

The Role of Beta Amyloid and Tau in Post Stroke Cognitive Impairment

Yuliarni Syafrita

Pendahuluan

Stroke saat ini di dunia merupakan penyebab kematian ketiga dan merupakan penyebab utama kecacatan pada usia produktif. Stroke akan menyebabkan penurunan kualitas hidup, tidak saja hanya karena kecacatan fisik, tetapi juga karena menurunnya atau terganggunya fungsi kognitif setelah mengalami serangan stroke¹.

Haring (2002) mengemukakan bahwa seperempat pasien stroke mengalami demensia setelah 3 bulan pascastroke, bahkan 50 – 75 % pasien pascastroke mengalami salah satu atau beberapa gangguan ranah kognitif². Snaphaan (2007) melaporkan kejadian *pascastroke dementia* (PSD) sebesar 23 – 55 %, baik pascastroke buat pertama kalinya ataupun pada stroke berulang³. Khedr (2009) melaporkan temuan PSD sebesar 21 %, dan berbanding lurus dengan bertambahnya usia serta rendahnya tingkat pendidikan⁴, sedangkan Sundar (2010), melaporkan kejadian gangguan kognitif tiga bulan pascastroke sebesar 31,7%⁵. Enam puluh empat persen lebih pasien pascastroke memperlihatkan berbagai derajat gangguan kognitif⁶ dan kira kira 1/4 pasien pascastroke yang bertahan hidup, akan memperlihatkan gejala demensia setelah 1 tahun⁷.

Bagaimana hubungan antara kejadian demensia post stroke dan demensia Alzheimer belum diketahui secara pasti, namun dari percobaan binatang diketahui bahwa pasca iskemia serebri terjadi peningkatan ekspresi proses pemecahan amyloid prekursor protein (APP) menjadi beta amyloid (A β) dan peningkatan fosforilasi dari protein tau. Selain itu diketahui pula bahwa demensia yang berkembang dari penyakit serebrovaskuler, mempunyai faktor risiko yang sama dengan demensia Alzheimer, khususnya tipe sporadik atau *late onset Alzheimer dementia* (LOAD)⁴.

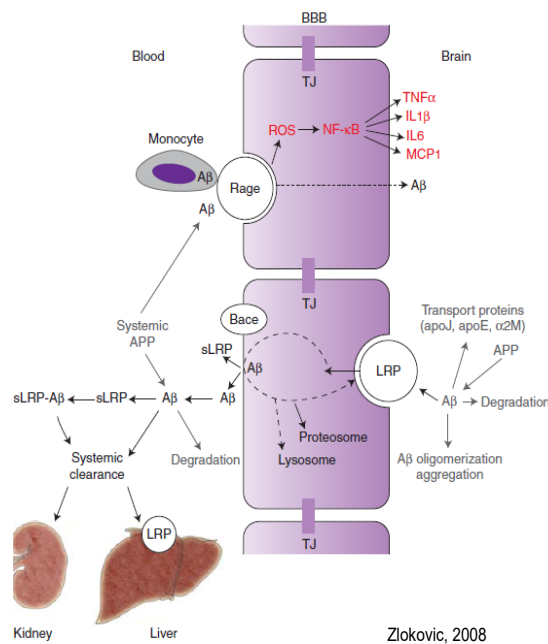
Epidemiologi

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi gangguan kognitif tiga bulan post stroke lebih tinggi sampai 9 kali dibanding kontrol⁸ dan 4 sampai 12 kali lebih tinggi pasca infark lakunar dibanding kontrol⁹. Sementara itu dilaporkan kejadian demensia sebesar 32% setelah 5 tahun post serangan pertama, pada individu yang memang tidak ada gangguan kognitif sebelum mendapat serangan stroke. Desmond et al (2002) menemukan kejadian demensia post stroke sebesar 8,94/100 orang/tahun dibanding hanya 1,37/100 orang/tahun pada kelompok

kontrol¹⁰. Studi terbaru menunjukkan bahwa stroke berulang akan meningkatkan prevalensi gangguan kognitif¹¹. Prevalensi demensia pada stroke pertama hanya sekitar 10 % , sedangkan pada stroke berulang sekitar 30 %. Studi lain menunjukkan bahwa pasien yang mengalami gangguan kognitif/demensia setelah stroke, akan menderita stroke berulang lebih awal dari mereka yang tidak demensia. Hal ini menunjukkan bahwa demensia setelah stroke dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke berulang¹².

Beta amyloid Post Stroke

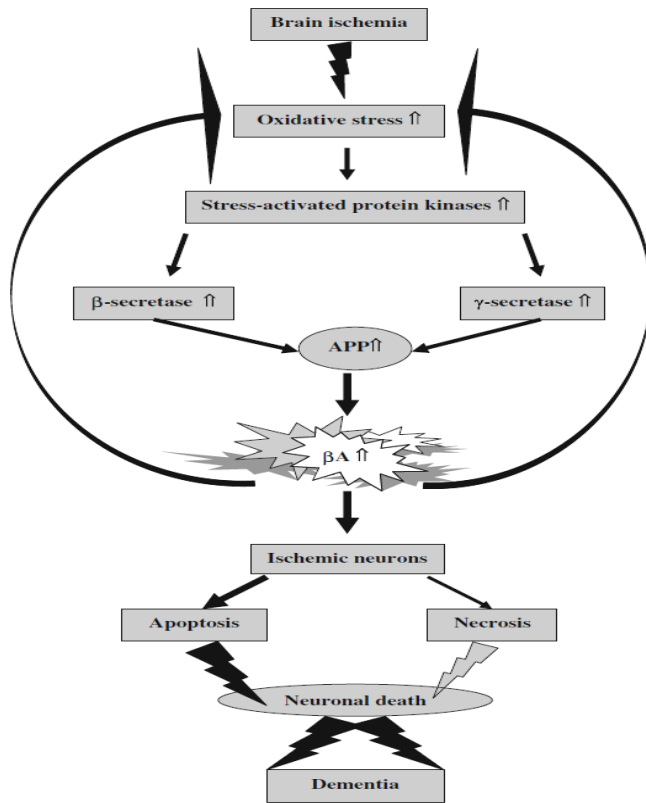
Beta-amyloid diproduksi di jaringan otak dan di perifer, oleh sejumlah sel yang berbeda, Beta amyloid ini ditranspor melewati BBB melalui reseptor yang memediasi proses transitosis. Adanya pembersihan A β , dalam keadaan normal akan mempertahankan kadar A β yang rendah di otak. Peptida ini dibersihkan melalui sawar darah otak oleh reseptor *Low-density lipoprotein receptor related protein-1*(LRP1) dan akan masuk ke otak melalui BBB dengan bantuan *receptor of advanced glycation endproduct* (RAGE), seperti terlihat pada gambar di bawah ini¹³.



Dikutip dari Zlokovic, 2008

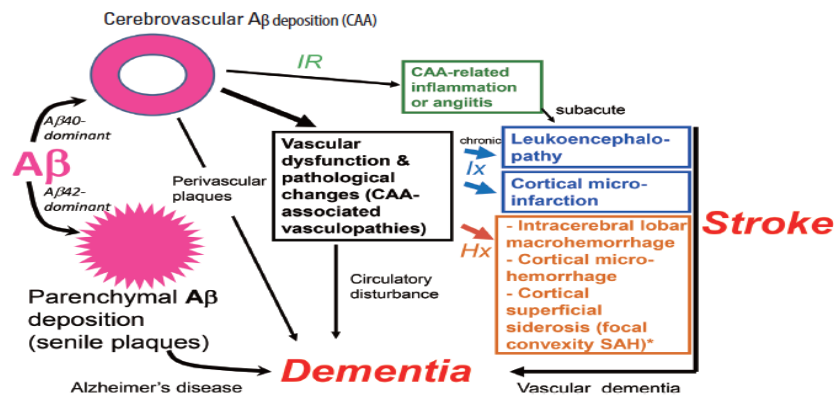
Berbagai kondisi patologi dapat menyebabkan gangguan keseimbangan A β ini, salah satunya adalah gangguan vaskuler. Data terbaru dari penelitian menunjukkan bahwa iskemik

serebri menyebabkan peningkatan Beta secretase, yaitu enzim yang memecah *amyloid precursor protein* (APP) membentuk $A\beta$, seperti gambar di bawah ini¹⁴.



Dikutip dari Pluta, 2012

Peninggian produksi beta amyloid ($A\beta_{42}$ dan $A\beta_{40}$) mempunyai kecenderungan yang berbeda, kelebihan $A\beta_{42}$ cenderung akan membentuk plaq amyloid, sedangkan $A\beta_{40}$ akan mengendap pada dinding pembuluh darah kecil serebral yang akan membentuk *cerebral amyloid angiopathy* (CAA), seperti gambar di bawah ini¹⁵.



Dikutip dari Yamada, 2015

Tau Protein Post Iskemia

Protein tau adalah phospho-protein yang berada pada mikrotubulus (MT) yang berfungsi memodulasi dinamika MT untuk menjaga proses neuronal dan mengatur transportasi aksonal.

Hiperfosforilasi Tau adalah peningkatan dalam jumlah situs fosforilasi Tau atau fraksi molekul Tau yang terfosforilasi pada satu situs. Normalnya pada otak manusia yang sehat terdapat 1,9 mol fosfat per mol Tau, sedangkan pada otak penderita Alzheimer meningkat menjadi 6 sampai 8 mol fosfat per mol Tau. Protein Tau yang mengalami hiperfosforilasi ini mengalami relokasi ke batang dendrit dan mengganggu reseptor glutamat di sinap.

Setelah proses iskemia serebri ditemukan peningkatan hiperfosforilasi protein tau di neuron kortikal dengan tanda-tanda apoptosis disekitarnya. Proses ini dianggap penting sebagai etiologi dalam proses degenerasi setelah proses iskemia.

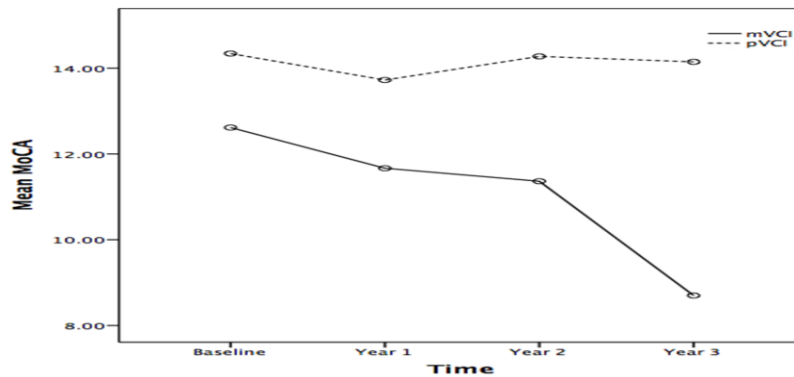
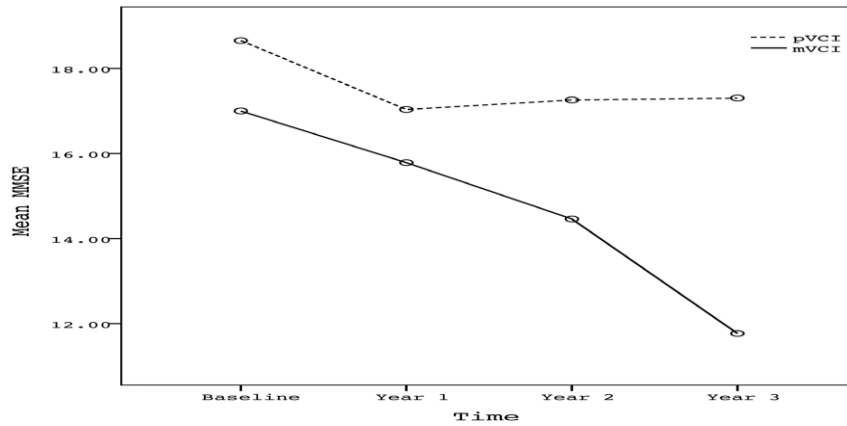
Tapiola T menemukan rendahnya kadar Aβ42 dan tingginya kadar protein tau dalam LCS memprediksi adanya patologi Alzheimer di otak dengan akurasi yang tinggi¹⁶.

Beta Amyloid dan Cognitive Impairment Post Stroke

Pada waktu lalu disepakati bahwa demensia yang terjadi setelah seseorang menderita stroke tergolong vaskuler demensia, namun berbagai bukti saat ini menunjukkan bahwa kira-kira 1/3 patogenesis yang mendasari terjadi demensia post stroke sama dengan pathogenesis terjadinya demensia Alzheimer. Hal ini terjadi karena adanya kesamaan berbagai faktor risiko vaskuler, (seperti hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia) terutama pada tipe sporadic AD atau *late*

onset Alzheimer dementia (LOAD). Hal ini diperkuat oleh temuan dari beberapa peneliti seperti Andin melaporkan 40% pasien yang memenuhi kriteria klinis untuk VaD, pada biopsi otaknya ditemukan gambaran AD dan dari 87% penderita yang memenuhi kriteria klinis sebagai penderita VaD, ditemukan gambaran patologi AD pada otaknya sebesar 58% dan gambaran campuran antara VaD dan AD sebesar 42%¹⁷. Ditambahkan lagi ditemukan deposit *beta-amyloid* (A β) dan *neurofibrillary tangle* (NFT) pada 43% otak penderita VaD¹⁸. Jadi tidak diragukan lagi, memang ada tumpang tindih pada pathogenesis terjadinya gangguan kognitif post stroke.

Gangguan kognitif yang terjadi post stroke/TIA adalah prototype dari *vascular cognitive impairment* (VCI). Liu W¹⁹ melakukan studi longitudinal mengenai gangguan kognitif pada 72 pasien post stroke. Berdasarkan pemeriksaan *Pittsburg compound B positron emission tomography* (PiBPET), penderita dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu kelompok mix VCI (mVCI) ada 14 orang, yaitu kelompok yang di otaknya ditemukan adanya plaq amyloid (PiB-positive) dan kelompok pure VCI (pVCI) ada 58 orang, yaitu kelompok yang di otaknya tidak ditemukan adanya plaq amyloid (PiB-negative). Tidak ada perbedaan yang bermakna mengenai karakteristik dasar kedua kelompok, kecuali ApoE ϵ 4 ditemukan lebih banyak pada kelompok mVCI ($p=0,011$). Fungsi kognitif diperiksa dengan menggunakan MMSE dan MoCA yang diperiksa 3 bulan, 6 bulan, 1 tahun, 2 tahun dan 3 tahun post stroke. Ditemukan penurunan score MMSE yang bermakna pada kelompok mVCI dibanding kelompok pVCI ($p=0,007$). Pada kelompok mVCI, score MMSE pada tahun ke-3 lebih rendah bermakna dibanding base line (3 bulan post stroke) dengan nilai $p=0,020$, sedang pada kelompok pVCI, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada score MMSE ($p=0,208$). Begitu juga untuk score MoCA, dimana ditemukan penurunan score rata-rata yang lebih besar pada kelompok mVCI dibanding pVCI. Analisa pada masing-masing domain fungsi kognitif, penurunan nilai yang bermakna hanya ditemukan pada fungsi memori. Kelompok mVCI menunjukkan penurunan fungsi memori yang bermakna setelah 3 tahun dibandingkan base line ($p=0,038$), sedangkan pada kelompok pVCI, nilai $p=0,760$). (seperti gambar dibawah ini)



Dikutip dari Liu W, 2015

Temuan ini menyatakan bahwa adanya deposit $A\beta$ pada otak penderita gangguan kognitif post stroke merupakan prediktor untuk berkembang menjadi demensia beberapa tahun kemudian. Villemagne dan Doraiswamy dari studinya menggunakan PET, menyatakan bahwa adanya deposit $A\beta$ di otak seseorang dengan kognitif normal atau *mild cognitive impairment*, merupakan prediktor untuk menderita demensia^{20,21}.

Kesimpulan

Gangguan kognitif post stroke merupakan prototype vascular cognitive impairment, namun kira-kira 1/3 patogenesis yang mendasari terjadi gangguan kognitif post stroke sama dengan pathogenesis terjadinya demensia Alzheimer.

Adanya deposit beta amyloid pada otak penderita VCI merupakan prediktor akan berkembang menjadi demensia.

Daftar Pustaka

1. Iemolo F, Duro G, Rizzo C, Castiglia L, Hachinski V, Caruso C. Pathophysiology of vascular dementia. *Immun Ageing*; 2009, 6: 13
2. Haring HP. Cognitive impairment after stroke. *Curr Opin Neurol*; 2002,15:79–84
3. Snaphaan L, de-Leeuw FE. Poststroke memory function in nondemented patients: a systematic review on frequency and neuroimaging correlates. *Stroke*; 2007, 38:198 – 203
4. Khedr EM, Hamed SA, El-Shereef HK, et al. Cognitive Impairment after cerebrovascular stroke: Relationship to vascular risk factors. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*; 2009, 5:103–116
5. Sundar U, Adwani S. Post Stroke Cognitive Impairment at 3 months. *An Indian Acad Neurol*. 2010; 13(1) : 42- 46
6. Jin YP, Legge S, Ostbye T, Feightner JW, Hachinski V. The reciprocal risks of stroke and cognitive impairment in an elderly population. *Alzheimers Dement*;2:171–178
7. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T. 2000. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*, 2006; 31:1494–1501
8. Madureira, S., Guerreiro, M., & Ferro, J. M. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *European Journal of Neurology*,2001, 8(6), 621–627. doi:10.1046/j.1468-1331.2001.00332.x
9. Loeb, C., Gandolfo, C., Croce, R., & Conti, M. Dementia associated with lacunar infarction. *Stroke*, 1992, 23(9), 1225–1229. doi:10.1161/01.str.23.9.1225
10. Desmond, D. W., Moroney, J. T., Sano, M., Stern, Y., & Merino, J. G. Incidence of Dementia After Ischemic Stroke: Results of a Longitudinal Study * Editorial Comment. *Stroke*, 2002, 33(9), 2254–2262. doi:10.1161/01.str.0000028235.91778.95
11. Pendlebury, S. T., & Rothwell, P. M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 2009,8(11), 1006–1018. doi:10.1016/s1474-4422(09)70236-4
12. Sibolt, G., Curtze, S., Melkas, S., Putaala, J., Pohjasvaara, T., Kaste, M., ... Erkinjuntti, T. Poststroke dementia is associated with recurrent ischaemic stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*,2013, 84(7), 722–726. doi:10.1136/jnnp-2012-304084
13. Zlokovic, B. V. The Blood-Brain Barrier in Health and Chronic Neurodegenerative Disorders. *Neuron*, 2008, 57(2), 178–201. doi:10.1016/j.neuron.2008.01.003
14. Pluta, R., Furmaga-Jabłońska, W., Maciejewski, R., Ułamek-Kozioł, M., & Jabłoński, M. Brain Ischemia Activates β - and γ -Secretase Cleavage of Amyloid Precursor Protein: Significance in Sporadic Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, 2012,47(1), 425–434. doi:10.1007/s12035-012-8360-z
15. Yamada, M. Cerebral Amyloid Angiopathy: Emerging Concepts. *Journal of Stroke*,2015, 17(1), 17. doi:10.5853/jos.2015.17.1.17
16. Tapiola, T., Alafuzoff, I., Herukka, S.-K., Parkkinen, L., Hartikainen, P., Soininen, H., & Pirttilä, T. Cerebrospinal Fluid β -Amyloid 42 and Tau Proteins as Biomarkers of Alzheimer-Type Pathologic Changes in the Brain. *Archives of Neurology*,2009, 66(3). doi:10.1001/archneurol.2008.596
17. Andin U, Gustafson L, Passant U, Brun A. A clinicopathological study of heart and brain lesion in vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005, 19: 222 – 228
18. Kalaria RN. Comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia: implications for treatment. *Neurol Res*, 2003;25:661-4
19. Liu, W., Wong, A., Au, L., Yang, J., Wang, Z., Leung, E. Y. L, Mok, V. C. T. Influence of Amyloid- β on Cognitive Decline After Stroke/Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 2015, 46(11), 3074–3080. doi:10.1161/strokeaha.115.010449

20. Villemagne, V. L., Burnham, S., Brown, B., Bourgeat, P., Ellis, K. A., Yates, P., Rowe, C. C. Preclinical Effects of A β Deposition On Episodic Memory and Disease Progression. *Alzheimer's & Dementia*, 2014; 10(4), P229. doi:10.1016/j.jalz.2014.04.326
21. Doraiswamy, P. M., Sperling, R. A., Coleman, R. E., Johnson, K. A., Reiman, E. M, Davis, M. D. Amyloid- assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: A multicenter study. *Neurology*, 2012, 79(16), 1636–1644. doi:10.1212/wnl.0b013e3182661f74.