

Faktor Risiko Demensia Alzheimer

Kandita Mahran Nisa¹, Rika Lisiswanti²

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Demensia adalah suatu sindrom akibat penyakit otak, biasanya bersifat kronik atau progresif serta terdapat gangguan fungsi luhur. Jenis demensia yang paling sering dijumpai yaitu demensia tipe alzheimer. Faktor risiko demensia alzheimer yang terpenting adalah usia, riwayat keluarga, dan genetik. Demensia alzheimer ditandai dengan atrofi dan gliosis progresif dari lobus temporal dan hipokampus lalu disertai oleh korteks lain yang berhubungan dan akhirnya pada korteks motorik primer dan sensorik. Demensia alzheimer memiliki karakteristik histopatologi, yaitu ditemukannya deposit eosinofilik ekstraseluler amiloid yang terdiri dari peptida A β (produk bersih APP) yang disebut plak amiloid serta agregat intraneuronal dari mikrotubule terkait protein tau (neurofibrillary tangles). Gangguan tidur, depresi, dan genotip apolipoprotein E (APOE) memiliki hubungan dengan demensia alzheimer. Neurotransmitter yang paling berperan dalam patofisiologi dari demensia Alzheimer adalah asetilkolin dan norepinefrin. Keduanya dihipotesis menjadi hipoaktif pada penyakit Alzheimer. Demensia yang paling sering dijumpai yaitu demensia tipe Alzheimer (*Alzheimer's diseases*). Faktor risiko yang mempengaruhi demensia alzheimer antara lain faktor genetik yang salah satunya adalah apolipoprotein E, faktor usia, hipertensi, depresi dan gangguan, serta faktor aktivitas sosial.

Kata kunci: alzheimer, apolipoprotein, demensia

Risk Factor of Alzheimer's Dementia

Abstract

Dementia is a syndrome due to brain disease, usually chronic or progressive and there is a dysfunction of noble function. The most common type of dementia is alzheimer's dementia. The most important alzheimer's dementia risk factors are age, family history and genetic. Alzheimer's dementia is characterized by atrophy and progressive gliosis of temporal lobe and hippocampus then accompanied by other related cortex and finally primary motor and sensory cortex. Alzheimer's dementia has a characteristic histopathology, the discovery of deposits of eosinophilic extracellular amiloid consisting of A β peptide (APP clearance product) that called amyloid plaque and intraneuronal genotype from microtubule related to protein tau (neurofibrillary tangles). Sleep disorders, depression and apolipoprotein E (APOE) genotype correlated to alzheimer's dementia. The most instrumental neurotransmitter in alzheimer's dementia pathophysiology are asetilcoline and norepinefrin. Both hypothesized asetilcoline and norepinephrin. Both of them become hipoactive in alzheimer's disease. Dementia is the most common type of Alzheimer's dementia (Alzheimer 's diseases) . The risk factors affecting Alzheimer dementia include genetic factors , one of which is apolipoprotein E , age, hypertension , depression and disorders , as well as the factor of social activity.

Keywords: alzheimer, apolipoprotein, demensia

Korespondensi: Kandita Mahran Nisa, Jalan SMA Negeri 1 Gadingrejo No. 1 kabupaten Tanggamus, Pringsewu-Lampung, 082279786478, e-mail kanditamahran@yahoo.com

Pendahuluan

Demensia adalah suatu sindrom akibat penyakit otak, biasanya bersifat kronik atau progresif serta terdapat gangguan fungsi luhur. Jenis demensia yang paling sering dijumpai yaitu demensia tipe Alzheimer, termasuk daya ingat, daya pikir, daya orientasi, daya pemahaman, berhitung, kemampuan belajar, berbahasa, dan daya kemampuan menilai. Kesadaran tidak berkabut, dan biasanya disertai hendaya fungsi kognitif, ada kalanya diawali oleh kemerosotan (*deterioration*) dalam pengendalian emosi, perilaku sosial, atau motivasi. Sindrom ini terjadi pada penyakit Alzheimer, pada penyakit serebrovaskuler, dan

pada kondisi lain yang secara primer atau sekunder mengenai otak.¹

Beberapa faktor risiko demensia, antara lain usia, konsumsi alkohol, aterosklerosis, diabetes melitus, sindrom *down*, genetik, hipertensi, depresi, dan merokok.² Alois Alzheimer pertama kali menggambarkan suatu kondisi yang selanjutnya diberi nama dengan namanya dalam tahun 1907, saat ia menggambarkan seorang wanita berusia 51 tahun dengan perjalanan demensia progresif selama 4,5 tahun. Diagnosis akhir Alzheimer didasarkan pada pemeriksaan neuropatologi otak dan biasanya didiagnosis dalam lingkungan klinis setelah penyebab demensia

lain telah disingkirkan dari pertimbangan diagnostik.¹

Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2010 terdapat 35,6 juta orang di dunia yang menderita demensia, diperkirakan meningkat menjadi 65,7 juta pada tahun 2030 dan 115,4 juta pada tahun 2050.³ Dari seluruh pasien yang menderita demensia, 50-60% diantaranya menderita *Alzheimer's diseases*. Prevalensi demensia tipe Alzheimer meningkat seiring bertambahnya usia. Untuk seseorang yang berusia 65 tahun prevalensinya adalah 0,6% pada pria dan 0,8% pada wanita. Pada usia 90 tahun, prevalensinya mencapai 21%. Pasien dengan demensia Alzheimer membutuhkan lebih dari 50% perawatan.¹

Dengan besarnya masalah dan beban masyarakat akibat gangguan kognitif lanjut usia, upaya pencegahan akan menghasilkan dampak besar terhadap penghematan sumberdaya masyarakat. Upaya tersebut antara lain dapat melalui pengenalan faktor risiko yang dapat dicegah. Faktor-faktor risiko penurunan fungsi kognitif tersebut bisa berasal dari faktor genetik (gen APOE, PS), usia, faktor penyakit/kondisi kesehatan seperti hipertensi, DM, defisiensi, maupun faktor lingkungan tempat tinggal.⁴

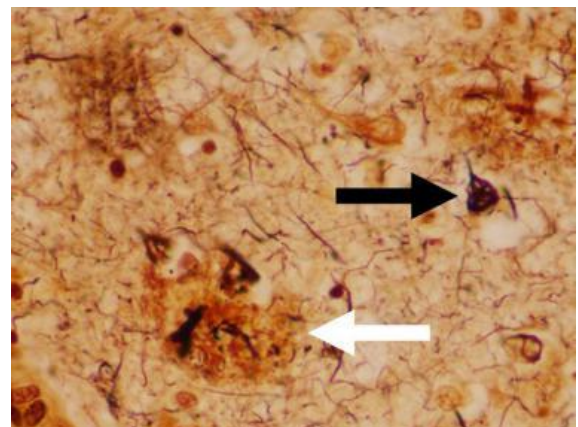
Isi

Faktor risiko demensia alzheimer yang terpenting adalah usia, riwayat keluarga, dan genetik. Penuaan merupakan faktor risiko terbesar terhadap kejadian alzheimer. Kebanyakan orang usia 65 tahun atau lebih tua memiliki risiko yang lebih tinggi. Seseorang dengan riwayat orangtua, saudara laki-laki maupun perempuan dengan penyakit alzheimer memiliki risiko lebih tinggi untuk menderita penyakit alzheimer. Selain usia dan riwayat keluarga, genetik (herediter) berperan penting dalam peningkatan faktor risiko demensia alzheimer dimana terdapat dua jenis gen yang berperan dalam perkembangan alzheimer. Kedua jenis gen tersebut adalah gen risiko dan gen determinan. Gen risiko meningkatkan kemungkinan perkembangan penyakit namun tidak menjamin terjadinya penyakit, yaitu apolipoprotein E ϵ 4. Sedangkan gen determinan secara langsung menyebabkan demensia alzheimer, terdiri dari tiga protein yaitu *amyloid precursor protein* (APP), presenilin-1 (PSEN-1), dan presenilin-2 (PSEN-2). Penyakit alzheimer yang disebabkan oleh

ketiga variasi determinan disebut *autosomal dominant alzheimer's disease* (ADAD).^{5,6}

Demensia alzheimer ditandai dengan atrofi dan gliosis progresif dari lobus temporal dan hipokampus lalu disertai oleh korteks lain yang berhubungan dan akhirnya pada korteks motor primer dan sensorik. Demensia alzheimer memiliki karakteristik histopatologi, yaitu ditemukannya deposit eosinofilik ekstraseluler amiloid yang terdiri dari peptida A β (produk bersih APP) yang disebut plak amiloid serta agregat intraneuronal dari mikrotubule terkait protein (neurofibrillary tangles).⁶

Terdapat 2 bentuk kelainan histopatologi pada alzheimer, agregasi ekstraseluler neuritic plaque (senile plaque) dan neurofibrillary tangles (NFTs) pada regio otak tertentu. NFTs merupakan akumulasi intraseluler dari *hyperphosphorylated* tau protein.⁷ *Neuritic plaque* merupakan deposit tidak larut dari peptida beta amyloid (A β) yang diturunkan dari APP.⁸



Gambar 1. Neurofibrillary tangles (tanda panah hitam) dan neuritic plaque (tanda panah putih)⁶

Polimorfisme pada *amyloid precursor protein* (APP) yaitu presenilin-1 (PSEN-1) dan presenilin-2 (PSEN-2) berhubungan dengan kerentanan terhadap penyakit alzheimer onset cepat. Sedangkan apolipoprotein E varian ϵ 4 (ApoE) sangat berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit alzheimer onset lambat.⁹

Penelitian neuroanatomi otak klasik pada pasien dengan penyakit Alzheimer menunjukkan adanya atrofi dengan pendataran sulkus kortikalis dan pelebaran ventrikel serebri. Gambaran mikroskopis klasik dan patognomonik dari demensia tipe Alzheimer adalah plak senilis, kekusutan

serabut neuron, *neuronal loss* (biasanya ditemukan pada korteks dan hipokampus), dan degenerasi granulovaskuler pada sel saraf. Kekusutan serabut neuron (*neurofibrillary tangles*) terdiri dari elemen sitoskeletal dan protein primer terfosforilasi, meskipun jenis protein sitoskeletal lainnya dapat juga terjadi. Kekusutan serabut neuron tersebut tidak khas ditemukan pada penyakit Alzheimer, fenomena tersebut juga ditemukan pada sindrom Down, demensia pugilistik (punch-drunk syndrome) kompleks Parkinson-demensia Guam, penyakit Hallervon-Spatz, dan otak yang normal pada seseorang dengan usia lanjut. Kekusutan serabut neuron biasanya ditemukan di daerah korteks, hipokampus, substansia nigra, dan lokus sereleus. Plak senilis (disebut juga plak amiloid), lebih kuat mendukung untuk diagnosis penyakit Alzheimer meskipun plak senilis tersebut juga ditemukan pada sindrom Down dan dalam beberapa kasus ditemukan pada proses penuaan yang normal.¹

Mutasi pada gen berikut ini menyebabkan terjadinya demensia alzheimer dominan autosomal onset cepatyaitu gen *amyloid precursor protein* (APP) pada kromosom 21, gen presenilin-1 (PSEN-1) pada kromosom 14, dangan presenilin-2 (PSEN-2) pada kromosom 1. Ketiga gen tersebut mengarah kepada kelebihan produksi bentuk peptida asam amino 42 daripada bentuk asam amino 40. Hal ini mengakibatkan terjadinya kematian neuron, kehilangan sinapsis dan pembentukan NFTs dan SPs. Genotip apolipoprotein E ϵ 4 tanpa polimorfisme pada gen yang lain ditemukan berhubungan dengan demensia alzheimer onset lambat.¹⁰

Gen untuk protein prekursor amiloid terletak pada lengan panjang kromosom 21. Proses penyambungan diferensial, dihasilkan empat bentuk protein prekursor amiloid. Protein beta/A4, yang merupakan konstituen utama dari plak senilis, adalah suatu peptida dengan 42-asam amino yang merupakan hasil pemecahan dari protein prekursor amiloid. Pada kasus sindrom *Down* (trisomi kromosom 21) ditemukan tiga cetakan gen protein prekursor amiloid, dan pada kelainan dengan mutasi yang terjadi pada kodon 717 dalam gen protein prekursor amiloid, suatu proses patologis yang menghasilkan deposit protein beta/A4 yang berlebihan. Bagaimana proses yang terjadi pada protein prekursor amiloid dalam perannya sebagai penyebab utama

penyakit Alzheimer masih belum diketahui, akan tetapi banyak kelompok studi yang meneliti baik proses metabolisme yang normal dari protein prekursor amiloid maupun proses metabolisme yang terjadi pada pasien dengan demensia tipe Alzheimer untuk menjawab pertanyaan tersebut.¹

Sebuah penelitian menunjukkan peran gen E4 dalam perjalanan penyakit Alzheimer. Individu yang memiliki satu kopi gen tersebut memiliki kemungkinan tiga kali lebih besar daripada individu yang tidak memiliki gen E4 tersebut, dan individu yang memiliki dua kopi gen E4 memiliki kemungkinan delapan kali lebih besar daripada yang tidak memiliki gen tersebut. Pemeriksaan diagnostik terhadap gen ini tidak direkomendasikan untuk saat ini, karena gen tersebut ditemukan juga pada individu tanpa demensia dan juga belum tentu ditemukan pada seluruh penderita demensia.¹

Hipertensi pada usia pertengahan menjadi faktor risiko terjadinya demensia alzheimer onset lambat. Pasien yang menggunakan pengobatan β -bloker untuk mengontrol tekanan darah memiliki lesi otak tipe alzheimer lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak mengonsumsi obat tersebut atau yang mengonsumsi obat lain.¹¹

Prevalensi demensia alzheimer meningkat seiring dengan usia. Demensia alzheimer sering terjadi pada individu dengan usia lebih dari 60 tahun. Pada populasi yang lebih tua, hubungan antara demensia dan kelainan patologis demensia alzheimer seperti *neuritic plaques*, *diffuse plaques*, *tangles*, lebih besar pada usia 75 tahun daripada usia 95 tahun.¹²

Depresi telah diidentifikasi sebagai faktor risiko demensia alzheimer dan juga demensia tipe lain. Menurut penelitian framingham, selama 17 tahun periode follow-up, 164 peserta mengalami demensia dengan 136 diantaranya merupakan demensia alzheimer. Terdapat 21,6% peserta yang mengalami depresi pada awal penelitian menderita demensia dibandingkan 16,6% peserta yang tidak mengalami depresi. Depresi memiliki peningkatan risiko demensia lebih dari 50% dengan rasio hazard sebesar 1,72 sehingga dari penelitian ini ditemukan bahwa depresi memiliki hubungan dengan peningkatan risiko demensia dan demensia alzheimer pada pria dan wanita tua.¹³

Gangguan tidur, depresi dan genotip apolipoprotein E (APOE) memiliki hubungan dengan demensia alzheimer. Kemungkinan perkembangan terjadinya demensia alzheimer adalah 8 kali lebih besar pada orang yang baru saja mengalami depresi dengan adanya homozigot ε4. Sedangkan pada karier ε4 dengan klinis depresi, risiko meningkat menjadi 10 kali lebih besar. Risiko pada karier ε4 yang mengalami gangguan tidur adalah 7 kali lebih besar daripada kelompok normal.¹⁴

Penyakit neurodegeneratif termasuk parkinson, demensia frontotemporal dan alzheimer diketahui dikaitkan dengan gangguan aspek tingkah laku sosial. Oleh karena itu mungkin saja aspek proses kognitif yang membangun dan mempertahankan jaringan sosial juga dapat berlaku sebagai cadangan terhadap risiko gangguan kognitif akibat adanya akumulasi patologi jaringan otak. Tingkat jaringan sosial mengubah sifat kaitan antara beberapa parameter Alzheimer dengan tingkat fungsi kognitif, terutama pada efeknya terhadap pengurangan jumlah *neurofibrillary tangles*. Efek ini menetap setelah dikontrol dengan faktor yang berpotensi confounding. Selain itu juga terlihat bahwa meskipun orang dengan jaringan sosial yang lebih luas lebih mungkin terlibat lebih aktif dalam aktivitas sosial, kognitif dan fisik, yang semuanya dikaitkan dengan menurunkan risiko gangguan kognitif dan demensia, pengaruh jaringan sosial masih menetap setelah faktor-faktor tersebut dikontrol.¹⁵

Ada beberapa alasan mengapa aktivitas sosial dalam bentuk apapun berhubungan dengan fungsi kognitif di usia lanjut, di antaranya bahwa aktivitas tersebut juga memperbaiki kondisi kesehatan umum, mengurangi depresi, dan menumbuhkan kebiasaan hidup sehat.¹⁶ Penelitian menunjukkan bahwa aktivitas fisik berperan dalam fungsi kognitif. Kaitannya dalam aktivitas fisik, terdapat unsur gerak. Bergerak berfungsi untuk menyiapkan otak untuk belajar secara optimal. Dengan bergerak, aliran darah ke otak lebih tinggi sehingga suplai nutrisi lebih baik. Otak membutuhkan nutrisi terutama berupa oksigen dan glukosa. Glukosa bagi otak merupakan bahan bakar utama supaya otak dapat bekerja optimal. Setiap kali seseorang berpikir, akan menggunakan glukosa. Kurangnya suplai oksigen ke otak dapat menimbulkan disorientasi, bingung, kelelahan,

gangguan konsentrasi, dan masalah daya ingat.¹⁷

Dengan melakukan aktivitas fisik dapat meningkatkan atensi dan motivasi dengan cara meningkatkan kadar dopamine dan norepinefrin. Selain itu adalah meningkatkan aktivitas neurotransmitter, memperbaiki aliran darah, dan memicu produksi faktor pertumbuhan otak. Dengan demikian, aktivitas fisik ini menyiapkan sel saraf untuk terhubung lebih mudah dan lebih kuat. Aktivitas fisik dapat meningkatkan aliran darah ke otak sehingga pembuluh darah terstimulasi dan akses otak untuk mendapatkan energi dan oksigen meningkat. Meningkatnya aliran darah ke otak menyebabkan stimulasi ke suatu area otak yang membantu pembentukan memori. Selain itu, meningkatnya serotonin, dopamine, dan BDNF akibat suatu aktivitas fisik akan memperkuat ikatan antar sel saraf. BDNF (*brain derived nerve factor*) bertanggung jawab atas pembentukan dan daya tahan saraf terhadap kerusakan dan stres yang banyak ditemukan di daerah hipokampus.¹⁸

Neurotransmitter yang paling berperan dalam patofisiologi dari demensia Alzheimer adalah asetilkolin dan norepinefrin. Keduanya dihipotesis menjadi hipoaktif pada penyakit Alzheimer. Beberapa penelitian melaporkan pada penyakit Alzheimer ditemukannya suatu degenerasi spesifik pada neuron kolinergik pada nukleus basalis meynert. Data lain yang mendukung adanya defisit kolinergik pada Alzheimer adalah ditemukan konsentrasi asetilkolin dan asetilkolintransferase menurun.¹

Ringkasan

Demensia merupakan suatu sindrom akibat penyakit otak, biasanya bersifat kronik atau progresif serta terdapat gangguan fungsiluhur. Sindrom ini terjadi pada penyakit Alzheimer, pada penyakit serebrovaskuler, dan pada kondisi lain yang secara primer atau sekunder mengenai otak. Dari seluruh pasien yang menderita demensia, 50-60% diantaranya menderita jenis demensia yang paling sering dijumpai yaitu demensia tipe Alzheimer (*Alzheimer's diseases*).

Faktor risiko demensia alzheimer yang terpenting adalah usia, riwayat keluarga, dan genetik. Genetik (herediter) berperan penting dalam peningkatan faktor risiko demensia alzheimer dimana terdapat dua jenis gen yang

berperan dalam perkembangan alzheimer. Kedua jenis gen tersebut adalah gen risiko dan gen determinan. Gen risiko meningkatkan kemungkinan perkembangan penyakit namun tidak menjamin terjadinya penyakit, yaitu apolipoprotein E ϵ 4. Sedangkan gen determinan secara langsung menyebabkan demensia alzheimer, terdiri dari tiga protein yaitu *amyloid precursor protein* (APP), presenilin-1 (PSEN-1), dan presenilin-2 (PSEN-2). Penyakit alzheimer yang disebabkan oleh ketiga variasi determinan disebut *autosomal dominant alzheimer's disease* (ADAD).

Simpulan

Demensia yang paling sering dijumpai yaitu demensia tipe Alzheimer (*Alzheimer's diseases*). Faktor risiko yang mempengaruhi demensia alzheimer antara lain faktor genetik yang salah satunya adalah apolipoprotein E, faktor usia, hipertensi, depresi dan gangguan, serta faktor aktivitas sosial.

Daftar Pustaka

- Sadock BJ, Sadock VA. Delirium, dementia, amnestic and cognitive disorders. Dalam: Sadock BJ, editor. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. Edisi ke-10. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- National Institute on Aging; 2014 [diakses tanggal 18 April 2016]. Tersedia dari: <http://www.nia.nih.gov>.
- World Health Organization. Dementia: a public health priority. Jenewa: World Health Organization; 2012.
- Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung GY, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. CMAJ. 2008; 178(5):548-56.
- Alzheimer's association; 2015 [diakses tanggal 18 April 2016]. Tersedia dari: http://www.alz.org/alzheimers_disease_causes_risk_factors.asp
- Montine TJ. Dementia pathology [internet]. New York: WebMD; 2014 [diakses tanggal 18 April 2016]. Tersedia dari: <http://emedicine.medscape.com/article.2003174>
- Gendron TF, Petrucelli L. The role of tau in neurodegeneration. Mol neurodegeneration. 2009; 4(13):1-19.
- Zhang YW, Thompson R, Zhang H. APP processing in alzheimer's disease. Mol Brain. 2011; 4(3):1-13.
- Mun MJ. Polymorphisms of small ubiquitin-related modifier genes are associated with risk of alzheimer's disease in korean. J of Neuro Sci. 2016; 364:122-7.
- Hollingworth P. Common variants at ABC47, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with alzheimer's disease. Nat Genet. 2011; 43(5):429-35.
- Hughes S. Beta-blockers linked to fewer alzheimer's lesions [internet]. New York: WebMD; 2014 [diakses tanggal 18 April 2016]. Tersedia dari: <http://www.medscape.com/viewarticle/777239>
- Savva GM. Age, neuropathology and dementia. N Engl J Med. 2009; 360:2302-9.
- Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia. American Academy of Neuro. 2010; 75:35-41.
- Burke SL, Maramaldi P, Cadet T, Kukull W. Associations between depression, sleep disturbance and apolipoprotein E in the development of alzheimer's disease: dementia. Int Psychogeriatr. 2016; 28(9):1409-24.
- Bennet DA, Schneider JA, Tang Y, Arnold SE, Williams RS. The effect of social networks in the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. Lancet Neurol. 2006; 5(5):406-12.
- Polidori MC, Nelles G, Pientka L. Prevention of dementia: focus on lifestyle. Int J Alzheimers Dis. 2010; 29:1-9.
- Effendi AD, Mardijana A, Dewi R. Relationship between physical activity and dementia incidence in elderly of UPT pelayanan sosial lanjut usia jember. J Pustaka Kes. 2014; 2(2):332-6.
- Ratey J. The revolutionary new science of exercise and the brain. New York: Little Brain and Company; 2009.