



MATA KULIAH PENUNJANG DISERTASI (MKPD)

PERAN SEL GLIA PADA DEMENSIA ALZHEIMER

**DOSEN PENGAMPU MATA KULIAH:
Prof. Dr. dr. A.A. Raka Sudewi, Sp.S(K)**

**MAHASISWA:
dr. Ketut Widyastuti, Sp.S(K)**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA
2019**

PENDAHULUAN

Astrodit merupakan sel glia utama dari sistem saraf pusat yang bertindak sebagai sel imunokompeten pada otak. Astrodit yang mengalami perubahan morfologi dan fungsi sebagai respon terhadap kerusakan otak dan neurodegenerasi disebut dengan astrogliosis. Astrogliosis ditemukan di sekitar plak DA pada otak. Astrodit setelah teraktivasi menghasilkan substansi neurotoksik yang dapat meningkatkan kadar *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) sebagai marker protein untuk astrogliosis. Aktivasi astrodit dipicu oleh hambatan proteosom dari peptida A β yang merupakan komponen utama plak ekstraseluler pada otak penderita DA. Proliferasi, hipertrofi dan jumlah sel menjadi berlebihan pada astrodit yang reaktif sehingga astrodit mengalami disintegrasi diikuti oleh kebocoran GFAP ke dalam aliran darah sistemik. GFAP merupakan protein *intermediate filament* (IF) dari struktur utama sitoskeletal astrodit yang berfungsi mempertahankan struktur sel astroglia dan migrasinya. (Foerch *et al.*, 2012).

Paparan neuron terhadap fibril A β *in vitro* memprovokasi kematian sel. Fibril A β berikatan dengan protein pada permukaan sel memicu disregulasi homeostasis dan peningkatan kadar kalsium intraseluler yang menimbulkan aktivasi kaskade sinyal intraseluler proapoptotik. Apoptosis neuron pada DA ditandai oleh disfungsi mitokondria yang menimbulkan aktivasi kaspase, selanjutnya memicu degradasi proteolitik dari sitoplasma dan protein nukleus, kondensasi nukleus, degradasi DNA, dan akhirnya terjadi kematian sel. DNA yang terfragmentasi dapat dideteksi dengan *TdT (terminal deoxytransferase)-mediated deoxyuridine tri-phosphate nick end-labeling* (TUNEL) atau elektroforesis DNA yang diisolasi dalam gel agarosa. TUNEL juga dapat digunakan untuk mendeteksi enzim yang terlibat dalam pengrusakan inti sel (Bamberger *et al.*, 2016).

PERAN SEL GLIA PADA DEMENSIA ALZHEIMER

A. PATOGENESIS MOLEKULAR DEMENSIA ALZHEIMER

Demensia merupakan sindroma penurunan kemampuan intelektual progresif yang menyebabkan gangguan kognisi, perilaku dan aktivitas fungsional sehari-hari, yang tidak disebabkan oleh delirium maupun gangguan psikiatri mayor (Ong *et al.*, 2015). Demensia berdampak pada aspek fisik, mental, psikososial bagi pasien, keluarga dan masyarakat. Diperlukan upaya-upaya untuk menjaga kemampuan kognitif ini agar kualitas kehidupan para lansia tetap terjaga (Alzheimer's A., 2017).

Penyebab terbanyak demensia pada populasi usia lanjut adalah demensia Alzheimer (DA) yang memiliki onset gradual. DA umumnya dimulai dengan penurunan fungsi memori progresif dan berkembang melibatkan beberapa domain kognitif seperti aphasia (gangguan bahasa), apraksia (gangguan fungsi motorik), agnosia (gangguan fungsi sensoris), dan gangguan fungsi eksekutif dalam perencanaan serta pengorganisasian. Sebagian besar orang dengan demensia ini tinggal di negara dengan pendapatan rendah dan menengah termasuk Indonesia (Ong *et al.*, 2015).

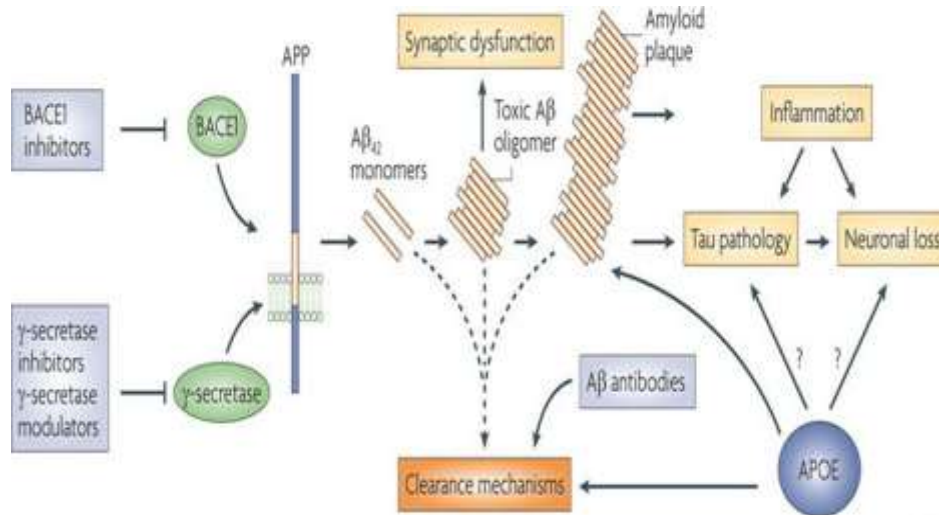
Diagnosis klinis demensia ditegakkan berdasarkan riwayat neurobehavior, pemeriksaan neurologis dan pola gangguan kognisi, sedangkan untuk diagnosis pasti diperlukan biopsi otak. Tanda neuropatologis utama DA adalah deposisi plak *amyloid beta* (A β) ekstraselular, pembentukan *neurofibrillary tangle* (NFT), neuroinflammasi kronis dan hilangnya neuron kolinergik. Agregasi dari A β secara berurutan membentuk oligomer lalu fibril selanjutnya bergabung membentuk endapan ekstraselular berupa plak difus atau kompak yang menyebabkan kerusakan neuronal. Plak A β menyebabkan kerusakan neuronal melalui stres oksidatif, aktivasi kaspase dan disfungsi mitokondria (Du *et al.*, 2018).

Patogenesis DA merupakan proses yang kompleks dan melalui berbagai mekanisme selular maupun molekular. Karakteristik neuropatologis DA adalah adanya deposit ekstraselular peptida A β dalam bentuk plak difus dan neuritik, serta adanya NFT akibat hiperfosforilasi protein tau yang teragregasi. Lesi neuropatologis ini akan tampak di area otak tertentu seperti hipokampus dan korteks yang berperan dalam proses belajar, memori, bahasa, dan kemampuan kognitif lainnya. Area ini akan tampak mengecil pada pasien DA akibat terjadinya degenerasi sinaps dan kematian neuron (Agostinho *et al.*, 2010).

Demensia Alzheimer dicetuskan oleh A β yang merupakan hasil proses patologis dari *amyloid precursor protein* (APP). APP mengalami pemecahan proteolitik oleh 2 enzim protease utama pada membran sel, yaitu β -sekretase dan γ -sekretase untuk menghasilkan fragmen A β yang terdiri dari 40-42 asam amino. *Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1* (BACE-1) memecah APP pada ujung terminal-N menghasilkan fragmen APP terminal-C dengan 99 asam amino, kemudian dipecah lagi oleh γ -sekretase domain transmembran menghasilkan peptida A β . Sedangkan pemecahan APP oleh α -sekretase tidak menghasilkan peptida A β yang toksik. A β juga terdiri dari bentuk larut dan bentuk fibril. A β larut merupakan produk metabolik normal, dapat terdeteksi di cairan serebrospinalis dan serum orang normal. A β memiliki kemampuan untuk beragregasi. A β 42 diketahui lebih toksik dibanding A β 40 karena lebih cepat mengalami agregasi dan membentuk oligomer. Oligomer A β merupakan bentuk yang paling neurotoksik (Zhao *et al.*, 2013).

Peningkatan A β di otak terjadi akibat produksi yang berlebihan, gangguan pemrosesan, maupun kegagalan mekanisme pembersihan peptida yang akan mencetuskan serangkaian proses molekular dan neurodegenerasi. Oligomer A β menyebabkan disfungsi sinaps sehingga terjadi gejala awal gangguan memori pada DA. Oligomer A β akan membentuk proto-fibril dan fibril, selanjutnya membentuk plak difus yang kemudian berkembang menjadi plak neuritik

atau plak senilis, seperti terlihat pada gambar 2.1. Plak ini memiliki inti amiloid padat berupa kumpulan sel glia yang terdiri dari mikroglia dan astrosit teraktivasi (Agostinho *et al.*, 2010).



Gambar 1. Neuropatologi Demensia Alzheimer (Agostinho *et al.*, 2010).

Beberapa studi menunjukkan bahwa oligomer $A\beta$ larut menghambat *long term potentiation* (LTP) di hipokampus yang berperan dalam proses pembelajaran dan memori. Mekanisme neurotoksisitas $A\beta$ diketahui melalui beberapa studi sebelumnya yaitu adanya disregulasi homeostasis kalsium, stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan induksi respon inflamasi. Keseluruhan mekanisme ini bisa terjadi bersamaan dan berkombinasi satu sama lain (Agostinho *et al.*, 2010).

Patologi NFT pada DA dihubungkan dengan hiperfosforilasi protein tau. Tau adalah protein yang berhubungan dengan mikrotubul neuronal dan diregulasi melalui fosforilasi oleh beberapa protein kinase. Normalnya terdapat 2-3 mol fosfat per mol tau, akan tetapi pada hiperfosforilasi terdapat peningkatan hingga 3-4 kali lipat normal. Hiperfosforilasi tau ini menyebabkan pembentukan mikrotubul tidak normal dan beragregasi menjadi NFT yang berisi filamen helikal berpasangan. $A\beta$ dan NFT umumnya muncul bersamaan pada DA yang

diperkirakan berhubungan dengan radikal bebas yang dihasilkan oleh stres oksidatif (Chauhan *et al.*, 2006).

Demensia Alzheimer dibedakan menjadi 2 berdasarkan penyebabnya yaitu familial dan sporadik. Sebagian besar (90-95%) kasus DA merupakan kasus sporadik dengan etiologi yang multifaktorial dan umur sebagai salah satu faktor utama. Insiden kasus DA familial sekitar 5-19% yang berhubungan dengan mutasi pada 3 gen berbeda, yaitu presenilin-1 (PS-1) pada kromosom 14, presenilin-2 (PS-2) pada kromosom 1 dan *amyloid prekursor protein-β* (APP-β) pada kromosom 21. Mutasi pada gen tersebut menyebabkan metabolisme abnormal APP dan peningkatan produksi peptida Aβ. Mutasi alel epsilon 4 pada gen yang mengkode apolipoprotein E4 (ApoE4) pada kromosom 19 juga dikaitkan dengan peningkatan risiko berkembangnya demensia Alzheimer. Hipotesis kaskade amyloid merupakan hipotesis utama penyebab demensia Alzheimer yang menyatakan bahwa metabolisme abnormal APP dan akumulasi peptide Aβ toksik paling berperan pada patologi Alzheimer. Akumulasi Aβ menyebabkan degenerasi neuron dan hilangnya fungsi neuron melalui efek toksik dan pembentukan *tangle*, stres oksidatif serta inflamasi kronis (Chauhan *et al.*, 2006).

B. MEMORI DAN FUNGSI KOGNITIF PADA DEMENSIA ALZHEIMER

Karakteristik paling mencolok saat terjadi dan berkembangnya DA adalah gangguan kognitif yang terkait dengan gangguan pada hipokampus untuk penyimpanan memori spasial dan perilaku emosional. Memori spasial pada binatang berperan dalam menemukan lokasi yang menyediakan makanan dan keselamatan untuk mempertahankan hidup (Dogru *et al.* 2003). Memori spasial binatang sama dengan memori deklaratif pada manusia. Memori deklaratif adalah memori tentang suatu objek yang berhubungan dengan lingkungan sekitarnya (Guyton dan Hall, 2007).

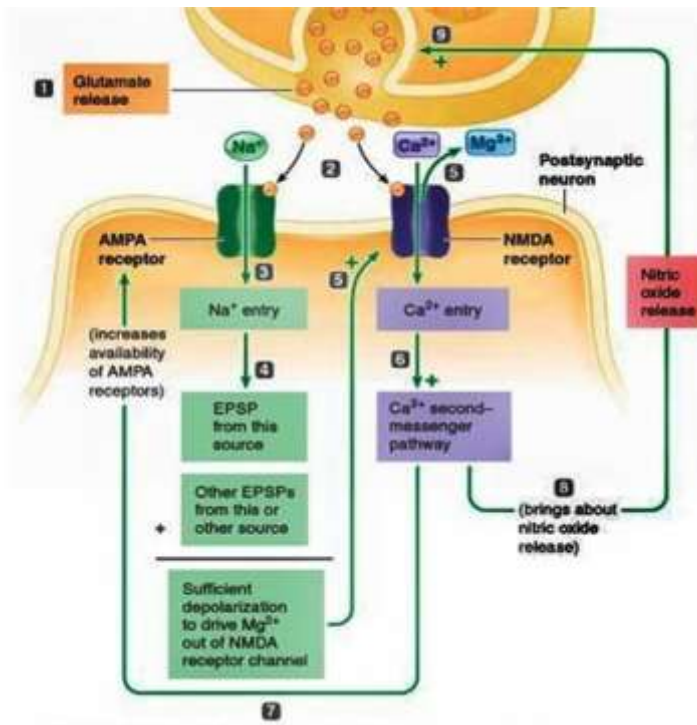
Memori merupakan bentuk penyimpanan informasi yang didapat dari proses pembelajaran atau latihan berulang. Proses pembelajaran tersebut akan disandikan (*coding*), disimpan (*storage*) dan kemudian dikeluarkan kembali (*retrieve* atau *recall*) dalam bentuk ingatan (Kandel *et al.*, 2000). Secara umum informasi tersimpan dalam bentuk konsep dan dapat juga berupa kata demi kata (Sherwood, 2014). Penyimpanan informasi dilakukan dalam dua cara yaitu ingatan jangka pendek (*short term memory*) dan ingatan jangka panjang (*long term memory*) (Guyton dan Hall, 2007). Ingatan jangka pendek memiliki kapasitas penyimpanan terbatas dan berlangsung detik hingga jam, sedangkan ingatan jangka panjang berkapasitas sangat besar dan dipertahankan dalam hitungan harian hingga tahunan. Berdasarkan jenis informasi yang disimpan terdapat dua jenis memori yaitu memori deklaratif (eksplisit) dan memori non-deklaratif (implisit). Memori eksplisit terlibat dalam proses mengingat secara sadar terhadap informasi tentang individu, kejadian spesifik, tempat, dan benda. Sedangkan memori implisit terlibat dalam proses mengingat bawah sadar terhadap pelaksanaan tugas dan prosedur seperti keterampilan motorik (Sherwood, 2014).

Memori spasial termasuk dalam memori deklaratif atau eksplisit (Cassenti dan Carlson, 2008). Memori spasial berkaitan dengan kemampuan mengingat ruang bidang, mengenali bentuk, jarak, dan luas, serta mengetahui arah atau posisi. Tanpa adanya memori spasial maka individu akan mengalami kesulitan dalam memahami posisi diri, melihat bentuk dan ruang bidang, tidak dapat mengingat arah atau letak suatu benda, serta tidak dapat memperkirakan jarak suatu tempat (Mastrangelo *et al.*, 2008).

Hipokampus merupakan tempat dominan terjadinya transfer dan penguatan memori jangka pendek menjadi memori jangka panjang yang disebut dengan konsolidasi memori. Hipokampus merupakan bagian dari sistem limbik yang terletak pada bagian tengah lobus temporalis (Snell, 2011). *Long Term Potentiation* (LTP) yang terjadi di hipokampus merupakan proses penting dalam pembentukan memori berupa peningkatan transmisi sinaps

yang mengikuti stimulasi berfrekuensi tinggi dari serabut saraf aferen. Proses ini dibangkitkan melalui pengaktifan sinaps dari reseptor glutamat post sinaps dan depolarisasi post sinaps yang disebabkan oleh stimulasi berulang pada sinaps (Sherwood, 2014).

Proses penyimpanan dan mengingat kembali sesuatu hal dimulai ketika neuron presinaps melepaskan neurotransmitter eksitatorik glutamat sebagai respon potensial aksi seperti terlihat pada gambar 2.1 (Sherwood, 2014). Glutamat berikatan dengan dua jenis reseptor di neuron post sinaps yaitu reseptor *N-methyl-D-aspartic acid* (NMDA) dan reseptor *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA). Reseptor AMPA memiliki saluran yang permeabel terhadap kation monovalen (Na^+ dan K^+), dan pengaktifan reseptor AMPA menyebabkan ion-ion tersebut masuk dan membangkitkan respons eksitasi sinaps ketika sel berada pada potensial membran istirahat. Sedangkan reseptor NMDA bergantung pada voltase yang kuat karena hambatan pada salurannya oleh magnesium pada potensial membran negatif. Akibatnya reseptor NMDA hanya berperan sedikit pada respon post sinaps selama aktivitas sinaps basal. Magnesium terpisah dari tempat ikatannya didalam saluran reseptor NMDA pada keadaan sel depolarisasi menyebabkan kalsium dan natrium memasuki celah dendrit. Peningkatan kalsium intraseluler dibutuhkan untuk membangkitkan LTP. Akan tetapi kanal reseptor ini ditutup oleh pintu dan ion magnesium yang secara fisik menghambat kanal untuk membuka pada potensial istirahatnya. Kanal NMDA terbuka bila ada dua kejadian yang terjadi hampir bersamaan, yaitu pelepasan glutamat prasinaps dan depolarisasi pascasinaps oleh masukan lain (Zito, 2009). Kanal NMDA terbuka jika berikatan dengan glutamat, akan tetapi aksi ini sendiri tidak membiarkan masuknya Ca. Depolarisasi tambahan pada neuron post sinaps akibat terikatnya glutamat pada reseptor AMPA cukup diperlukan untuk mendepolarisasikan neuron pascasinaps agar dapat dipaksa keluar dari kanal ini (Sherwood, 2014).



Gambar 2. Jalur Potensial Aksi Memori (Sherwood, 2014)

Ketika kanal reseptor NMDA terbuka, secara bersamaan glutamat memasuki sel pasca sinaps mengaktifkan jalur ion kalsium yang berperan sebagai *second messenger* melekatkan diri pada protein calmodulin dan enzim Protein Kinase C (PKC) membentuk *Calcium calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII)*. Jalur *second messenger* ini menyebabkan penyisipan fisik reseptor AMPA tambahan pada membran pascasinaps, sehingga menyebabkan peningkatan ketersediaan reseptor AMPA yang dapat meningkatkan potensial aksi eksitatorik neuron pascasinaps untuk mempertahankan ingatan jangka panjang. Selain itu, jalur *second messenger* ini juga mengeluarkan nitrat oksida yang akan memberikan umpan balik positif. Umpan balik positif ini akan meningkatkan pelepasan glutamat dan membantu mempertahankan ingatan (Sherwood, 2014).

Modifikasi yang berlangsung selama pembentukan ingatan jangka panjang akan bertahan lama meskipun aktivitas yang menyebabkan perubahan ini telah berhenti. Sehingga informasi akan disampaikan disepanjang jalur sinaps yang sama dengan lebih efisien jika teraktivasi kembali di masa yang akan datang (proses mengingat). Ingatan jangka panjang bersifat spesifik

bagi jalur yang teraktivasi. Jalur di antara masukan prasinaps inaktif lainnya dan sel pascasinaps yang sama tidak terpengaruh (Sherwood, 2014). Sehingga jika kita mengingat sesuatu yang baru dalam jangka panjang, maka akan ada pembentukan sinaps baru khusus yang permanen dalam jalur pengingatan hal tersebut. Berbeda dengan ingatan jangka pendek yang hanya memperkuat hubungan sinaps-sinaps yang sudah ada (Guyton & Hall, 2007).

C. PERUBAHAN NEUROTRANSMITER PADA DEMENSIA ALZHEIMER

Neurotransmitter adalah suatu molekul kimiawi yang disintesis dalam neuron, berada pada ujung presinaptik dan mendepolarisasi membran postsinaptik kemudian harus dipindahkan dari celah sinaps. Investigasi biokimia dari jaringan biopsi pada pasien DA 3.5 tahun (rata-rata) setelah onset gejala menunjukkan bahwa patologi neurotransmitter selektif terjadi pada tahap awal penyakit. Penanda presinaptik dari sistem kolinergik tampak menurun, dimana ditemukan penurunan aktivitas *choline acetyl transferase* (ChAT) dan sintesis *Acetylcholine* yang berhubungan erat dengan derajat gangguan kognitif pada pasien DA (Francis et al., 1999).

Acetylcholine disintesis oleh enzim *choline acetyl transferase* (ChAT) dari *acetyl coenzyme A* (CoA) dan *choline*. *Choline* tidak dapat disintesis oleh sistem saraf, dan harus berasal dari diet. *Acetylcholine* adalah *neurotransmitter* untuk seluruh neuron otonom preganglion dan neuron parasimpatis post ganglion. Enzim *acetylcholineesterase* menghidrolisis ACh dan terutama dijumpai pada membran pre dan postinaptik. *Acetylcholine* yang dilepaskan oleh interneuron pada amigdala memfasilitasi konsolidasi memori jangka panjang. *Acetylcholine* juga ditemukan pada korteks serebri dan merupakan *neurotransmitter* dari neuron-neuron yang membentuk *nucleus basalis of Meynert*, yang akson-aksonnya berproyeksi secara luas ke korteks (Clark DL., 2005). Secara spesifik, penanda presinaptik dari sistem kolinergik tampak menurun, dimana ditemukan penurunan aktivitas ChAT dan sintesis Ach yang berhubungan erat dengan derajat gangguan kognitif pada pasien DA (Ikonovic et al., 2007).

Penanda serotonergik dan beberapa penanda noradrenergik juga terpengaruh, sedangkan penanda untuk dopamin, GABA atau somatostatin tidak berubah. Namun studi postmortem pada otak pasien DA menunjukkan banyak lagi sistem *neurotransmitter* yang terkena, mencakup GABA dan somatostatin terkena pada tahap lanjut dari perjalanan penyakit. Berdasarkan studi post mortem tersebut, perubahan pada neurotransmisi serotonergik tampaknya berhubungan dengan gangguan perilaku pada DA seperti depresi, dan bukan disfungsi kognitif. Studi biokimia terhadap otak pasien DA yang dimulai pada tahun 1970-an menunjukkan defisit neokortikal pada enzim yang bertanggung jawab terhadap sintesis Ach, yaitu *choline acetyltransferase (ChAT)*. Penemuan selanjutnya yang menunjukkan adanya penurunan *choline uptake*, pelepasan Ach dan hilangnya *cholinergic* perikarya dari *nucleus basalis of Meynert* mengkonfirmasi adanya defisit kolinergik presinaptik yang penting. Studi ini bersamaan dengan peran yang semakin jelas dari Ach pada proses belajar dan memori, melahirkan ‘hipotesis kolinergik dari DA’. Oleh sebab itu, diusulkanlah bahwa degenerasi neuron kolinergik pada basal forebrain dan hilangnya neurotransmisi kolinergik yang menyertainya pada korteks serebri dan daerah lainnya berperan secara signifikan terhadap perburukan pada fungsi kognitif pada pasien DA (Francis et al., 1999).

Hipotesis kolinergik dari DA menyatakan bahwa defisiensi pada neurotransmisi kolinergik kortikal berperan terhadap karakteristik defisit kognitif yang dijumpai pada pasien. Telah diketahui bahwa neurotransmisi yang diperantarai oleh molekul Ach memegang peranan penting pada proses atensi. Namun fakta bahwa daerah di seluruh neokorteks menerima input kolinergik dari *basal forebrain* menunjukkan bahwa peran Ach melebihi fungsi atensi, dan hipotesis ini konsisten dengan penemuan yang menunjukkan bahwa sinyal kolinergik memiliki pengaruh dramatis terhadap kognisi. Terlepas dari mekanisme yang mendasari hipotesis kolinergik dari DA, sejumlah perubahan kolinergik penting telah diumpai. Aktivitas ChAT berkurang hingga 35% - 50% dari kadar normal pada DA. Lebih lanjut lagi, pengambilan

kembali dari *choline*, yang penting untuk sintesis molekul Ach yang akan dilepas ke celah sinaps pada saat neurotransmisi, berkurang hingga sekitar 60% dari kadar normal pada DA, dan pengukuran langsung menunjukkan bahwa sintesis Ach berkurang hingga setengah pada pasien DA. Telah terbukti bahwa penurunan level sintesis Ach secara signifikan berhubungan dengan peningkatan keparahan demensia pada pasien dengan DA (Francis et al., 1999).

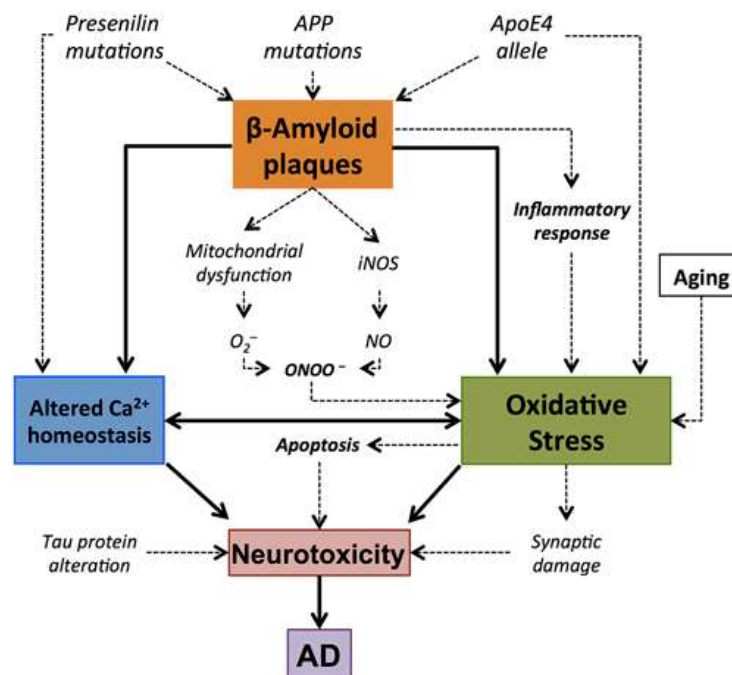
Hubungan sinaps antar neuron pada korteks serebri tampaknya merupakan target paling awal pada DA, dan hilangnya sinaps jauh lebih nyata dibandingkan kematian neuron pada awal penyakit. Seiring dengan terganggunya jaringan sinaps pada korteks, muncullah *neuropathological hallmarks* dari kondisi ini, mencakup NFT, degenerasi granulovakuolar dan plak neuritik. Hilangnya inervasi kolinergik pada korteks serebri yang berasal dari *basal forebrain* tampak nyata pada awal penyakit DA. Pada pemeriksaan postmortem pada otak pasien DA tahap lanjut, dijumpai hubungan yang erat antara hilangnya aktivitas ChAT, keparahan demensia dan densitas plak. Hilangnya ChAT menggambarkan destruksi progresif dan penyakit pada ujung saraf kolinergik. Penurunan paling banyak dijumpai pada korteks temporal dan parietal, yang secara morfologis paling parah terkena pada DA. Suatu studi menemukan bahwa perkiraan sintesis Ach secara *in vitro* pada spesimen biopsi kortikal secara signifikan berhubungan dengan tingkat gangguan kognitif pada pasien DA (Johnston et al., 2008).

D. PROSES NEUROINFLAMASI KRONIK PADA DEMENSIA ALZHEIMER

Inflamasi merupakan respon untuk mengeliminasi penyebab injuri pada sel maupun jaringan nekrotik. Bila jaringan tidak segera pulih maka inflamasi akan berlanjut menjadi kronik dan merusak jaringan sekitarnya (Eikelenboom *et al.*, 2012). Patogenesis dan progresivitas DA melibatkan mekanisme neuroinflamasi. Amyloid β merangsang respon inflamasi yang mengaktivasi *signal pathway* untuk terjadinya proses degenerasi neuronal. Terdapat dua varian A β yaitu A β 40 pada cairan serebrospinal dan A β 42 pada jaringan otak

sebagai komponen utama deposit *amyloid* pada penyakit Alzheimer. Peningkatan A β 42 menyebabkan akumulasi radikal bebas, disregulasi homeostatis sel neuron, respon inflamasi, dan aktivasi dari beberapa *signal pathway* (Querfurth *et al.*, 2011). Imunitas alamiah pada SSP diperankan oleh mikroglia dan astrosit, selain itu makrofag perivaskuler dan sel myeloid perifer juga berespon terhadap sinyal neuroinflamasi dengan memasuki jaringan otak yang membutuhkan (Van Eldik *et al.*, 2016).

Plak neuritik yang mengandung inti fibril amyloid β tidak larut, dikelilingi oleh mikroglia, astrosit reaktif dan neurit distrofik. Akumulasi amyloid β menyebabkan migrasi mikroglia pada parenkim dan pembuluh darah menimbulkan respon inflamasi akut dan kronik, serta menginduksi produksi NO, ROS, sitokin pro inflamasi (TNF- α , IL-1 β dan IL6), dan prostaglandin (PGE2) yang menyebabkan kematian sel. Mikroglia terutama berperan dalam mempertahankan jaringan otak dari cedera, sedangkan astrosit sebagai penyokong struktur dan penyedia nutrisi bagi neuron. Kedua sel ini menunjukkan peranan yang lebih besar dari sel-sel lainnya saat terjadi neuroinflamasi (Van Eldik *et al.*, 2016).



Gambar 3. Proses Inflamasi pada demensia Alzheimer (Meraz-Rios *et al.*, 2013)

Deposit A β mengaktivasi respon imun akut dari sel mikroglia dan astrosit. Secara bersamaan plak amyloid juga memproduksi dan mengaktivasi protein yang terkait inflamasi seperti faktor komplemen, protein fase akut, kemokin dan sitokin. Studi jaringan dan cairan serebrospinal pada pasien Alzheimer didapatkan adanya peningkatan sitokin pro inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , dan TGF- β . Peningkatan sitokin erat kaitannya dengan aktivasi mikroglia akibat paparan agregasi A β (Meraz-Rios *et al.*, 2013).

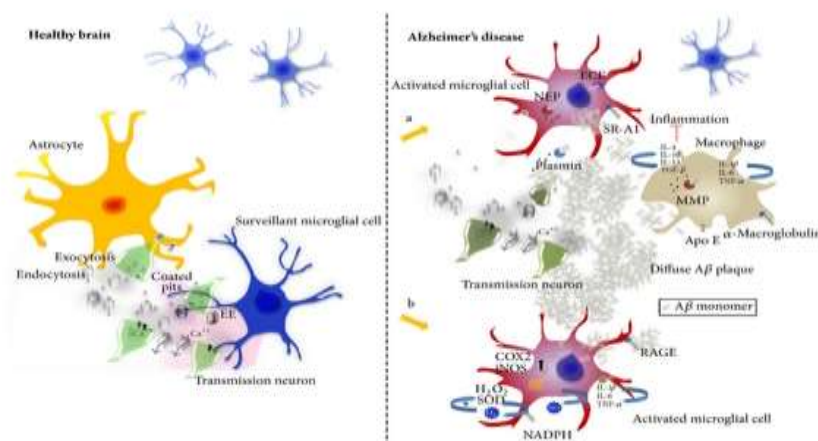
E. MEKANISME IMUN PADA DEMENSIA ALZHEIMER

Inflamasi kronis pada Alzheimer merangsang peningkatan sel kemotaksis fagositik, yang artinya meningkatkan mikroglia disekitar agregasi A β . Adanya A β di mikrovaskular mengakibatkan lepasnya IL-8, MCP-1, MIP-1, MIP-1 α dan MIP-1 β , yang akan menyebabkan diferensiasi monosit menjadi makrofag dan bermigrasi melewati sawar darah otak. Kemokin pada SSP dapat memicu migrasi sel sistem imun lokal dan perifer untuk terjadinya respon imun. Produksi kemokin yang terus menerus berkontribusi terhadap progresivitas penyakit (Meraz-Rios *et al.*, 2013).

F. MIKROGLIA

Mikroglia merupakan fagosit pada SSP, berasal dari sel prekursor monosit saat embryogenesis dan memiliki banyak kesamaan fungsi dengan makrofag. Mikroglia secara normal berada pada kondisi inaktif dengan morfologi sel memiliki badan sel kecil dan prosesus-prosesus. Bila teraktivasi oleh patogen maka sel ini mengalami perubahan morfologi, meliputi berkurangnya cabang-cabang dengan badan sel membesar berbentuk amoeboid dan menunjukkan perubahan pada permukaan selnya. Aktivasi mikroglia disekitar plak neuritik menunjukkan peran mikroglia pada akumulasi amyloid β pada pasien Alzheimer (Meraz-Rios *et al.*, 2013).

Plak neuritik mengaktifkan respon inflamasi dimediasi mikroglia yang akan menyebabkan sekresi sitokin proinflamasi dan kerusakan neuronal. Meskipun secara *in vitro* mikroglia memiliki kemampuan fagosit terhadap amyloid β tetapi kapasitas fagositosisnya terbatas. Sel fagosit pada SSP yang menginisiasi respon imun alamiah yaitu mikroglia dan makrofag perifer. Terjadinya infiltrasi makrofag perifer ke SSP akibat direkrut oleh sitokin dan kemokin yang dilepaskan saat aktivasi mikroglia dan astrosit sehingga dapat melewati sawar darah otak. Mikroglia dapat mengenali patogen melalui *pattern recognition receptors* (PRRs) yang meliputi *toll-like receptors* (TLRs), protein *nucleotide-oligomerization binding domain* (NOD), dan reseptor *C-type lectin*. Reseptor ini berinteraksi dengan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) atau *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) untuk memulai mekanisme pertahanan seluler. Selanjutnya mulai terjadi pembentukan dan pelepasan ROS, sitokin pro inflamasi (IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan IFN- γ), kemokin (MIP1a, MIP1 β , RANTES, dan MCP1) dan *growth factor* seperti *macrophage colony-stimulating factor* (MCSF) dan *complement factors* (C1q, C3, C4, and C9). Mikroglia juga mengekspresikan reseptor RAGE, Fc reseptor, CD40, FP reseptor, dan beberapa tipe reseptor lain, tampak pada gambar 2.7 (Meraz-Rios *et al.*, 2013).

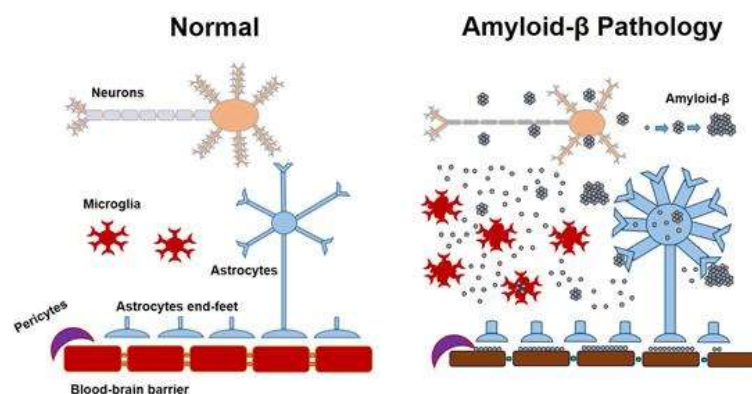


Gambar 2.7 Peranan mikroglia dalam proses inflamasi pada demensia Alzheimer (Van Eldik *et al.*, 2016)

Aktivasi mikroglia merupakan suatu peristiwa serial yang berlanjut dimana mikroglia aktif bersifat fagositik pada respon imun alami dan adaptif yang konsisten menunjukkan aktivasi terhadap antigen di permukaan sel (Meraz-Rios *et al.*, 2013). Mikroglia ditemukan berkumpul di sekitar plak neuritik pada otak penderita AD namun sudah kehilangan kapasitas fagositiknya dan bahkan mungkin memiliki sifat toksik terhadap jaringan (Van Eldik *et al.*, 2016).

G. ASTROSIT

Astrosit merupakan sel glial terbanyak pada SSP dan berfungsi dalam memberikan nutrisi dan menyokong struktur neuron. Astrosit juga memiliki peranan dalam neurotransmisi terutama glutamatergik. Astrosit dihubungkan dengan struktur serebrovaskular melalui *endfeet* yang menyelubungi pembuluh darah intraparenkimal untuk menjaga homeostasis ionik dan osmotik sinyal gliovaskular. Antara astrosit dan mikroglia terdapat komunikasi bidireksional. Astrosit juga mengalami perubahan seiring dengan bertambahnya umur yang kemudian mendasari hipotesis keterlibatan astrosit dalam patofisiologi AD (Harada *et al.*, 2015).



Gambar 2.8 Peranan astrosit dalam proses inflamasi pada demensia Alzheimer

(Harada *et al.*, 2015).

Aktivasi astrosit pada stadium awal AD terjadi pada lapisan molekular korteks serebri dan dekat deposit amiloid dibawah lapisan sel piramidal. Aktivasi astrosit memfagosit dan mendegradasi amyloid ditunjukkan dari hilangnya akumulasi A β di parenkim. Aktivasi

mikroglia dan astrosit melalui jalur TLRs dan *RAGE-dependent* menyebabkan inflamasi lokal yang akhirnya meningkatkan kematian neuron (Meraz-Rios *et al.*, 2013).

Proses inflamasi pada AD dilihat dari perubahan morfologi mikroglia dan adanya astrogliosis yang ditandai dengan peningkatan jumlah, ukuran dan motilitas astrosit. Aktivasi astrosit tampak dari meningkatnya ekspresi kadar GFAP, vimentin, dan nestin. Aktivasi astrosit menyebabkan gangguan pada fungsi normal astrosit untuk pemeliharaan konsentrasi glutamat ruang ekstraseluler sehingga terjadi perubahan homeostasis dan depolarisasi neuron lokal yang akan menimbulkan kerusakan sitotoksik. Aktivasi astrosit memiliki fungsi proteksi pada otak namun aktivasi yang terus menerus akan memicu kerusakan neuron dan mempercepat progresivitas penyakit (Meraz-Rios *et al.*, 2013).

Peranan astrosit dalam neuroinflamasi ditandai dengan meningkatnya produksi sitokin dan pelepasan molekul pembawa sinyal yang mempengaruhi neuron, baik secara langsung maupun melalui aktivasi mikroglia. Salah satu jalur yang dianggap penting dalam pelepasan komplemen C3 oleh astrosit adalah melalui aktivasi factor transkripsi NFkB. Komplemen C3 ini kemudian berikatan dengan reseptor C3aR pada neuron yang menginduksi kerusakan neuron. Pelepasan molekul CD40 oleh astrosit, yang berikatan dengan reseptor di permukaan sel mikroglia, juga diketahui meningkatkan produksi dan pelepasan mediator inflamasi TNF- α , IL1b, dan COX-2. Aktivasi astrosit diekspresikan pada permukaan selnya, tampak adanya reseptor yang mengikat peptida A β seperti RAGE, proteoglikan dan reseptor scavenger lainnya (Eikelenboom *et al.*, 2012).

H. FASE BIOKIMIA DAN SELULER PADA DEMENSIA ALZHEIMER

Fase biokimia

Pada fase biokimia intinya adalah terjadi deposisi dari Amyloid β peptide di otak. Terdapat 2 produk yaitu A β terfosforilasi dan A β N3pE. Terdapat 3 stage dari fase biokimia pada otak.

Stage I adalah agregasi dari A β _{1-40/42}

Stage II adalah penambahan adanya unsur $A\beta_{N3pE-40/42}$

Stage III adalah agregasi dari $A\beta_{1-40/42}$, $A\beta_{N3pE-40/42}$, $A\beta_{40/42}$ terfosforilasi

Fase Selular

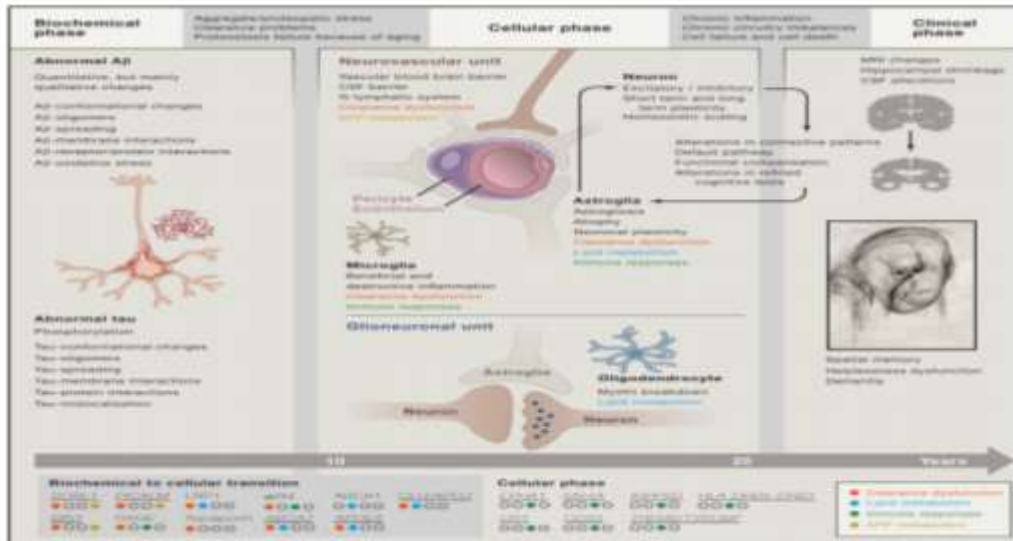
Sel Glia (Neuroglia) adalah sel yang berfungsi sebagai pendukung kerja sel saraf. Mereka membantu sel saraf agar dapat menjalankan fungsinya dengan baik. Sel ini dapat ditemukan pada sistem saraf pusat maupun sistem saraf tepi. Diperkirakan di dalam otak kita, jumlah sel glial adalah setengah jumlah sel saraf (neuron).

Fungsi dari sel glia antara lain menyediakan nutrisi bagi sel saraf (neuron), mempertahankan keseimbangan tubuh, membentuk selubung mielin sel saraf, berpartisipasi dalam transmisi sinyal sistem saraf.

Sel Glia yang mendominasi sistem saraf pusat (otak dan sumsum tulang belakang) antara lain mikroglia, astrosit, oligodendrosit dan ependyma. Mikroglia adalah tipe dari sel glial yang merupakan bagian dari sistem imun bagi sistem saraf pusat. Mikroglia merupakan sel kecil yang beraksi sebagai fagosit, membersihkan komponen yang dapat mengancam sistem saraf. Mikroglia akan terjadi proses inflamasi ataupun proses degeneratif yang mempengaruhi sistem saraf pusat.

Astrosit berasal dari dua kata “astro” yang artinya bintang dan “sit” yang artinya sel. Sesuai dengan namanya tersebut, astrosit merupakan sel glia yang mempunyai bentuk seperti bintang. Astrosit merupakan sel yang paling banyak di sistem saraf pusat. Sel ini mempunyai beberapa fungsi penting yaitu :

- Menyatukan antar neuron
- Perbaikan cedera otak
- Berperan dalam aktifitas neurotransmitter

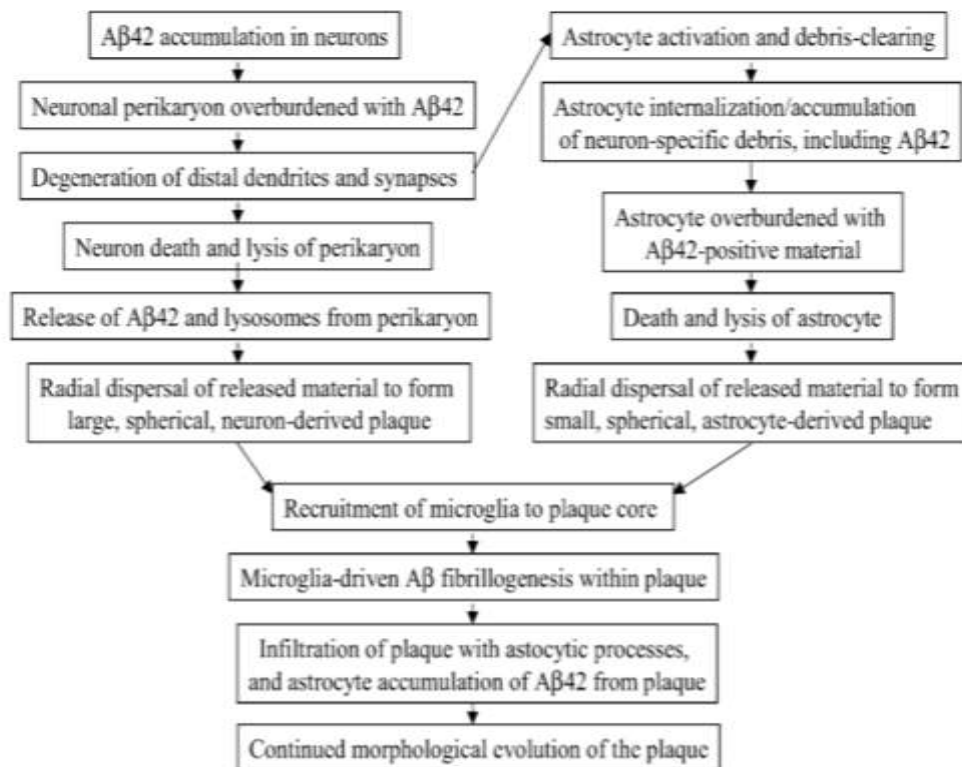


Gambar 4. Fase biokimia, seluler dan klinik dari penyakit Alzheimer

Pada fase seluler dari penyakit Alzheimer terdapat defek dari pembersihan protein A β (Tau). Sebenarnya banyak protein yang seharusnya dapat memecah protein ini pada fase biokimia tetapi berdasar penelitian *turnover* dari protein ini seharusnya terdapat di perivascular dan system glymphatic.

Awalnya melewati *neurovascular unit* dimana istilah ini dipakai untuk menggambarkan hubungan yang erat antara komponen anatomi dan seluler di otak. Salah satu teori juga mengajukan adanya kerusakan di dinding sel pembuluh darah terutama disebabkan oleh hipoperfusi dan hipoksia, menyebabkan juga kerusakan pada sawar darah otak sehingga terjadi akumulasi serum neurotoksik di otak, diikuti terjadi inflamasi dan mendukung kearah neurodegenerasi dan defek dari klirens A β . Aterosklerosis juga menyebabkan perlambatan dari klirens A β sehingga menyebabkan akumulasi.

ROLE OF ASTROCYTES AND MICROGLIA IN PLAQUE FORMATION



Gambar 5. Diagram patologi dari Aβ42

Secara patologis hal-hal yang tampak pada parenkim otak pada penyakit Alzheimer adalah deposit dari amyloid fibrillar ekstraselular pada dinding dari pembuluh darah, akumulasi dari filamen tau membentuk *neurofibrillary tangles* intraseluler, kerusakan neuron dan terjadinya gliosis akibat adanya proses inflamasi. Jadi seluruh hipotesis memainkan peranan.

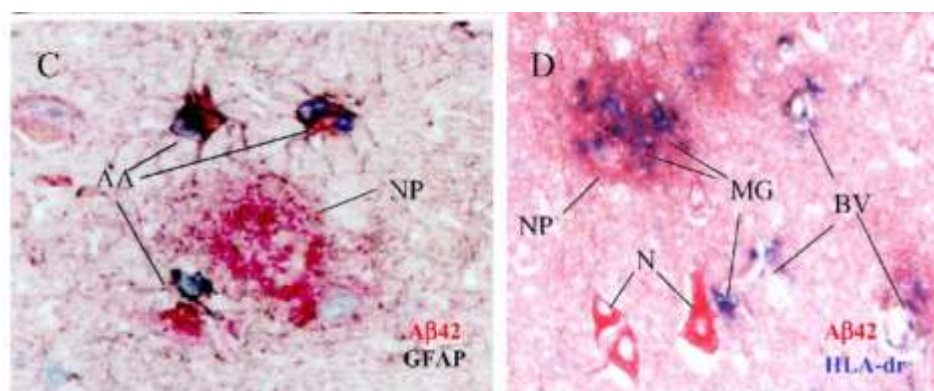
Plak amyloid terdiri dari deposit amyloid β , dan dibuktikan adanya sel mikroglia dan astrosit. Komponen utamanya adalah Amyloid β (1-42) (A β 42), merupakan fragmen terdiri dari 42 peptida asam amino sifatnya hidrofobic dan fibrillogenic yang berasal dari pembelahan protein precursor amyloid. Protein precursor amyloid merupakan protein transmembrane dimana kadarnya sangat tinggi di otak. Yang paling ditakutkan adalah saat plak amyloid ini menumpuk di otak.

Penyakit Alzheimer adalah penyakit kronis progresif. Berdasarkan penelitian terbaru di *animal model* A β 42 akan menumpuk di intraneuron dan mengeluarkan enzim lisosom sehingga neuron itu turun lisis. Semua A β 42 di sitoplasmanya akan keluar.

Astrosit sendiri merupakan pemeran utama dalam fase selular. Sesuai yang telah dijabarkan di atas bahwa astrosit sendiri berperan penting dalam fisiologi dari otak normal. Mereka memperluas jangkauan dari neuron, untuk integritas dari sawar darah otak, mempertahankan keseimbangan homeostasis, membersihkan glutamate dari kalium dari sinaps.

Dalam kondisi patologis pada astrosit akan terjadi astrogliosis yaitu peningkatan jumlah filamen yang menyertai hipertrofi selular dan terdapat peningkatan jumlah astrosit. Filamen yang dimaksud dinamakan GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*). Pada awal dari penyakit Alzheimer di jaringan otaknya, astrosit yang teraktivasi tampak di korteks serebri dan tampaknya di lapisan sel piramidalnya.

Astrosit teraktivasi pada Alzheimer akan mengakumulasi A β 42 yang konsentrasinya meningkat. Astrosit akan memposisikan diri sebagai lapisan luar dari A β 42 bertindak sebagai *scar*.



Gambar 6. Astrosit sebagai batas dari plak

Ditemukan juga bahwa jumlah A β 42 yang diakumulasi oleh astrosit yang teraktivasi berkorelasi positif dengan keparahan dari kondisi patologis dari penyakit Alzheimer. Asal dari

A β 2 pada astrosit sebenarnya dari degenerasi sinaps dan dendrit dikarenakan lisisnya neuron sebagai respon terhadap penyakit Alzheimer.

Mikroglia dikatakan merupakan elemen paling kontroversial pada plak. Mikroglia merupakan komponen utama proses inflamasi pada penyakit Alzheimer. Peran spesifiknya adalah sebagai makrofag terkait membersihkan amyloid fibrillar. Kematian neuron dan debris astrosit akan memancing mikroglia untuk datang dan membersihkan. Tetapi jumlah amyloid beta yang banyak dan disfungsi dari mikroglia akibat proses inflamasi menyebabkan kegagalan membersihkan plak amyloid.

Fase timbulnya gejala klinik terjadi bila fase selular sudah tidak mampu mengkompensasi dan itu terjadi terutama di bagian hippocampus, sehingga terjadi gangguan pada memori spasial awalnya.

I. PERAN AMYLOID BETA PADA PROSES INFLAMASI DEMENSIA ALZHEIMER

Penanda patologis DA antara lain deposit ekstraseluler A β dan intraseluler NFT diyakini berperan penting dalam patogenesis DA. Deposit A β dan protein tau menyebabkan hilangnya fungsi sinaptik, kerusakan mitokondria, aktivasi mikroglia, dan akhirnya terjadi kematian neuronal. Kaskade neuroinflamasi berkontribusi terhadap patogenesis DA dimediasi oleh sel-sel mikroglia yang melepaskan sitokin proinflamasi (seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α). Sebagai sel imun yang paling umum di SSP, aktivasi mikroglia memiliki efek ganda pada perkembangan DA yaitu aktivasi mikroglia dapat mengurangi akumulasi A β dengan meningkatkan fagositosis, pembersihan dan degradasi sehingga mencegah pembentukan plak amyloid di otak. Di sisi lain, aktivasi mikroglia yang berkepanjangan mengarah pada pelepasan sitokin proinflamasi, yang memulai kaskade pro-inflamasi dan berkontribusi terhadap kerusakan neuronal (Wang *et al.*, 2015).

Amyloid-Beta (A β) adalah suatu peptide dari asam amino 38-43 yang diproses dari suatu precursor protein amyloid. A β merupakan komponen utama dari plak amyloid yang ditemukan

pada penderita penyakit Alzheimer. $A\beta$ membentuk agregat yang melapisi pembuluh darah di otak. $A\beta$ terbentuk setelah pembelahan APP (*amyloid precursor protein*) suatu glikoprotein transmembrane. $A\beta$ merupakan hasil pemotongan APP oleh beta dan gamma secretase. Terbentuk terminal C yang merupakan akhir peptide $A\beta$ dan memotong APP menjadi sejumlah asam amino 38-43 residu Panjang. Yang paling umum adalah $A\beta$ 40 dan 42 yang bentuk pendeknya diproduksi didalam reticulum endoplasma, sedangkan yang lainnya dari transgolgi dan jaringan. Pada penyakit Alzheimer endapan $A\beta$ meningkat.

Pemeriksaan imunohistokimia pada $A\beta$ pada plak senilis pada kortek serebri dan pembuluh darah otak menunjukkan warna coklat. Beberapa cara pemeriksaan $A\beta$ immunostaining (semi-kuantitatif), ELISA yang merupakan immunosorbent assay menggunakan sepasang antibody yang dapat mengenali $A\beta$. Pada tikus model demensia dilaporkan terjadi penambahan jumlah plak $A\beta$ secara gradual (Condello et al., 2011). Teknik menghitung endapan plak tersebut dengan *multicolour time stamp technique*. Ketebalan/skoring $A\beta$ pada pemeriksaan imunohistokimia diukur secara kuantitatif dengan menggunakan variabel ketebalan, ukuran dan intensitas pada pewarnaannya (Condello et al., 2011). :

1. Diameter plak dengan ukuran 2-14; 14-30; dan 30-50 dengan melihat ketebalan plak $A\beta$ (area plak)
2. Berdasarkan intensitas (dengan rentang 1-3) pada pewarnaan :
 - 1= pudar
 - 2= tidak kuat/ sedang
 - 3= kuat
3. Berdasarkan ukuran (ditentukan rentang: 1-3)
 - 1= bila jumlah plak $A\beta$ dengan ukuran < 14
 - 2= bila jumlah plak $A\beta$ dengan ukuran 14=30
 - 3= bila jumlah plak amyloid30-50

Deposit kronis A β memicu neuroinflamasi otak dengan mengaktifkan mikroglia sebagai sumber utama sitokin proinflamasi pada DA. A β berikatan dengan permukaan sel mikroglia menginduksi ekspresi gen pro-inflamasi dan menghasilkan peningkatan sitokin pro-inflamasi yang menyebabkan hipofosforilasi tau dan kehilangan neuronal. Penanda pro-inflamasi seperti TNF dan IL-1 β meningkat pada DA sebagai respon terhadap tau secara spesifik. Neuroinflamasi kronis juga dapat menjadi penyebab untuk peningkatan A β dan fosforilasi tau di otak DA (Meraz Rios *et al.*, 2013).

Mikrovaskular serebral berperan dalam proses inflamasi sebelum terjadinya deposisi A β dan selanjutnya A β pada gilirannya juga meningkatkan pelepasan mediator inflamasi. Paparan sel-sel endotel otak terhadap A β menimbulkan serangkaian respon proinflamasi. Selain itu inflamasi terus menerus dari perifer juga dapat menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi otak dengan cara melewati BBB yang dimediasi oleh RAGE. A β mengikat RAGE pada mikroglia memungkinkan aktivasi mikroglia yang berkelanjutan dan respon inflamasi, menghasilkan peningkatan sitokin proinflamasi sebagai biomarker dari AD (Wang *et al.*, 2015).

J. PERAN GLIA PADA INFLAMASI KRONIS DEMENSIA ALZHEIMER

Sel glia merupakan sel non neuronal pada otak terdiri atas oligodendroglia, astroglia, dan mikroglia. Sel glia mempunyai fungsi utama sebagai sel pendukung neuron. Astrosit merupakan sel glial utama pada sistem saraf pusat yang mengisi 50% dari volume otak manusia dan berperan penting dalam fungsi fisiologis otak. Astrosit berperan dalam mempertahankan homeostasis pada sistem saraf pusat melalui pelepasan faktor neurotropik dan kemungkinan bertindak sebagai sel imunokompeten pada otak (Michael and Harry, 2010). Astrosit terlibat aktif dalam transmisi sinaps antar neuron. Perubahan morfologi dan fungsi astrosit sebagai respon terhadap kerusakan otak dan neurodegenerasi disebut dengan astrogliosis. Astrogliosis juga ditemukan di sekitar plak pada otak yang mengalami DA yang berperan dalam penurunan

transmisi sinaps pada DA. Astrosit bereaksi terhadap berbagai proses neurodegeneratif dan memicu astrogliosis (Eng *et al.*, 1992).

K. ASTROGLIOSIS DENGAN EKSPRESI GFAP PADA DEMENSIA ALZHEIMER

Astrosit serta mikroglia berperan penting dalam pembentukan senile plak. Astrosit menghasilkan substansi neurotoksik setelah teraktivasi dan menyebabkan peningkatan kadar GFAP sebagai marker protein untuk astrogliosis (Eng *et al.*, 1994). Aktivitas astrosit atau astrogliosis dipicu oleh hambatan proteosom dari peptida β amiloid. Peptida ini merupakan komponen utama plak ekstraseluler pada otak penderita DA. Astrosit sangat rentan terhadap ROS sehingga pada kondisi stres oksidatif maka astrosit menjadi hipertrofi dan berproliferasi yang dikenal dengan astrogliosis reaktif. Astrosit reaktif ini melepaskan protein struktural seperti GFAP dan vimentin. Astrogliosis reaktif adalah suatu spektrum perubahan molekuler, seluler, dan fungsional pada astrosit yang muncul sebagai respon terhadap segala bentuk cedera pada SSP. Astrogliosis reaktif diatur oleh sinyal inter dan intraseluler. Perubahan akibat astrogliosis berpotensi menimbulkan aktivasi astrosit yang dapat mengganggu fungsi sel neuron dan non-neuron di sekitarnya. Mikroglia teraktivasi dan astrosit reaktif menyokong teori inflamasi pada progresivitas DA. Korteks manusia umumnya mengandung sedikit sekali astrosit reaktif yang mengekspresikan GFAP. Jumlah astrosit reaktif meningkat seiring dengan penuaan dan pada pasien DA juga penyakit neurodegeneratif lainnya. Astrosit reaktif tampak disekitar plak neuritik pada otak penderita DA (Sofroniew, 2009).

Glial fibrillary acidic protein merupakan protein yang berperan dalam komponen integral sitoskeleton astrosit. Ekspresi GFAP pada astrosit yang utuh atau intak sebagai protein monomer terdiri dari 423 asam amino dengan berat molekul 49,8 kDa bersifat *non soluble* (Petzold *et al.*, 2004). Monomer GFAP berkombinasi membentuk polimer yang berperan sebagai unit struktural sitoskeleton dari astrosit (Schiff *et al.*, 2012). *Glial fibrillary acidic*

protein termasuk dalam protein *intermediate filament* (IF) tipe 3 berukuran 8-12 nM pada astrosit matur di susunan saraf pusat. *Intermediate filamen* berfungsi untuk memberikan bantuan mekanik terhadap membran plasma dimana terjadi kontak atau hubungan dengan sel lainnya atau dengan matriks ekstraselular (Middeldorp and Hol, 2011)

GFAP merupakan protein yang sangat spesifik untuk SSP dan hanya dilepaskan pada saat terjadi kematian sel nekrotik akibat autolisis. Protein tipe 3 dari IF ini ditemukan spesifik di astrosit pada SSP (Pelinka, 2003). GFAP dapat terdeteksi dalam astrosit SSP yang sehat dengan teknik pewarnaan ganda menggunakan beberapa zat warna (termasuk protein reporter transgenik). Ekspresi GFAP pada astrosit menunjukkan variabilitas yang dinamis baik lokal maupun regional dan diatur oleh sejumlah besar molekul sinyal inter dan intraseluler (Sofroniew, 2009).

Studi pada tikus transgenik menunjukkan bahwa ekspresi GFAP tidak berperan pada astrosit sehat, namun sangat penting untuk proses astrogliosis reaktif dan pembentukan bekas luka glia (*glial scar formation*). Terdapat beberapa isoform dan varian yang berbeda dari GFAP termasuk GFAP a, b, c, d, dan j, dan ini dinyatakan secara heterogen baik di SSP sehat maupun patologis (Michael *et al.*, 2010). Diketahui ada tujuh isoform GFAP dalam sistem saraf manusia. Beberapa penelitian meneliti ekspresi isoform GFAP pada otak pasien AD. Roelofs *et al.* melaporkan bahwa GFAP α (isoform GFAP utama) dan GFAP δ (isoform yang diekspresikan dalam sel progenitor saraf manusia) diregulasi dalam AD. Tidak ditemukan hubungan langsung antara ekspresi GFAP δ dan astrogliosis pada AD (Roelofs *et al.*, 2005). Ekspresi protein GFAP frameshifted, yang disebut GFAP⁺¹ awalnya ditemukan pada hippocampus pasien AD dan Down syndrome. Ekspresi kloning mengungkapkan dua bentuk GFAP, yaitu GFAP Δ 164 dan GFAP Δ exon6 yang diterjemahkan dalam dua protein dengan frameshifted yang sama carboxy-terminus memiliki antibodi spesifik GFAP⁺¹ (Middeldorp *et al.*, 2009c).

Peningkatan regulasi dari protein IF (GFAP) ini merupakan penanda terjadinya astrogliosis yang telah dilaporkan dalam berbagai penelitian berkaitan dengan AD (Sofroniew and Vinters, 2010). Total luas area sel imunopositif GFAP secara signifikan lebih besar pada pasien AD dibandingkan kontrol pasien non-AD, dan bahwa tingkat ekspresi GFAP sangat terkait dengan beban plak dibandingkan jumlah neurofibrillary tangles (Muramori *et al.*, 1998; Hanzel *et al.*, 1999; Vehmas *et al.*, 2003). Kemungkinan peningkatan ekspresi GFAP dari astrosit pada tahap awal pembentukan plak sebagai penyebabnya atau konsekuensi tetap, masih belum dipahami. Umumnya ekspresi GFAP mengikuti pembentukan plak amyloid namun terdapat penelitian baru yang menunjukkan bahwa peningkatan gliosis mendahului perkembangan penyakit Alzheimer (Wharton *et al.*, 2009).

L. NEUROTROPHIN DAN PERANANNYA PADA DEMENSIA ALZHEIMER

Neurotrophin merupakan suatu protein yang disekresi bekerja pada sinaps dan pertumbuhan sel saraf, pemotongan, mielinisasi, differensiasi dan sebagai pertahanan neuron. Terdapat tiga neurotrophin yang banyak diteliti dikatakan memiliki hubungan dengan proses penuaan dan DA yaitu penurunan fungsi kognitif. Neurotrophin itu adalah *Brain-derived Neurotrophin Factor (BDNF)*, *Nerve growth factor (NGF)*, *Glial cell-derived neurotrophin factor (GDNF)* (Budni, J. *et al.* 2015).

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) adalah suatu neurotrophin yang disekresi oleh sel neuron dan glia. BDNF disintesis dari 270 asam amino, dimulai dari proneurotrophin yang merupakan suatu nukleotida tunggal dengan codon 66. BDNF ditemukan pada hampir semua jaringan otak dengan kadar yang berbeda-beda, paling banyak pada hipokampus. BDNF merupakan salah satu neurotrophin yang berperan penting pada perkembangan saraf (Erickson *et al.*, 2010).

Protein BDNF merupakan salah satu anggota famili neurotrophin dari faktor pertumbuhan, dan dikatakan sebagai agen neuroprotektif yang kuat untuk mencegah proses neurodegeneratif.

Protein BDNF tidak hanya berpengaruh terhadap proses degeneratif, tapi juga menginduksi neurogenesis, plastisitas sinaps dan memodulasi organisasi struktur sinaps, sehingga berperan penting dalam proses belajar, berpikir tingkat tinggi, regulasi mood dan afeksi (Gomez *et al.*, 2008).

Aksi BDNF diperantarai oleh reseptor TrkB (tropomyosin receptor kinase B), yang diekspresikan dalam sel neuron dari sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Pada sistem saraf pusat, kadar tinggi terdapat pada hipokampus, korteks serebral, thalamus, serebelum, batang otak dan saraf tulang belakang. Sedangkan pada sistem saraf perifer, diekspresikan pada ganglia kranial, sistem vestibular, dan akar ganglia dorsalis (Gupta *et al.*, 2013). Stimulasi BDNF dapat meningkatkan pertumbuhan dan proliferasi sel-sel dalam hipokampus yang berperan penting untuk pembentukan memori dan LTP (long term potentiation). Pada penelitian dilaporkan bahwa rendahnya kadar BDNF serum pada usia lanjut berkaitan erat dengan penyusutan volume hipokampus dan penurunan fungsi memori (Erickson, *et al.*, 2010).

Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) sebagai salah satu neurotropik yang dominan dapat melindungi sel dari adanya apoptosis yang terjadi karena injuri neuron melalui penghambatan aktivasi *caspase 3*. *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) diketahui dapat meningkatkan *N-methyl D-aspartat* (NMDA) dan menginduksi terbentuknya glutamat melalui adanya kalsium, BDNF juga dapat meningkatkan aktivasi reseptor dan transmisi sinaptik. Mekanisme apoptosis dapat terjadi melalui dua jalur, yaitu *caspase-dependent* dan *caspase-independent*. *Caspase-dependent pathway* dapat melalui jalur intrinsik yang dipicu oleh kegagalan metabolik mitokondria atau jalur ekstrinsik yaitu kelompok reseptor *tumor necrosis factor* (TNF) (Pittella and Gusmao, 2003).

Apoptosis adalah suatu bentuk kematian sel yang terprogram. Apoptosis diatur ketat oleh ekspresi atau aktivasi beberapa gendan protein. Berbagai sinyal kematian fisiologis, serta kondisi patologis seluler dapat memicu program apoptosis. Apoptosis mempunyai dua program

utama jalur kematian yaitu jalur *caspase* dan disfungsi organel, dengan disfungsi mitokondria sebagai tanda utama. Gangguan pada membran mitokondria, selanjutnya akan menyebabkan pelepasan *cytochrome c*, endonuclease G dan AIF. *Cytochrome c* akan memicu jalur *caspase* yang selanjutnya menyebabkan apoptosis melalui DNA fragmentasi, sedangkan endonuclease G dan AIF dapat menyebabkan apoptosis tanpa melalui jalur *caspase*.

DAFTAR PUSTAKA

- Agostinho, P., Cunha, R.A., Oliveira, C. 2010. Neuroinflammation, Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Current Pharmaceutical Design*. 16:2766-2778.
- Alzheimer's Association. 2017. Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's Dement*;13:325-373
- Bamberger, M.E., Landreth, G.E. 2016. Inflammation, apoptosis, and Alzheimer's Disease. *The Neuroscientist*. 276-283
- Chauhan, V., Chauhan, A. 2006. Review: Oxidative Stress In Alzheimer's Disease. *Patophysiology*. 13:195-208
- Du, X., Wang, X., Geng, M. 2018. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. *Translational Neurodegeneration*. 7:2 DOI 10.1186/s40035-018-0107-y
- Eikelenboom, P., Hoozemans, J.J.M., Veerhuis, R., van Exel, E., Rozemuller, A.J.M., van Gool, W.A. 2012. Whether, when and how chronic inflammation increases the risk of developing late-onset. *Alzheimer's Research & Therapy*. 4:15
- Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Heo S, and McLaren M. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J.Neurosci*. 2010;30: 5368-75.
- Foerch, C., Niessner, M., Back, T., Bauerle, M., De Marchis, G.M., et al, 2012. Diagnostic Accuracy of Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein for Differentiating Intracerebral Hemorrhage and Cerebral Ischemia in Patients with Symptoms of Acute Stroke. *Clinical Chem* 58: 1-10
- Francis, P.T., Palmer, A.M., Snape, M., Wilcock G.K. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease : a review of progress. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 : 66: 137- 147.
- Gómez-Palacio-Schjetnan A, and Escobar ML. Neurotrophins and synaptic plasticity. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013.15:117-
- Gupta VK, You Y, Gupta VB, Klistorner A, and Graham SL. TrkB receptor signaling: implications in neurodegenerative, psychiatric and proliferative disorders. *Int J Mol Sci*. 2013.14(5):10122-42

Guyton, A.C., Hall, J.E. 2007. The Cerebral cortex; Intellectual functions of the brain: Learning and memory, Textbook of Medical Physiology, 10th edition, Philadelphia

Ikonomovic MD, Abrahamson EE, Isanski BA, et al. Superior Frontal cortex cholinergic axon density in Mild cognitive Impairment and Early Alzheimer Disease. Arch Neurol. 2007 : 64 (9) : 1312-1317.

Johnston MV. Dementia and Related Disorders. In : Johnston MV, Gross RA. Editors. Principles of Drug Therapy in Neurology. Second edition. New York : Oxford University Press. 2008

Sherwood L. 2014. Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. Edisi ke-8. Editor Pendit et al. Jakarta: Buku Kedokteran EGC.

Sofroniew, M.V. 2009. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation. *Trends Neurosci* 32:638–647.

Van Eldik, L.J., Carrillo, M.C., Cole, P.E., Feuerbach, D., Greenberg, B.D., Hendrix, J.A., Kennedy, M., Kozauer, N., Margolin, R.A., Molinuevo, J.L., Mueller, R., Ransohoff, R.M., Wilcock, D.M., Bain, L., Bales, K. 2016. The roles of inflammation and immune mechanisms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*; 2; 99-109

Zhao, Y., Zhao, B. 2013. Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Publishing Corporation