

Scoping Review: Ekspresi Gen ApoE4 pada Penderita Alzheimer

Moch Boy Wildan Sulaeman, Arief Budi Y, & Tryando Bhatara

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: boywildan69@gmail.com, ariefbudi@unisba.ac.id, tryandobhatara@unisba.ac.id

ABSTRACT: Introduction: Alzheimer's is a symptom associated with decreased memory and cognitive impairment that can interfere with a person's ability to perform daily activities. One of the risk factors for Alzheimer's is the expression of the apolipoprotein E4 (ApoE4) which accounts for 95% of Alzheimer's cases. This study aims to analyze the expression of the ApoE4 gene patient with Alzheimer's. Methods: This study used the scoping review method through searching for eligible journals based on the criteria P, I, C, O, S; P (population) in this study is a women and men aged at least 50 years, I (intervention) was ApoE4, O (outcome) in this study was ApoE4 expression in Alzheimer's patients, and S (study) was randomized control trial. This study did not include any comparison (C). Results: This study found that the participants who had the ApoE4 gene expression showed changes in brain functions such as decreased cognitive, verbal, and memory functions. It can be concluded that there is an expression of the ApoE4 gene in Alzheimer's patients. Discussion: The discussion of this study is that the study participants who have the ApoE4 gene expression in their bodies have problems in the results of these studies that lead to Alzheimer's caused by the impact of ApoE4 which can cause disorders of the cytoskeletal and mitochondrial structures in the brain, damaging the blood brain barrier, inhibits the growth of neurites and neuronal plasticity, stimulates tau phosphorylation, and plays a role in inhibiting the metabolism of amyloid beta in the brain.

Keywords: Alzheimer's, apolipoprotein E, ApoE4.

ABSTRAK: Pendahuluan: Alzheimer merupakan suatu gejala yang berhubungan dengan penurunan daya ingat dan gangguan kognitif sehingga dapat mengganggu kemampuan seseorang untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Salah satu faktor risiko Alzheimer adalah ekspresi gen apolipoprotein E4 (ApoE4) yang dapat ditemukan pada 95% kasus Alzheimer. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis ekspresi gen ApoE4 pada penderita Alzheimer. Metode: Penelitian ini menggunakan metode *scoping review* melalui pencarian jurnal *eligible* berdasarkan kriteria P, I, C, O, S; P (populasi) pada penelitian ini adalah wanita dan pria berusia minimal 50 tahun, I (intervensi) yaitu ApoE4, O (*outcome*) pada penelitian ini adalah ekspresi ApoE4 pada penderita Alzheimer, dan S (study) pada penelitian ini yaitu *randomized control trial*. Penelitian ini tidak menggunakan pembandingan (C, *comparison*). Hasil: Pada studi ini diketahui bahwa partisipan yang memiliki ekspresi gen ApoE4 mengalami penurunan fungsi otak, seperti penurunan fungsi kognitif, verbal, maupun memori. Dapat disimpulkan bahwa terdapat ekspresi gen ApoE4 pada Alzheimer. Diskusi: Pada peserta penelitian yang memiliki ekspresi gen ApoE4 pada tubuhnya memiliki permasalahan pada hasil penelitian-penelitian tersebut yang mengarah kepada Alzheimer yang disebabkan oleh dampak dari ApoE4 tersebut yang dapat menyebabkan gangguan pada struktur sitoskeletal dan mitokondria pada otak, merusak sawar darah otak, menghambat pertumbuhan neurit dan neuronal plasticity, merangsang fosforilasi tau, dan berperan dalam menghambat metabolisme amyloid beta pada otak.

Kata Kunci: Alzheimer's, apolipoprotein E, ApoE4.

1 PENDAHULUAN

Alzheimer merupakan istilah umum untuk menggambarkan suatu gejala yang berhubungan dengan penurunan daya ingat maupun gangguan kognitif lain yang dapat mengganggu kemampuan seseorang untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Secara global, prevalensi penyakit Alzheimer mencapai 44 kasus dan 22 juta di antaranya

ditemukan di Asia. Penderita Penyakit Alzheimer di Indonesia pada tahun 2013 mencapai satu juta jiwa yang dan diperkirakan akan terus bertambah hingga tahun 2050.

Alzheimer disebabkan oleh beberapa faktor risiko seperti penyakit stroke, hiperlipidemia, hipertensi, usia, serta genetik diantaranya: presenilin 1 dan 2, clusterin, dan apolipoprotein e.

Untuk faktor risiko Alzheimer yang disebabkan oleh apolipoprotein e belum diketahui secara lanjut untuk patogenesisnya dan menjadi dasar pada penelitian ini. Apolipoprotein E (APOE) adalah protein multifungsi yang memiliki peran sentral dalam metabolisme lipid, neurobiologi, dan penyakit neurodegeneratif. Jumlah m-RNA ApoE terbanyak ditemukan di hati dan konsentrasi terbesar kedua adalah di otak. Struktur gen ApoE bersifat polimorfik dengan tiga alel tersering, yaitu alel e2, e3, e4 yang akan mengkode tiga isoform protein, yaitu E2, E3, dan E4.

Genotipe yang sering ditemukan pada populasi secara umum adalah e3/ e3 (60%), e4 /e3 (20%), e3/ e2 (12%), e4/ e4 (3%), e4/ e2 (2%). ApoE2 dapat melindungi fungsi sinaptik dengan mengurangi sinapsis yang sudah tua maupun akumulasi *neural debris*. ApoE3 juga dapat melindungi neuron dari apoptosis yang disebabkan oleh penipisan nutrisi secara lebih efisien dibandingkan dengan partikel yang mengandung ApoE4. Pada sisi lain, ApoE4 merupakan faktor risiko genetik utama untuk Alzheimer awitan lanjut, yang menyumbang 95% kasus Alzheimer.¹⁰ Alel ApoE4 adalah faktor risiko genetik utama pada penyakit Alzheimer. Bukti yang berlaku menunjukkan bahwa efek diferensial isoform ApoE pada agregasi dan eliminasi A β (amiloid beta) memegang peran utama dalam patogenesis penyakit Alzheimer. Studi genomik telah mengonfirmasi bahwa alel ApoE4 adalah faktor risiko terkuat untuk penyakit Alzheimer. Selain itu, bukti imunohistologis menunjukkan bahwa ApoE4 disimpan bersama dalam plak pikun (*senile plaque*) pada otak pasien penyakit Alzheimer. Deposisi A β dalam bentuk plak pikun lebih melimpah pada carrier ApoE4 dibandingkan dengan noncarrier. Sebanyak 40,7% *carrier* ApoE4 memiliki plak pikun dibandingkan dengan 8,2% *non-carrier*.

Cerebro spinal fluid (CSF) dan konsentrasi ApoE plasma yang lebih rendah pada *carier* ApoE4, menunjukkan bahwa tingkat ApoE plasma yang lebih rendah dapat memfasilitasi akumulasi A β di otak. Ekspresi gen ApoE4 meningkatkan produksi A β dengan memengaruhi aktivitas gama-sekretase.⁶ Ekspresi gen ini juga dapat mengganggu struktur sitoskeletal, fungsi mitokondria, pertumbuhan neurit, *neuronal plasticity*, integritas sawar darah otak atau *blood-brain barrier*, dan merangsang

fosforilasi tau. Secara keseluruhan, pengamatan ini menunjukkan bahwa ApoE4 memiliki efek patologis pada area otak dan berperan dalam patogenesis penyakit Alzheimer. Meskipun banyak penelitian yang telah mencoba menjelaskan mekanisme yang mendasari peningkatan risiko ini, cara ApoE4 memengaruhi awitan dan perkembangan penyakit Alzheimer masih harus dibuktikan lebih lanjut.

Penelitian ini akan menelaah ekspresi gen ApoE4 pada penderita Alzheimer melalui metode *scoping review* dengan melibatkan dua situs pencarian data yaitu: PubMed dan SpringerLink menggunakan kata kunci ApoE4 dan Alzheimer.

2 METODE

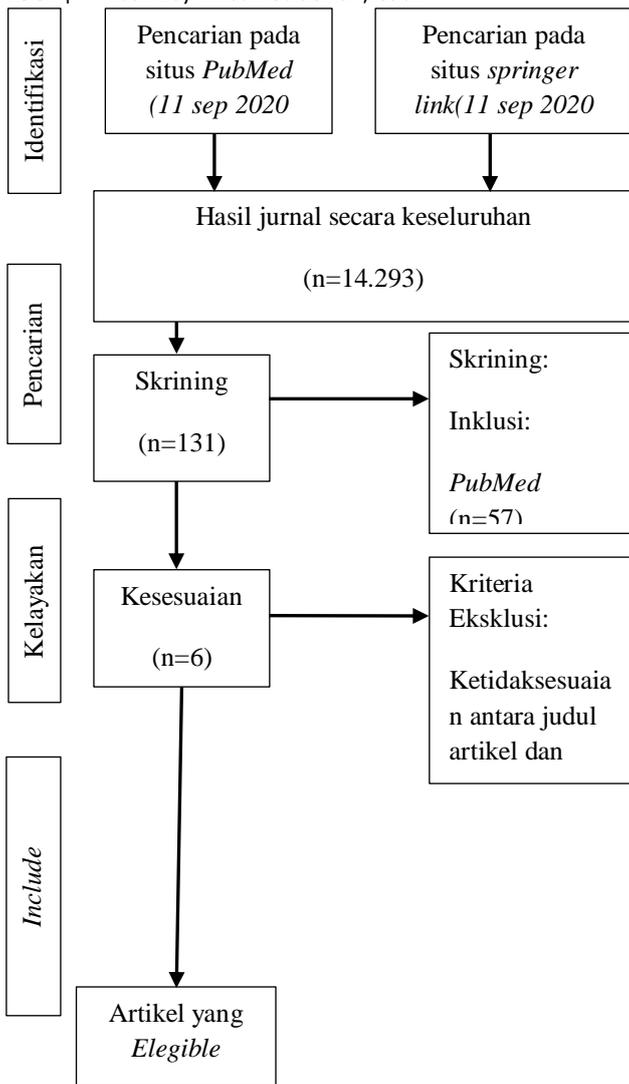
Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *scoping review*. pada artikel-artikel penelitian yang terpilih dengan beberapa langkah sebagai berikut:

1. Pencarian data pada dua *database*, yaitu *Pubmed* dan *SpringerLink* dengan menggunakan kata kunci seperti pada tabel.

Tabel 1. Kata kunci Pencarian

Database		Keywords	
<i>Pubmed</i>	Keywords:	("ApoE"[Mesh]) "Alzheimer"[Mesh]	AND
<i>SringerLink</i>	Keywords:	ApoE AND Alzheimer	

2. Skrining data dengan cara memilih artikel yang sesuai dengan judul penelitian dan kriteria inklusi, yaitu: 1) artikel telah dipublikasikan pada jurnal internasional; 2) kata kunci artikel sesuai, seperti pada tabel 1; 3) artikel diterbitkan dengan rentang waktu selama 10 tahun terakhir; 4) dapat diakses secara *full text*; dan 5) artikel berbahasa Inggris.
3. Penilaian kualitas (kelayakan) disesuaikan dengan kriteria eksklusi, yaitu: 1) ketidaksesuaian antara judul artikel dan abstrak.; 2) Artikel lengkap tidak dapat diakses; dan 3) duplikasi. Artikel juga disesuaikan dengan kriteria PICOS: *Population* (wanita dan pria usia minimal 50 tahun), *Intervention* (ApoE4), *Outcome* (Alzheimer), dan *Study* (*randomized control trial*).
4. Pencarian menghasilkan enam artikel yang di-review dan disajikan dalam bentuk diagram PRISMA pada gambar 1.



Gambar 1. Diagram PRISMA

3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Hasil

Hasil penelitian berisi uraian atikel penelitian yang telah di-review 6 artikel yang termasuk kriteria *eligible* pada Diagram PRISMA dan disajikan dalam bentuk tabel, seperti tabel 2.

No	Judul/Peneliti	Tahun	Lokasi	Tujuan	Design Penelitian	Jumlah Responden	Intervensi	Metode Pengukuran	Teknik Analisis	Hasil
1	<i>"I know what you told me, but this is what I think:" Perceived risk of Alzheimer disease among individuals who accurately recall their genetics</i>	2010	Boston	mengevaluasi persepsi risiko penyakit Alzheimer dari individu yang secara akurat mengingat penilaian risiko penyakit Alzheimer berbasis genetika mereka	Randomized control trial	246	Responden diacak ke salah satu dari dua protokol pendidikan dan konseling genetika. Informasi yang sama mengenai faktor risiko DA, hubungan antara genotipe <i>APOE</i> dan risiko AD, potensi risiko dan manfaat menerima pengujian genetik diberikan kepada semua peserta. Namun, peserta dalam kelompok berpendidikan dilakukan melalui brosur empat halaman yang dikirimkan ke rumah mereka sebelum bersedia untuk konseling dan pengujian genetik mereka.	Konselor genetik kemudian meninjau riwayat keluarga peserta AD dan menawarkan untuk meninjau materi pendidikan dan menjawab pertanyaan atau masalah peserta sebelum melanjutkan pengambilan darah. Sampel dari peserta yang memenuhi syarat dikirim ke laboratorium yang disetujui CLIA (Athena Diagnostics, Worcester, MA) untuk analisis genotipe.	Analisis pada penelitian ini menggunakan <i>Unadjusted Fisher exact tests</i> untuk mendeteksi perbedaan demografis yang signifikan antara kelompok <i>concordant and discordant-high groups</i> and <i>the concordant and discordant-low groups</i>	158 peserta, 75 (47,5%) percaya risiko penyakit Alzheimer mereka lebih dari 5% poin berbeda dari perkiraan risiko penyakit Alzheimer yang mereka berikan. 69,3% percaya bahwa risiko penyakit Alzheimer mereka lebih tinggi daripada yang diberitahu (<i>discordant high</i>), sedangkan 30,7% percaya bahwa risiko penyakit Alzheimer mereka lebih rendah (<i>discordant low</i>). Peserta dengan persepsi risiko awal yang lebih tinggi lebih cenderung memiliki persepsi risiko <i>discordant high</i> ($P < 0,05$). Peserta dalam kelompok <i>discordant low</i> lebih tinggi pada <i>APOE 4</i> positif ($P < 0,05$) dan skor lebih tinggi pada skala pengendalian penyakit Alzheimer ($P < 0,05$).
2	<i>ApoE4 Carrier Status and</i>	2015	North Chicago,	untuk menentukan apakah <i>ApoE4</i>	Randomized control trial	197	Skrining hingga 28 hari diikuti dengan pengacakan	Penilaian khasiat dilakukan pada 4, 8, dan 12 minggu setelah	menggunakan analisis kovarian dengan usia, pengaruh	Hasil penelitian menunjukkan tidak ada interaksi yang berarti

	<i>Donepezil Response in Patients with Alzheimer's Disease</i>	USA	status pembawa mempengaruhi besarnya perubahan dalam 13 item Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale (ADAS-cog) skor yang terkait dengan pengobatan penghambat asetilkolinesterase (yaitu, donepezil)			pengobatan dengan dosis rendah atau tinggi dari obat yang diteliti (ABT-126, ABT-288, atau ABT-384), plasebo, atau kontrol aktif (donepezil) selama 12 minggu, dan periode tindak lanjut 30 hari berikutnya	memulai pengobatan. Skor total ADAS-roda gigi dihasilkan dengan menjumlahkan komponen 13 item, yang meliputi mengingat kata, perintah, praksis konstruksi, mengingat kata tertunda, menamai objek dan jari, praksis ideasional, orientasi, pengenalan kata, mengingat instruksi tes, pembatalan nomor, pemahaman bahasa lisan, kemampuan bahasa lisan, dan kesulitan menemukan kata. Pasien memiliki pilihan untuk memberikan sampel darah untuk analisis farmakogenetik, kemudian untuk penilaian status pembawa <i>ApoE4</i> pada respons pengobatan	pengobatan, lokasi penelitian, <i>ApoE4</i> status alel, <i>ApoE4</i> interaksi pengobatan dan kovariat dari skor total ADAS-roda gigi dasar.	antara respon terhadap donepezil dan status pembawa <i>ApoE4</i> atau nomor salinan yang terdeteksi. Baik pembawa dan non-pembawa <i>ApoE4</i> yang menerima donepezil mengalami peningkatan yang signifikan dari baseline dalam skor ADAS-cog versus plasebo ($p < 0,05$). Perubahan dari pengamatan awal ke pengamatan akhir pada kelompok perlakuan donepezil adalah - 2,95 untuk pembawa <i>ApoE4</i> dan - 4,09 untuk non-pembawa ($p = 0,23$). Sebaliknya, non-pembawa <i>ApoE4</i> pada kelompok perlakuan plasebo menunjukkan peningkatan yang lebih besar dari baseline dibandingkan pembawa (-2,38 versus -0,60, $p = 0,05$).	
3	<i>Apolipoprotein E4 genotype in combination with poor metabolic profile is associated with reduced cognitive performance in healthy postmenopausal women</i>	2019	Los Angeles	untuk mengetahui jumlah profil metabolik pada genotipe pembawa <i>ApoE4</i> dengan non karier wanita pasca menopause	Randomized control trial	643	Wanita pascamenopause kemudian di acak berdasarkan menopause dini dan menopause terlambat, dan diberikan intervensi secara acak estradiol oral 1mg per hari dengan atau tanpa progesteron vagina atau plasebo yang sesuai dan ditelaah oleh	Pada kunjungan klinik awal, darah puasa 8 jam diambil dan tekanan darah diukur. Pengobatan bersamaan dicatat. Glukosa puasa, β -hidroksibutirat, insulin, kolesterol total, trigliserida, kolesterol HDL dan LDL, dan hemoglobin A1c (HbA1c) diukur seperti yang	Analisis statistik menggunakan analisis varians untuk variabel kontinu, uji chi-square dan metode Tukey-Kramer.	Hasil dari penelitian ini menunjukkan dari total sampel 497 wanita, memori verbal lebih rendah pada kelompok metabolik yang buruk ($p = 0,04$). Di antara wanita <i>ApoE4 +</i> , kinerja di semua domain kognitif paling rendah di kelompok metabolik yang buruk. Perbedaan fungsi eksekutif di

							metode ELITE	dijelaskan sebelumnya, tiga isoform (e2, e3, dan e4) dari gen apolipoprotein E ditentukan menurut dua SNP nonsynonymous. Untuk skor kognitif gabungan (kognisi global, fungsi eksekutif, dan memori verbal) didapatkan dari <i>the 14-item test battery</i> .	antara kelompok metabolik hanya terdeteksi pada wanita ApoE4 + (nilai p untuk interaksi = 0,003).	
4	<i>Effect of Apolipoprotein E Genotype and Diet on Lipidation and Amyloid Peptides</i>	2013	Washington	ini untuk mengkarakterisasi keadaan lipidasi peptida Aβ dan apolipoprotein E dalam cairan serebrospinal pada orang dewasa sehubungan dengan diagnosis kognitif dan status pembawa alel ApoE4 dan setelah intervensi diet	Randomized control trial	47	Peserta penelitian diacak untuk menerima diet Tinggi atau Rendah selama 4 minggu. Sampel darah dan cairan serebrospinal dikumpulkan pada awal dan minggu ke-4. Kemudian peserta melakukan puasa selama 12 jam untuk dilakukan prosedur pungsi lumbal.	Menu dibuat oleh ahli nutrisi penelitian (JLB-C.) Menggunakan perangkat lunak yang tersedia secara komersial (ProNutra; VioCare Inc). kebutuhan energi dihitung dengan rata-rata Mifflin-St Jeor dan persamaan Harris-Benedict, Kepatuhan dinilai dengan meminta peserta menyimpan catatan makanan harian, dan jumlah insiden yang tidak patuh (termasuk kegagalan untuk makan seluruh item atau makan item tambahan) adalah kecil dan sebanding antara diet (rata-rata jumlah insiden per minggu, 1,49 untuk Low diet vs 1,25 untuk diet tinggi). Kemudian Total level ApoE, Aβ40, Aβ42, dan insulin diukur dengan enzyme-linked immunosorbent assay seperti yang dijelaskan	Untuk analisis dasar, memeriksa perbedaan antara kelompok menggunakan χ^2 tes untuk variabel kategori dan analisis kovarians untuk variabel kontinu, dengan status E4 (E4 + atau E4-) dan diagnosis memori (kognisi normal atau MCI) sebagai variabel kelas dan tingkat total Aβ atau ApoE sebagai kovariat, menggunakan analisis kovarian untuk analisis diet dengan waktu sebagai faktor berulang, Korelasi momen produk Pearson digunakan untuk menilai hubungan antara penanda CSF, dan nilai sisa dari perhitungan untuk menghasilkan diagram.	Hasil dari penelitian ini adalah Kadar dasar LD (<i>lipid depleted</i>) Aβ lebih tinggi pada orang dewasa dengan gangguan kognitif ringan dibandingkan dengan orang dewasa dengan kognisi normal (LD Aβ42, P = .05; LD Aβ40, P = .01). Temuan ini diperbesar pada orang dewasa dengan gangguan kognitif ringan dan e4 alel, yang memiliki kadar apolipoprotein E LD lebih tinggi terlepas dari diagnosis kognitif (P < 0,001). Diet Rendah cenderung menurunkan kadar LD Aβ, sedangkan Diet Tinggi meningkatkan fraksi tersebut (LD Aβ42, P = .01; LD Aβ40, P = .15). Perubahan kadar LD Aβ dengan diet rendah berkorelasi negatif dengan perubahan kadar insulin

							sebelumnya. Fraksi LD dipisahkan dengan ultrasentrifugasi pada gradien kalium bromida 1,25 g / mL pada 120.000 rpm selama 8 jam pada suhu 4 ° C. Fraksi terikat lipid atas dihilangkan, dan fraksi LD (<i>lipid depleted</i>) bawah yang mengandung LD ApoE, Aβ40, dan Aβ42 diukur dengan enzyme-linked immunosorbent assay	cairan serebrospinal (LD Aβ42 dan insulin, $r = -0.68$ [$P = .01$]; LD Aβ40 dan insulin, $r = -0.78$ [$P = 0,002$]).		
5	<i>Personality Factors Moderate the Associations Between Apolipoprote in Genotype and Cognitive Function as Well as Late Onset Alzheimer Disease</i>	2012	USA	Tujuan penelitian ini adalah menguji hipotesis bahwa neurotisme memoderasi hubungan antara genotipe APOE (apolipoprotein E) dan dua hasil utama, fungsi kognitif dan penyakit Alzheimer. Dan juga mengeksplorasi apakah dimensi kepribadian lain (ekstraversi, keterbukaan terhadap pengalaman, keramahan, dan kesadaran) memoderasi asosiasi APOE de	Randomized control trial	602	Penelitian terdiri dari individu yang terdaftar dalam studi Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) dengan Kriteria utama pendaftaran di GEM termasuk: usia 72 tahun atau lebih, ketersediaan responden yang mewakili, bahasa Inggris seperti biasa, dan tidak adanya morbiditas yang signifikan (termasuk penyakit Alzheimer).	Pengukuran penelitian menggunakan The <i>NEO-Five Factor Inventarisasi</i> adalah 60-item laporan diri kuesioner dengan 12 item mengukur setiap faktor yang terdiri dari FFT, untuk genotipe APOE D NA diekstraksi dengan Kit Puregene dan uji genotipe menggunakan TaqMan. Untuk pengukuran hasil menggunakan ADAS-COG Diagnosis demensia	Analisis data menggunakan analisis regresi logistik biner. Data dianalisis menggunakan SPSS (Versi 18, IBM, Somers, New-York) untuk analisis kelangsungan hidup dan regresi. Analisis model campuran linier dilakukan dengan menggunakan paket <i>LME4</i> (versi 0.999375-39) dan paket <i>multcomp</i> (versi 1.2-6) untuk program perangkat lunak R (Versi 2-13).	Hasil dari penelitian ini adalah analisis multivariat yang sepenuhnya disesuaikan menunjukkan bahwa hubungan antara keberadaan alel APOE4 dan kedua hasil terlihat jelas di antara individu dengan tingkat neurotisme dan ekstraversi yang tinggi tetapi tidak di antara orang-orang dengan tingkat sifat-sifat yang rendah.

ngan hasil ini.

6	<i>The effect of physical activity on cognition relative to APOE genotype (PAAD-2): protocol for a phase II randomized control trial</i>	2019	North Carolina, AS	Tujuan penelitian ini adalah bertujuan untuk 1) menguji hubungan kausal antara PA dan kinerja kognitif pada orang dengan FH +(family history), 2) menentukan apakah efek PA pada kinerja kognitif dimoderasi oleh status pembawa <i>APOE4</i> , 3) menilai sejauh mana ukuran kesehatan otak dan biomarker yang diduga berfungsi sebagai mediator efek PA pada kognisi dan 4) menentukan sejauh mana hubungan yang dimediasi ini dimoderasi oleh status pembawa <i>APOE4</i>	Randomized control trial	240	Peserta di intervensi dengan pengamatan Kondisi aktivitas fisik (PAC), Kontrol perawatan biasa (UCC), Genotip Sampel air liur dikumpulkan menggunakan kit Oragene-500, penilaian kognitif, memori episodik, fungsi eksekutif inti, fungsi eksekutif tingkat tinggi, pengumpulan dan penyimpanan sampel darah, uji MRI	peserta yang memenuhi syarat selanjutnya dihubungi melalui email untuk mengisi kuesioner skrining keamanan MRI, Riwayat Kesehatan Medis (MHH) dan daftar obat-obatan, Evaluasi Risiko dan Pendidikan untuk penyakit Alzheimer (REVEAL), Kuesioner Kognisi Sehari-hari, Pusat Skala Depresi Studi Epidemiologi - Direvisi (CESD-R) Program Model Kegiatan Sehat Komunitas untuk Senior dan International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) untuk mengukur perilaku PA saat ini, Pittsburgh Sleep Quality Index, kuesioner usia yang dirasa, dan demografi. Pada kunjungan pertama pre-test, peserta pertama membaca dan menandatangani informed consent dan menyelesaikan Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Setelah menyelesaikan MoCA, peserta yang terdaftar memberikan sampel air liur	menggunakan analisis kurva pertumbuhan laten (LGC).	Hasil pada penelitian ini berharap dapat memberikan wawasan penting tentang potensi PA untuk mempertahankan fungsi neurokognitif pada orang dengan risiko penyakit Alzheimer yang tinggi karena FH + dan yang dimoderasi oleh status <i>APOE4</i> .
---	--	------	--------------------	--	--------------------------	-----	---	--	---	---

untuk genotipe *APOE*, menilai detak jantung istirahat (HR), memberikan sampel darah puasa, diberi makanan ringan, melakukan tes kognitif, dan menyelesaikan tes olahraga submaksimal. Pada kunjungan pre-test kedua, peserta menyelesaikan scan MRI, pada mid-test dan post-test, partisipan menyelesaikan protokol yang sama kecuali pengambilan sampel darah dan MRI hanya diambil pada post-test dan sampel saliva tidak diambil lagi.

Pembahasan

Ekspresi gen ApoE4 pada penderita alzheimer sesuai dengan 6 artikel yang telah di *review* dengan jumlah keseluruhan sebanyak 1.975 responden. dengan metode penelitian yang digunakan artikel berbeda-beda pada responden yang menderita penyakit Alzheimer seperti dilakukan pengambilan *sample* darah untuk analisis gen ApoE, mengukur skala (kecemasan, depresi, mengukur tekanan terkait pengujian pengambilan darah untuk melihat genotipe ApoE) pada responden yang memiliki nilai *mini mental examination* rendah, pengujian yang menderita penyakit Alzheimer dengan pemberian asetilkolinesterase, penilaian profil metabolik pada genotipe pembawa ApoE, mempelajari perubahan ApoE pada penderita penyakit Alzheimer kemudian dilakukan pemeriksaan darah dan cairan serebrospinal untuk melihat total level ApoE, meninjau riwayat penyakit Alzheimer pada keluarga dan dilakukan analisis genotipe, pengisian kuisioner dan pengecekan darah.

Secara keseluruhan mengenai pembahasan penelitian ini bahwa pada peserta penelitian yang memiliki ekspresi gen ApoE4 pada tubuhnya memiliki permasalahan pada hasil penelitian-penelitian tersebut yang mengarah kepada Alzheimer yang disebabkan oleh dampak dari ApoE4 tersebut yang dapat menyebabkan gangguan pada struktur sitoskeletal dan mitokondria pada otak, merusak sawar darah otak, menghambat pertumbuhan *neurit* dan *neuronal plasticity*, merangsang fosforilasi tau, dan berperan dalam menghambat metabolisme *amyloid beta* pada otak.

4 KESIMPULAN

Terdapat penderita Alzheimer yang memiliki ekspresi gen ApoE4 dengan gejala umum penurunan memori dan gangguan kognitif.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Park, K. S. *et al.* The effect of physical activity on cognition relative to APOE genotype (PAAD-2): Study protocol for a phase II randomized control trial. *BMC Neurol.* 20, 1–15 (2020).
- [2] Kemenkes RI. Menkes: Lansia Yang Sehat, Lansia Yang Jauh Dari Demensia. *Kementeri. Kesehatan. RI* 1 (2017).
- [3] Duthey, B. Background Paper 6.11 Alzheimer Disease and other Dementias, Update on 2004. *World Heal. Organ.* 1–77 (2013).
- [4] Kim, J., Basak, J. M. & Holtzman, D. M. 85027E Directional Bridge Manual 2.pdf. 63, 287–303 (2011).
- [5] Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, B. G. *Nat Rev Neurol. Nat. Rev. Neurosci.* 9, 106–118 (2013). (Judulnya apa??)
- [6] Safieh, M., Korczyn, A. D. & Michaelson, D. M. ApoE4: an emerging therapeutic target for Alzheimer’s disease. *BMC Med.* 17, 1–17 (2019).
- [7] Ueno, K. *et al.* Supplementary Information of ‘Discovery of superconductivity in KTaO₃ by electrostatic carrier doping’. *Nat. Nanotechnol.* 6, 408–12 (2011).
- [8] Solenski, N. J. & Adams, R. E. *Cerebrovascular disease-ischemic stroke. Current Opinion in Critical Care* vol. 5 (1999).
- [9] Shi, J., Sabbagh, M. N. & Vellas, B. Alzheimer’s disease beyond amyloid: strategies for future therapeutic interventions. *BMJ* 371, m3684 (2020).
- [10] Li, Z., Shue, F., Zhao, N., Shinohara, M. & Bu, G. APOE2: protective mechanism and therapeutic implications for Alzheimer’s disease. *Mol. Neurodegener.* 15, 1–19 (2020).
- [11] Huang, Y., Weisgraber, K. H., Mucke, L. & Mahley, R. W. Apolipoprotein E: Diversity of cellular origins, structural and biophysical properties, and effects in Alzheimer’s disease. *J. Mol. Neurosci.* 23, 189–204 (2004).
- [12] Najm, R., Jones, E. A. & Huang, Y. Apolipoprotein E4, inhibitory network dysfunction, and Alzheimer’s disease. *Mol. Neurodegener.* 14, 1–13 (2019).
- [13] Linnenbringer, E., Roberts, J. S., Hiraki, S., Cupples, L. A. & Green, R. C. ‘i know what you told me, but this is what i think:’ Perceived risk of Alzheimer disease among individuals who accurately recall their genetics-based risk estimate. *Genet. Med.* 12, 219–227 (2010).
- [14] Green, R. C. *et al.* A randomized noninferiority trial of condensed protocols for genetic risk disclosure of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dement.* 11, 1222–

1230 (2015).

- [15] Waring, J. F. *et al.* APOE-e4 Carrier Status and Donepezil Response in Patients with Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis.* 47, 137–148 (2015).
- [16] Karim, R. *et al.* HHS Public Access. 26, 7–15 (2020). (Judulnya??)
- [17] Freeman. Disclosing Pleiotropic Effects during Genetic Risk Assessment for Alzheimer's Disease: A Randomized, Controlled Trial. *Physiol. Behav.* 176, 139–148 (2018).
- [18] Hanson, A. J. *et al.* NIH Public Access. 70, 1–19 (2014). (judul??)
- [19] Roberts, J. S., Chen, C. A., Uhlmann, W. R. & Green, R. C. Effectiveness of a condensed protocol for disclosing APOE genotype and providing risk education for Alzheimer disease. *Genet. Med.* 14, 742–748 (2012).
- [20] Dar-Nimrod, I. *et al.* Personality factors moderate the associations between apolipoprotein genotype and cognitive function as well as late onset Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 20, 1026–1035 (2012).