual dan diare. Temuan terbaru mengenai risiko kardiovaskular, khususnya perpanjangan interval QT, menambah lapisan kompleksitas baru dalam penilaian rasio manfaat-risiko terapinya, terutama pada populasi pasien lansia yang rentan dan sering memiliki komorbiditas jantung (Huang & Alsabbagh, 2020).

Risiko perpanjangan interval QT dan TdP merupakan masalah keamanan serius karena berpotensi fatal (Vandael et al., 2017). Oleh karena itu, pemantauan elektrokardiogram (EKG) secara berkala sangat penting, khususnya pada pasien dengan faktor risiko predisposisi seperti kelainan elektrolit, bradikardia, atau penggunaan obat lain yang juga memperpanjang interval QT (Vandael et al., 2017). Dalam konteks praktik klinis di Indonesia, penerapan pemantauan rutin semacam ini menghadapi tantangan tersendiri. Belum meratanya layanan jantung spesialisasi di Indonesia (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2024) serta masih terbatasnya jejaring dan kesadaran terhadap perawatan demensia secara umum (van der Ploeg et al., 2025) turut menyulitkan implementasi pemantauan EKG pada pasien Alzheimer yang menerima donepezil. Selain itu, biaya tambahan bagi pasien dan belum adanya pedoman nasional yang spesifik untuk pemantauan ini masih menjadi kendala praktis yang perlu diatasi. Situasi ini menciptakan kesenjangan antara temuan keamanan global dan implementasi praktis di tingkat layanan kesehatan.

Scoping review ini bertujuan untuk memetakan dan mengevaluasi bukti yang ada mengenai pengaruh donepezil terhadap interval QT pada pasien penyakit Alzheimer. Tinjauan ini akan menyelidiki kekuatan dan konsistensi hubungan tersebut, menganalisis faktor-faktor yang memengaruhi risiko (seperti dosis, durasi penggunaan, dan komorbiditas pasien), serta mengkaji pemantauan kardiak yang direkomendasikan dalam literatur. Selain itu, tinjauan ini juga akan mengeksplorasi implikasi klinis dari temuan-temuan tersebut dan kebutuhan potensial untuk penyesuaian tata laksana terapi, baik dalam pemberian donepezil sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan obat lain yang memiliki risiko kardi toksisitas (Nham et al., 2024; Kuwahata et al., 2021). Mengingat penggunaan donepezil yang luas dan sifat TdP yang berpotensi fatal, memperjelas risiko kardiovaskular ini dan merumuskan strategi pemantauan yang praktis memiliki signifikansi klinis yang sangat penting. Oleh karena itu, *scoping review* ini bertujuan untuk menyintesis bukti terkini guna menjembatani kesenjangan antara pengetahuan dan implementasi, khususnya di lingkungan dengan sumber daya terbatas seperti Indonesia (Kuwahata et al., 2021). Temuan ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi klinisi dan pembuat kebijakan dalam mengoptimalkan penggunaan donepezil yang aman, dengan menyeimbangkan manfaat kognitifnya terhadap risiko kardiovaskularnya (Kuwahata et al., 2021).

Pemilihan desain *scoping review* dalam penelitian ini didasarkan pada pertimbangan bahwa topik mengenai efek perpanjangan interval QT dan *Torsades de Pointes* (TdP) akibat pemberian donepezil pada pasien Alzheimer masih tergolong luas dan belum banyak dieksplorasi secara terintegrasi. Berbeda dengan *systematic review* yang umumnya dirancang untuk menjawab pertanyaan klinis yang spesifik dan sempit serta menilai kualitas bukti secara kritis untuk mendukung rekomendasi praktik klinis (Munn et al., 2018), *scoping review* lebih sesuai digunakan ketika tujuan utama penelitian adalah untuk memetakan cakupan literatur yang tersedia, mengidentifikasi kesenjangan penelitian, serta merangkum variasi desain studi, populasi, dan luaran yang dilaporkan (Tricco et al., 2018). Pendekatan ini memungkinkan peneliti untuk menangkap heterogenitas bukti yang ada tanpa harus

melakukan penilaian kualitas yang ketat sebagai syarat inklusi (Munn et al., 2018), sehingga sangat tepat untuk memberikan gambaran awal (*baseline mapping*) mengenai hubungan antara terapi donepezil dan risiko kardiovaskular yang jarang namun serius. Dengan demikian, scoping review dipilih karena penelitian ini bertujuan untuk memetakan dan mengarakterisasi bukti yang tersedia, bukan untuk menjawab pertanyaan efektivitas atau keamanan secara kuantitatif yang terfokus (Aguilera-Eguía et al., 2024; Munn et al., 2018).

2. METODE

Rancangan penelitian ini menggunakan scoping review. Scoping review merupakan suatu pendekatan dalam meninjau literatur yang digunakan untuk mengkaji suatu bidang penelitian secara komprehensif yang bertujuan untuk memetakan konsep-konsep kunci, mengidentifikasi sumber dan jenis bukti yang tersedia, serta mengkaji ruang lingkup, jangkauan, dan sifat aktivitas penelitian dalam suatu topik dengan memetakan pertanyaan penelitian yang luas, mengidentifikasi semua studi yang relevan tanpa membatasi desain studi tertentu, menyeleksi studi melalui kriteria inklusi yang iteratif, melakukan pemetaan data untuk mencatat informasi kunci dari setiap studi, mengolah, meringkas, melaporkan hasil secara naratif dan tematik guna memberikan gambaran menyeluruh tentang bukti yang ada dan mengidentifikasi celah dalam literatur (Peters et al., 2015). Subjek penelitian adalah jurnal internasional maupun nasional yang berkaitan dengan efek perpanjangan Interval QT dan *Torsades de Pointes* (TdP) dengan pemberian terapi Donepezil pada pasien Alzheimer. Pengumpulan data berdasarkan sumber informasi kepustakaan yang diperoleh dari beberapa artikel ilmiah. Laporan penelitian ini disusun berdasarkan pedoman PRISMA-ScR untuk memastikan pelaporan yang transparan dan komprehensif.

Tinjauan Scoping Review ini dilakukan sesuai dengan pedoman *Joanna Briggs Institute* (JBI). Bukti-bukti dikaji/ditelaah dengan mengkategorikan literatur berdasarkan sifat, karakteristik, dan volumenya (Peters et al., 2015). Metodologi yang digunakan melibatkan prosedur sistematis, termasuk penentuan topik fokus review, pertanyaan penelitian yang tepat, kriteria inklusi/eksklusi yang spesifik.

Protokol tinjauan scoping review ini menetapkan pencarian sistematis di berbagai basis data (seperti PubMed, Scopus, Google Scholar, ProQuest, ScienceDirect, Cochrane, Wiley, SpringerLink, Taylor & Francis, dan Portal Garuda) pada November 2025–Januari 2026. Strategi pencarian dirancang untuk mengidentifikasi catatan yang memuat istilah 'Donepezil', 'Perpanjangan Interval QT', 'Penyakit Alzheimer', dan 'Aritmia' dalam abstrak. Filter akan diterapkan untuk membatasi hasil hanya pada studi yang diterbitkan dalam jurnal *peer-reviewed* dalam 11 tahun terakhir (Januari 2015 - Januari 2026) serta ditulis dalam bahasa Inggris atau Indonesia.

Proses skrining dilakukan dengan mengidentifikasi studi-studi yang berkaitan dengan pengaruh donepezil terhadap perpanjangan interval QT pada pasien dengan penyakit Alzheimer. Hasil pencarian awal disaring berdasarkan relevansi serta tujuan penelitian maupun ketersediaan akses terhadap teks lengkap. Tabel 1 secara garis besar merangkum hasil pencarian dan proses seleksi selanjutnya.

Tabel 1. Kata Kunci Pencarian Literatur

Database	Kata Kunci	Number of Articles (After screening)	Access Date
Pubmed	(Donepezil [Title/Abstract]) AND (QT[Title/Abstract] OR "QT interval"[Title/Abstract] OR "QT prolongation"[Title/Abstract] OR "QTc"[Title/Abstract]) AND (Arrhythmia [Title/Abstract] OR "cardiac arrhythmia"[Title/Abstract] OR "heart rhythm"[Title/Abstract] OR "electrocardiogram"[Title/Abstract] OR ECG[Title/Abstract])	12	28-11-2025
Scopus	Donepezil AND ("QT Interval" OR "QT prolongation") AND "Alzheimer's Disease" AND (Arrhythmia OR "Cardiac arrhythmia")	53	30-11-2025
Science Direct	(Donepezil) AND ("QT Interval" OR "QT prolongation") AND ("Alzheimer's Disease") AND (Arrhythmia)	11	31-01-2026
Cochrane	Donepezil AND ("QT Interval" OR "QT prolongation")	9	29-11-2025

	AND "Alzheimer's Disease" AND Arrhythmia		
Wiley	Donepezil AND ("QT Interval" OR "QT prolongation") AND "Alzheimer's Disease" AND Arrhythmia	9	30-11-2025
Grey Literature (Google Scholar)	Donepezil "QT interval prolongation" "Alzheimer's Disease" Arrhythmia	71	29-11-2025
ProQuest	(ab(Donepezil) OR ab("Aricept")) AND (ab("QT interval" OR "QT prolongation" OR "long QT" OR arrhythmia* OR torsade*)) AND (ab("Alzheimer*" OR dementia))	7	30-11-2025
Garuda	Donepezil + Alzheimer + Aritmia	1	29-11-2025
Springer Link	("donepezil" OR "acetylcholinesterase inhibitor") AND ("QT interval" OR "QTc" OR "QT prolongation" OR "electrocardiogram" OR "cardiac repolarization") AND ("Alzheimer's disease" OR "dementia")	23	02-12-2025
Taylor & Francis	("donepezil" OR "acetylcholinesterase inhibitor*") AND ("QT interval" OR "QTc" OR "QT prolongation" OR "cardiac repolarization") AND ("Alzheimer* disease" OR "Alzheimer*" OR "dementia")	7	02-12-2025

Proses seleksi studi terdiri dari dua tahap: pertama, penelaahan judul dan abstrak, dan kedua, penelaahan artikel teks lengkap. Seleksi dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan (Tabel 2) dan diterapkan secara bertahap sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 1, dengan mengikuti panduan PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Proses seleksi studi dilakukan oleh satu reviewer (penulis pertama) berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Untuk meminimalkan risiko kesalahan, dilakukan verifikasi ulang terhadap seluruh artikel yang telah masuk tahap seleksi teks lengkap oleh peneliti kedua. Meskipun demikian, proses seleksi oleh satu reviewer tetap menjadi keterbatasan utama penelitian ini karena berpotensi menimbulkan bias seleksi yang akan dibahas lebih lanjut pada bagian pembahasan. Keputusan untuk menyaring artikel relevan didasarkan pada keahlian penulis dalam konteks penelitian selama proses telaah abstrak. Sebanyak 203 artikel potensial diidentifikasi melalui penelusuran di berbagai basis data seperti PubMed, Scopus, Google Scholar (Kepustakaan Kelabu), ProQuest, ScienceDirect, Cochrane, Wiley, SpringerLink, Taylor & Francis, dan Portal Garuda. Setelah penyaringan, banyak artikel dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi, seperti: bukan *full-text article* atau *original article*, tidak melibatkan pasien Alzheimer yang menerima terapi donepezil dengan atau tanpa plasebo, atau bukan merupakan desain studi tertentu (RCT, kohort, *case-control*, *cross-sectional*, atau *case report*). Selain itu, artikel dikeluarkan jika merupakan artikel tinjauan (*review article*), tidak melaporkan hasil pengukuran interval QT. Alasan eksklusi lain mencakup artikel yang tidak berbahasa Inggris atau Indonesia, tidak tersedia dalam teks lengkap, duplikat, atau tidak relevan dengan studi. Pada akhirnya, hanya 4 artikel yang memenuhi seluruh kriteria inklusi dan dimasukkan ke dalam tinjauan ini.

Tabel 2. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi	Kriteria Eksklusi
<i>Full text article</i>	<i>Review article</i>
<i>Original article</i>	Studi yang tidak melaporkan hasil pengukuran interval QT
Pasien Alzheimer yang menerima terapi donepezil dengan atau tanpa Plasebo	Artikel tanpa teks lengkap yang dapat diakses (hanya abstrak), duplikasi, tidak relevan dengan studi
<i>RCT, Cohort, Case Control, Cross-Sectional Studies, atau Case Report</i>	Artikel dalam bahasa selain Inggris atau Indonesia (jika tidak ada terjemahan resmi)

Kriteria inklusi untuk tinjauan ini disusun berdasarkan kerangka PCC (Population: pasien dengan penyakit Alzheimer; Concept: pemberian donepezil; Context: perubahan atau efek terhadap interval QT) sebagaimana dirinci dalam Tabel 2. Data diekstraksi dari artikel jurnal asli (*original article*) teks lengkap yang memenuhi seluruh kriteria inklusi, termasuk studi dengan desain RCT, kohort, *case-control*, *cross-sectional*, atau *case report*, serta melibatkan pasien Alzheimer yang menerima terapi donepezil dengan atau tanpa plasebo. Studi ini menggunakan formulir ekstraksi data yang dikembangkan oleh Joanna Briggs Institute (Peters et al., 2015), yang mencakup ringkasan deskriptif hasil-hasil kunci, diorganisasikan sesuai dengan konsep teoritis yang mendasari tinjauan. Sebuah kerangka analitis dikembangkan untuk mendokumentasikan studi-studi terpilih dalam lembar kerja Excel dalam bentuk hasil ekstraksi artikel, mencakup karakteristik studi seperti peneliti, tahun, negara, tujuan penelitian, desain studi, teknik pengambilan sampel, populasi, dosis donepezil, durasi pemberian, metode pengukuran interval QT, keparahan Alzheimer, temuan utama, luaran primer, dan kesimpulan (Tabel 3). Temuan dari tinjauan ini dilaporkan secara naratif, dengan fokus pada tema-tema yang diidentifikasi dari literatur terkait pemberian donepezil dan dampaknya terhadap interval QT pada pasien dengan penyakit Alzheimer.

Penelitian ini tidak mendaftarkan protokol pada platform registrasi tertentu seperti PROSPERO atau Open Science Framework. Namun demikian, untuk menjamin transparansi dan ketelitian metodologis, pelaporan tinjauan ini mengikuti pedoman PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews*) (Tricco et al., 2018; Page et al., 2021). Persetujuan etik tidak diperlukan karena penelitian ini berbasis pada sintesis literatur yang telah dipublikasikan dan tidak melibatkan eksperimen langsung pada manusia atau hewan. Meskipun demikian, tinjauan ini tetap mematuhi prinsip-prinsip etika penelitian yang mapan dalam pelaksanaan dan pelaporannya, termasuk penghindaran terhadap fabrikasi, falsifikasi, plagiarisme, dan publikasi duplikat, sesuai dengan pedoman relevan dalam etika farmasi klinis dan tinjauan pustaka.



Gambar 1. Flowchart diagram scoping review

Tabel 3. Hasil Ekstraksi Artikel

Penulis	Tahun Publikasi	Desain Penelitian	Negara	Intervensi	Populasi	Total sampel (n)	Umur (tahun $\pm$ SD)	Kelompok Pembanding	Luaran Klinik pada EKG
Kho et al	2020	Retrospektif	Inggris Raya	Donepezil 5 mg dan 10 mg (durasi 1-5 tahun)	Semua Pasien dementia	59 pasien (donepezil) + 53 pasien (Kontrol)	86 $\pm$ 5 tahun (Donepezil) + 85 $\pm$ 5 tahun (Kontrol)	Kelompok kontrol (usia, jenis kelamin, etnis, komorbiditas yang sama) tanpa donepezil	Donepezil menyebabkan prolongasi signifikan pada interval PR, QRS, QT, dan QTc ($p < 0,05$). Sebanyak 13,6% pasien meningkat risiko aritmogenik berdasarkan QT nomogram, dengan 27 pasien mengalami QTc memanjang
Isotalo et al	2026	Retrospektif	Finlandia	97 dari 126 pasien (77%) mendapatkan Donepezil	Pasien lanjut usia (≥ 70 tahun) dengan gangguan kognitif/demensia	126 pasien	81.1 $\pm$ 4.1 tahun	Tidak ada kelompok pembanding eksternal	Donepezil tidak menunjukkan prolongasi QTc yang signifikan (420,8 $\rightarrow$ 423,9 ms, $*p = 0,13$). Proporsi QTc patologis meningkat dari 7,9% menjadi 12,7% namun tidak signifikan ($*p = 0,21$).
Homma et al	2016	Randomized Control Trial (RCT)	Jepang	Donepezil sustained release (SR) 23 mg/hari vs donepezil immediate release (IR) 10 mg/hari (durasi 24 minggu)	Pasien rawat jalan dengan severe Alzheimers disease (SAD)	351 pasien (IR 10 mg: 166, SR 23 mg: 185)	76,0 $\pm$ 8,8 tahun	Donepezil immediate release (IR) 10 mg/hari (bukan plasebo)	Donepezil tidak menunjukkan prolongasi QTc yang signifikan. (3,8% vs 3,0%). Kesimpulan: efek pada QTc masih dalam batas aman.

Kuwahata et al	2021	Retrospektif	Jepang	Donepezil dengan dosis 3 mg [4%], 5 mg [89%], dan 10 mg [7%])	Pasien rawat jalan (outpatient) usia >65 tahun dengan Alzheimer's disease	114 pasien (kelompok donepezil: 57, kelompok kontrol: 57)	84,6 ± 5,8 tahun (Donepezil) 84,1 ± 6,3 tahun (Kontrol)	(Kelompok kontrol (usia dan jenis kelamin yang sama) yang tidak menerima donepezil	Donepezil meningkatkan QTc secara signifikan (0,433→0,442 s, *p* < 0,05) dengan proporsi QTc yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol (30% vs 9%, OR 4,42). Faktor risiko yang memperkuat: gangguan fungsi ginjal (eGFR rendah) dan hipokalemia.
----------------	------	--------------	--------	---	---	---	--	--	---

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan Scoping Review yang telah dilakukan, terdapat 203 artikel yang dikumpulkan dari beberapa database. Setelah melalui proses seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, sebanyak 4 artikel yang relevan dengan pengaruh donepezil terhadap interval QT pada pasien penyakit Alzheimer dianalisis dalam penelitian ini. Keempat studi tersebut terdiri dari satu uji coba terkontrol acak (RCT) dan tiga studi retrospektif, yang berasal dari negara Inggris Raya, Finlandia, dan Jepang.

Aktivitas donepezil dalam memengaruhi interval QT telah dievaluasi dalam berbagai penelitian menggunakan elektrokardiogram (EKG) dengan berbagai metode koreksi, seperti Bazett, Fridericia, maupun nomogram QT. Donepezil, sebagai inhibitor asetilkolinesterase yang banyak diresepkan untuk penyakit Alzheimer, bekerja dengan meningkatkan kadar asetilkolin di sinaps otak. Namun, efek kolinergiknya tidak terbatas pada sistem saraf pusat, melainkan juga memengaruhi sistem saraf otonom jantung melalui aktivasi reseptor muskarinik M2. Aktivasi ini dapat memperlambat konduksi pada nodus sinoatrial dan atrioventrikular serta memengaruhi repolarisasi miokard, yang pada akhirnya berpotensi memperpanjang interval QT.

Hasil tinjauan menunjukkan bahwa aktivitas donepezil dalam memengaruhi interval QT bervariasi antar studi. Beberapa penelitian melaporkan adanya perpanjangan QT yang signifikan secara statistik, sementara penelitian lain tidak menemukan perubahan yang bermakna secara klinis. Variasi hasil ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan desain studi, karakteristik populasi, dosis donepezil yang digunakan, durasi terapi, serta metode koreksi interval QT yang diterapkan. Secara umum, aktivitas perpanjangan QT oleh donepezil menunjukkan hubungan yang bergantung pada dosis dan durasi, namun efek ini lebih nyata pada subkelompok pasien dengan faktor risiko spesifik seperti gangguan fungsi ginjal, ketidakseimbangan elektrolit, atau polifarmasi.

Berdasarkan tabel hasil ekstraksi artikel (Tabel 3), beberapa pola penting dapat diidentifikasi terkait pengaruh donepezil terhadap interval QT pada pasien penyakit Alzheimer.

Pengaruh Donepezil terhadap Interval QT

Studi yang dilakukan oleh Kho et al. (2020) di Inggris Raya melaporkan bahwa pemberian donepezil dengan dosis 5 mg dan 10 mg selama durasi 1 hingga 5 tahun menyebabkan perpanjangan yang signifikan pada interval PR, QRS, QT, dan QTc ($p < 0,05$). Sebanyak 13,6% pasien dalam studi ini menunjukkan peningkatan risiko aritmogenik berdasarkan nomogram QT, dengan 27 dari 59 pasien (45,8%) mengalami QTc memanjang. Temuan ini menunjukkan bahwa donepezil memiliki efek kumulatif terhadap konduksi jantung, terutama pada pasien dengan durasi terapi yang panjang. Kekuatan utama studi ini adalah durasi follow-up yang panjang, namun keterbatasannya terletak pada desain retrospektif dan tidak adanya kontrol terhadap faktor perancu seperti penggunaan obat kardiovaskular yang juga dapat memperpanjang QT.

Studi oleh Kuwahata et al. (2021) di Jepang pada 114 pasien rawat jalan (57 penerima donepezil dan 57 kontrol) juga melaporkan bahwa donepezil meningkatkan QTc secara signifikan dari 0,433 detik menjadi 0,442 detik ($p < 0,05$). Proporsi pasien dengan perpanjangan QTc pada kelompok donepezil lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol (30% vs 9%; OR 4,42). Studi ini juga berhasil mengidentifikasi faktor risiko yang memperkuat efek perpanjangan QT, yaitu gangguan fungsi ginjal (eGFR rendah) dan hipokalemia. Temuan ini sangat relevan secara klinis karena pasien Alzheimer lansia sering kali memiliki komorbiditas seperti penyakit ginjal kronis dan ketidakseimbangan elektrolit akibat penggunaan diuretik atau asupan nutrisi yang buruk.

Sebaliknya, studi oleh Isotalo et al. (2026) di Finlandia pada 126 pasien lansia (≥ 70 tahun) menunjukkan bahwa donepezil tidak menyebabkan perpanjangan QTc yang signifikan secara statistik, yaitu dari 420,8 ms menjadi 423,9 ms ($p = 0,13$). Meskipun proporsi QTc patologis meningkat dari 7,9% menjadi 12,7%, perubahan ini tidak signifikan secara statistik ($p = 0,21$). Perbedaan hasil dengan studi Kho et al. (2020) dan Kuwahata et al. (2021) kemungkinan disebabkan oleh durasi terapi yang lebih pendek atau karakteristik populasi yang berbeda, termasuk kemungkinan penggunaan obat lain yang memengaruhi repolarisasi jantung.

Studi oleh Homma et al. (2016) merupakan satu-satunya uji coba terkontrol acak (RCT) yang membandingkan donepezil *sustained release* (SR) 23 mg/hari dengan *immediate release* (IR) 10 mg/hari pada pasien dengan Alzheimer berat. Hasilnya menunjukkan bahwa donepezil tidak menyebabkan perpanjangan QTc yang signifikan, dengan proporsi kejadian perpanjangan QTc sebesar 3,8% pada kelompok SR 23 mg dan 3,0% pada kelompok IR 10 mg. Studi ini menyimpulkan bahwa efek donepezil terhadap QTc masih dalam batas aman. Sebagai studi dengan

desain RCT, penelitian ini memiliki tingkat bukti yang lebih tinggi dibandingkan dengan studi retrospektif, namun keterbatasannya adalah tidak adanya kelompok plasebo, sehingga sulit untuk mengisolasi efek murni donepezil.

Mekanisme Perpanjangan Interval QT oleh Donepezil

Donepezil meningkatkan kadar asetilkolin tidak hanya di sistem saraf pusat tetapi juga di sistem saraf otonom jantung. Aktivasi reseptor muskarinik M2 pada nodus sinoatrial dan atrioventrikular dapat memperlambat depolarisasi dan memengaruhi repolarisasi miokard. Tidak seperti obat antiaritmia kelas III yang secara langsung memblok saluran kalium hERG, efek donepezil terhadap QT bersifat tidak langsung dan bergantung pada kondisi klinis pasien. Hal ini menjelaskan mengapa beberapa studi (Isotalo et al., 2026; Homma et al., 2016) menunjukkan efek minimal, sementara studi lain (Kho et al., 2020; Kuwahata et al., 2021) melaporkan perpanjangan yang signifikan pada subkelompok rentan.

Faktor-Faktor yang Memengaruhi Risiko Perpanjangan QT

Berdasarkan hasil ekstraksi, faktor-faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko perpanjangan QT pada pasien yang menerima donepezil meliputi:

1. Dosis: Dosis 10 mg/hari menunjukkan efek yang lebih nyata dibandingkan dengan dosis 5 mg/hari.
2. Durasi terapi: Penggunaan jangka panjang (>1 tahun) dikaitkan dengan peningkatan risiko yang lebih tinggi.
3. Gangguan fungsi ginjal: Penurunan eGFR memperkuat efek perpanjangan QT.
4. Hipokalemia: Ketidakseimbangan elektrolit meningkatkan risiko aritmia.
5. Polifarmasi: Penggunaan obat lain yang juga memperpanjang QT meningkatkan efek aditif.

Implikasi Klinis

Implikasi klinis dari temuan ini sangat penting, terutama di Indonesia yang belum memiliki pedoman nasional untuk pemantauan EKG pada pasien Alzheimer yang menerima donepezil. Pedoman yang ada, seperti Pedoman Praktik Klinis Neurologi 2023 dari PERDOSSI, hanya menyebutkan EKG sebagai pemeriksaan penunjang dalam diagnosis demensia secara umum, tanpa memberikan rekomendasi khusus mengenai waktu, frekuensi, dan indikasi pemantauan interval QT pada pengguna donepezil (Kurniawan et al., 2023). Berdasarkan bukti yang ada, disarankan agar pemeriksaan EKG *baseline* dilakukan sebelum inisiasi donepezil, terutama pada pasien dengan riwayat penyakit jantung, gangguan elektrolit, atau yang menggunakan obat-obatan yang juga memperpanjang QT (seperti antipsikotik, antidepresan tertentu, atau diuretik). Pemantauan ulang EKG perlu dipertimbangkan setelah 1–3 bulan terapi dan setiap kali ada perubahan dosis atau penambahan obat baru yang berisiko. Ketiadaan pedoman nasional ini semakin menguatkan urgensi penyusunan rekomendasi pemantauan EKG yang kontekstual dengan sumber daya di Indonesia. Sebagai perbandingan, Brasil telah mengintegrasikan protokol klinis Alzheimer dalam sistem kesehatan nasionalnya melalui *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer* yang diterbitkan oleh Kementerian Kesehatan pada tahun 2025 (Ministério da Saúde do Brasil, 2022), sementara Turki juga memiliki protokol serupa yang direvisi secara berkala (Sağlık et al., 2025).

Keterbatasan Studi dan Kesenjangan Penelitian

Keterbatasan utama dari scoping review ini adalah jumlah studi yang sangat terbatas (n=4) dan dominasi desain retrospektif yang rentan terhadap bias. Selain itu, variasi metode koreksi QT (Bazett, Fridericia, atau nomogram) antar studi menyulitkan perbandingan langsung. Studi prospektif dengan kelompok plasebo dan durasi follow-up yang memadai sangat diperlukan untuk menentukan hubungan kausal yang lebih kuat. Penelitian pada populasi Asia Tenggara, termasuk Indonesia, juga masih belum tersedia, padahal faktor genetik dan pola komorbiditas dapat memengaruhi risiko. Proses seleksi studi pada tahap skrining judul dan abstrak dilakukan oleh satu reviewer, yang berpotensi menimbulkan bias seleksi karena keputusan inklusi/eksklusi tidak melalui konsensus independen antar-reviewer. Meskipun telah dilakukan verifikasi ulang pada tahap seleksi teks lengkap oleh peneliti kedua, proses skrining awal tetap berisiko melewatkan studi yang relevan atau memasukkan studi yang tidak sesuai kriteria. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengembangkan pedoman pemantauan yang sesuai dengan sumber daya yang tersedia di negara-negara berkembang.

4. KESIMPULAN

Scoping review ini menyimpulkan bahwa donepezil dikaitkan dengan perpanjangan interval QT yang moderat dan bergantung pada dosis, terutama pada dosis 10 mg/hari, penggunaan >1 tahun, serta pasien dengan gangguan ginjal, hipokalemia, atau polifarmasi, meskipun risiko transisi ke aritmia berat pada populasi tanpa penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya tergolong rendah.

Berdasarkan temuan scoping review ini, terdapat 4 rekomendasi utama. Pertama, lakukan skrining interval QT awal sebelum pemberian donepezil pada pasien berisiko, yaitu pasien yang menerima dosis 10 mg/hari selama lebih dari satu tahun, atau pasien dengan gangguan ginjal, hipokalemia, maupun polifarmasi. Kedua, menghindari polifarmasi dengan obat proaritmik. Ketiga, segera menyusun pedoman nasional di Indonesia. Keempat, melakukan penelitian lebih lanjut dengan desain kohort prospektif pada populasi Asia Tenggara.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Magister Farmasi Klinik Universitas Airlangga, orang tua, dan pembimbing yang telah mendukung penulisan artikel ini.

6. DAFTAR PUSTAKA

- Aguilera-Eguía, R. A., Roco-Videla, Á., López-Soto, O. P., Fuentes-Barria, H., Inostroza-Reyes, G., & Melo-Lonconao, M. (2024). Revisión sistemática frente a "scoping review": guía para una elección informada en las investigaciones. *Nutrición Hospitalaria*, 41(5), 1126–1127. <https://doi.org/10.20960/nh.05123>
- Alzheimer's Association. (2024). *2024 Alzheimer's Disease Facts and Figures Special Report: Mapping a Better Future for Dementia Care Navigation*. *Alzheimer's & Dementia*, 20(S1), 1–189. <https://doi.org/10.1002/alz.13809>
- Diaz-Galvan, P., Lorenzon, G., Mohanty, R., Mårtensson, G., Cavedo, E., Lista, S., ... & Westman, E. (2023). Differential response to donepezil in MRI subtypes of mild cognitive impairment. *Alzheimer's Research & Therapy*, 15(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01253-2>
- Homma, A., Atarashi, H., Kubota, N., Nakai, K., & Takase, T. (2016). Efficacy and safety of sustained release donepezil high dose versus immediate release donepezil standard dose in Japanese patients with severe Alzheimer's disease: A randomized, double-blind trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52 (1), 345–357. <https://doi.org/10.3233/JAD-151149>
- Huang, Y., & Alsabbagh, M. W. (2020). Comparative risk of cardiac arrhythmias associated with acetylcholinesterase inhibitors used in treatment of dementias – A narrative review. *Pharmacology Research and Perspectives*, 8(4). <https://doi.org/10.1002/prp2.622>
- Isotalo, H. K., Lehtovaara, J. K., Ekblad, L. L., Nuotio, M. S., & Langén, V. L. J. (2026). Effects of Cholinesterase Inhibitor Medication on QTc Interval in Memory Clinic Patients. *Annals of Pharmacotherapy*, 60(1), 42-52. <https://doi.org/10.1177/10600280251328530>
- Isnariani, T., & Febrina, E. (2022, November). Buletin Berita MESO Edisi November 2022. *Buletin Berita MESO*, 40(2), 30–31.
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jain, M., & Hogervorst, E. (2025). Comprehensive measurement of the prevalence of dementia in low- and middle-income countries: STRiDE methodology and its application in Indonesia and South Africa. *BJPsych Open*, 11(4). <https://doi.org/10.1192/bjo.2025.39>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2024). *RS Harapan Kita mantapkan peran sebagai pusat unggulan dan pengampu layanan jantung di Indonesia*. Diakses pada 6 Juni 2026, dari <https://kemkes.go.id/id/rs-harapan-kita-mantapkan-peran-sebagai-pusat-unggulan-dan-pengampu-layanan-jantung-di-indonesia>
- Kho, J., Ioannou, A., Mandal, A., Cox, A., Nasim, A., Metaxa, S., & Missouris, C. (2020). Long term use of donepezil and QTc prolongation. *Clinical Toxicology*, 59(3), 1. <https://doi.org/10.22541/au.158880026.67179414>
- Kurniawan, M., Rasyid, A., Gunawan, P. Y., & Susanto, A. D. (2023). *Pedoman praktik klinis neurologi 2023*. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia.
- Kuwahata, S., Takenaka, T., Motoya, T., Masuda, K., Yonezawa, H., Shintchi, S., Kawashima, Y., Mohri, S., & Ohishi, M. (2021). Effect of QT prolongation in patients taking cholinesterase inhibitors (donepezil) for Alzheimer's disease. *Circulation Reports*, 3(3), 115–121. <https://doi.org/10.1253/circrep.cr-20-0115>
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. (2022, maio 9). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer* (Portaria Conjunta nº 13, de 20 de maio de 2020) [Arquivo PDF]. Gov.br. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria-conjunta-13-pcdt-alzheimer-atualizada-em-20-05-2020.pdf>
- Munn, Z., Peters, M. D., Stern, C., Tufanaru, C., McArthur, A., & Aromataris, E. (2018). Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Medical Research Methodology*, 18(1), 143. <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0611-x>
- Nham, T., Garcia, M. C., Tsang, K. L. J., Silva, J. M., Schneider, T., Deng, J., ... & Holbrook, A. (2024). Proarrhythmic major adverse cardiac events with donepezil: A systematic review with meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 72(8), 2552–2565. <https://doi.org/10.1111/jgs.18909>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372(2021), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

- Peters, M. D., Godfrey, C. M., McInerney, P., Soares Baldini, C., Khalil, H., & Parker, D. (2015). *The Joanna Briggs Institute reviewers' manual 2015: Methodology for JBI scoping reviews*. The Joanna Briggs Institute. <https://repositorio.usp.br/directbitstream/5e8cac53-d709-4797-971f-263153570eb5/SOARES%2C+C+B+doc+150.pdf>
- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). (2021). *PRAC recommendations on signals Adopted at the 5-8 July 2021 PRAC meeting*. (EMA/PRAC/267512/2021). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-5-8-july-2021-prac-meeting_en.pdf
- Sağlık, B., Topçular, B., Adapınar, D. Ö., Topçuoğlu, E. S., Güney, F., Yener, G., & Hanağası, H. A. (2025). *Alzheimer ve diğer demans hastalıkları klinik protokolü* (Revizyon). T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü.
- Therapeutic Goods Administration. (2022). *Donepezil and cardiac conduction disorders*. <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/donepezil-and-cardiac-conduction-disorders>
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., ... & Straus, S. E. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467–473. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2023, June). *April–June 2023: Potential signals of serious risks/new safety information identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event>
- van der Ploeg, E. S., Handajani, Y. S., & Schröder-Butterfill, E. (2025). Dementia care in Indonesia: Care networks, awareness and perception. *Journal of Cross-Cultural Gerontology*, 40, 441–461. <https://doi.org/10.1007/s10823-025-09544-x>
- Vandael, E., Vandenberk, B., Vandenberghe, J., Willems, R., & Foulon, V. (2017). Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence. *International journal of clinical pharmacy*, 39(1), 16-25. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0414-2>
- Zhang, N., Gan, L., Xiang, G., Xu, J., Jiang, T., Li, Y., Wu, Y., Ni, R., & Liu, Y. (2024). Cholinesterase inhibitors-associated torsade de pointes/QT prolongation: a real-world pharmacovigilance study. *Frontiers in Pharmacology*, 14(14), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1343650>