

POTENSI PENGGUNAAN CAIRAN SEREB ROSPINAL β -AMYLOID 42 UNTUK DIAGNOSIS DINI PENYAKIT ALZHEIMER

Puspa Gracella Tambunan¹, Nia Maylani Hutagaol², Sekar Ayu Wirawan³

^{1,2,3}Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease which is complex clinically and pathologically. Until now, there is no gold standard in the diagnosis of Alzheimer's disease and the ineffective treatment has become a gap in the development of science in biomolecular science. Literature search was carried out using several electronic databases. The results showed that in the diagnostic group, plasma A β 42 levels were lower in Alzheimer's disease patients compared to the control, SCD, and MCI groups by reviewing the AUC of each inclusion study. The conclusion of this study is that the expression of Amyloid Beta 42 is significantly found in CSF and has very good diagnostic accuracy in differentiating patients with Alzheimer's disease and healthy people.

Cerebrospinal Fluid β -amyloid 42, CSF A β 42, Alzheimer's Disease, Biomaker

Abstrak

Penyakit Alzheimer merupakan salah satu penyakit neurodegeneratif yang kompleks secara klinis dan patologis. Hingga saat ini belum ada *gold standard* dalam penegakan diagnosa penyakit Alzheimer dan kurang efektifnya pengobatan menjadi sebuah celah kesempatan perkembangan ilmu pengetahuan dalam biomolekuler. Pencarian literatur dilakukan dengan beberapa database elektronik. Hasil didapatkan bahwa dalam kelompok diagnostic, kadar plasma A β 42 lebih rendah pada pasien penyakit Alzheimer dibandingkan dengan kelompok control, SCD, dan MCI dengan meninjau AUC tiap studi inklusi. Kesimpulan studi ini adalah didapatkan bahwa ekspresi Amyloid Beta 42 secara signifikan ditemukan di CSF dan memiliki akurasi diagnostik yang sangat baik dalam membedakan pasien dengan Penyakit Alzheimer dan orang sehat.

Kata Kunci : Cairan Serebrospinal β -amyloid 42, CSF A β 42, Penyakit Alzheimer, Biomaker

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer merupakan salah satu penyakit neurodegeneratif yang kompleks secara klinis dan patologis. Alzheimer merupakan penyebab gangguan neurodegeneratif yang paling sering terjadi terkait usia. Penyakit ini berdampak pada jutaan orang dunia, dan diperkirakan 1 dari 9 orang berusia di atas 65 tahun menderita Alzheimer. Prevalensi diperkirakan akan meningkat secara eksponensial pada dekade mendatang. Diperkirakan prevalensi

demensia akan meningkat secara global dengan bertambahnya populasi di dunia. Jumlah penderita akan meningkat berlipat ganda setiap 20 tahun. Pada tahun 2040 diperkirakan meningkat hingga 81,1 juta. Total biaya yang dibutuhkan mencapai \pm 422 miliar dollar. Pada tahun 2013, estimasi jumlah penderita Alzheimer di Indonesia mencapai 1 juta orang. Diperkirakan akan meningkat 2x lipat pada tahun 2030, dan menjadi sekitar 4 juta orang pada tahun 2050.

Umumnya, gejala terlihat pada kesulitan mengingat memori ringan dan akan berkembang menuju gangguan kognitif, disfungsi kegiatan kompleks, dan gangguan kognitif lainnya. Pada diagnosis secara klinis, Alzheimer disebabkan hilangnya neuron dan lesi neuropatologis yang banyak terjadi di otak. Peran penting yang dapat dilakukan untuk mengatasi adalah dengan pemberian obat pelindung saraf tepat waktu sebelum Alzheimer menjadi gejala ringan

Tahap awal penyakit alzheimer memperlihatkan berkurangnya daya ingat yang lebih jelas, seperti lupa nama dan peristiwa yang tidak asing, dan kebingungan di situasi tidak biasa. Pasien penyakit alzheimer stadium akhir dapat mengalami gangguan tidur dan gangguan motorik yang parah, menjadi agresif, paranoid, dan tidak responsif. Berdasarkan studi baru-baru ini, bila pasien mengetahui gangguan kognitif yang dialaminya, hubungan mereka dengan orang terdekat tidak dapat diubah tanpa terapi modifikasi penyakit. Saat ini, hanya ada 5 obat yang disetujui FDA AS untuk penyakit alzheimer, dimana kelima obat tersebut ditujukan untuk manajemen gejala dengan tingkat kemanjuran yang berbeda-beda, bukan untuk memodifikasi penyakit.

Konsep-konsep ini memberi energi untuk mengembangkan biomarker untuk mengidentifikasi individu di tahap praklinis awal penyakit alzheimer, memfasilitasi intervensi dini, dan menunda, bahkan mencegah timbulnya gejala klinis. Selain itu, biomarker untuk perkembangan penyakit alzheimer dapat juga memiliki fungsi klinis untuk melacak efektivitas terapi potensial modifikasi penyakit.

Cairan serebrospinal bersinggungan langsung dengan ruang ekstrasel otak dan berfungsi sebagai substrat dalam perubahan

biokimia yang berhubungan dengan patologi otak. Terkait penyakit alzheimer, biomarker cairan serebrospinal inti saat ini: A β 42, tau total, dan fosfo-tau, diuji dengan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) atau uji multiplexing sebagai pengganti pemasangan lesi plak neuropatologis dan neurofibrillary tangle (NFT). Oleh sebab itu, secara umum, untuk cairan serebrospinal, kadar A β 42 yang lebih rendah berkorelasi dengan kumpulan deposisi plak dan kadar tau yang lebih tinggi berkorelasi dengan cedera neuron selama perkembangan penyakit alzheimer

METODE

Tinjauan sistematis ini dilaporkan mengikuti kriteria Item Pilihan untuk Tinjauan Sistematis dan Analisis Meta (PRISMA). Kriteria berikut dipertimbangkan untuk kelayakan studi: jenis studi, peserta, tes indeks, kondisi target, dan standar referensi.

Uji coba terkontrol secara acak, cross-sectional, kohort, dan kontrol kasus disertakan. Review, laporan kasus, seri kasus, dan abstrak konferensi, bagian buku, komentar / editorial tidak termasuk. Laboratorium dan studi non-manusia juga tidak termasuk. Terakhir, artikel dengan teks lengkap yang tidak tersedia, bahasa selain bahasa Inggris, dan topik yang tidak relevan juga menjadi kriteria pengecualian kami untuk memastikan relevansi penelitian ini.

Studi yang mengevaluasi Amyloid Beta 42 mengubah ekspresi dalam Cairan Serebrospinal untuk membedakan antara orang normal yang sehat (tidak ada bukti adanya penyakit) dari mereka yang menderita Penyakit Alzheimer.

Studi mencakup semua kasus Penyakit Alzheimer dengan / tanpa gejala yang

diamati. Modalitas pencitraan, seperti CT-scan atau MRI, tidak menunjukkan kelainan pada kepala pasien. *Mini-Mental State Exam* (MMSE) menunjukkan nilai mulai dari 20-24 yang menunjukkan Penyakit Alzheimer ringan hingga sedang.

Standar acuan adalah pemeriksaan klinis yang dilakukan oleh para profesional yang memenuhi syarat dengan membandingkan ekspresi Amyloid Beta 42 pada Penyakit Alzheimer.

Pencarian literatur dilakukan dengan beberapa database elektronik, seperti PubMed, Ovid, ScienceDirect, Google Scholar, dan Wiley. Tidak ada batasan waktu dan bahasa yang diterapkan.

Artikel diidentifikasi menggunakan kata kunci yang dijelaskan di atas. Setelah menghapus duplikat menggunakan perangkat lunak EndNote X9, artikel yang diambil disaring berdasarkan judul dan abstraknya. Setelah itu, artikel teks lengkap yang berpotensi memenuhi syarat dinilai secara menyeluruh menggunakan kriteria kelayakan yang dijelaskan di atas. Setiap perbedaan yang muncul akan diselesaikan dengan konsensus di antara tim peninjau.

Hasilnya dievaluasi dengan menggunakan kurva summary receiver operating personality (sROC) yang akan menghitung akurasi diagnostik berupa area under the curve (AUC): <0,5 (tidak berguna), 0,5-0,6 (buruk), 0,6-0,7 (cukup), 0,7-0,8 (baik), 0,8- 0,9 (sangat baik), dan 0,9-1,0 (sangat baik).

Setiap studi dinilai kualitasnya dengan menggunakan *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studie - 2* (QUADAS 2). Alat ini terdiri dari 4 domain utama: pemilihan pasien, uji indeks, standar referensi, serta aliran dan waktu. Setiap domain dievaluasi untuk memperhatikan penerapan pertanyaan penelitian. Setiap

perbedaan diselesaikan dengan diskusi di antara tim peninjau.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Studi Inklusi

Semua artikel yang termasuk dalam *systematic literature review* penelitian ini membahas pengaruh biomarker A β 42 terhadap penyakit Alzheimer. Dengan total 20 studi, seluruhnya menggunakan desain studi *cohort*, serta menampilkan besarnya skor *Mini-Mental State Examination* (MMSE) dan nilai *Area Under the Curve* (AUC). Untuk skor MMSE, hanya ada 2 penelitian dengan skor 20 dan 23,3 yang menunjukkan adanya gangguan kognitif ringan, sedangkan 19 penelitian lainnya mendapatkan skor 24 keatas yang menunjukkan kondisi kemampuan kognitif normal. Bagi penderita Alzheimer akut, hasil yang didapatkan adalah skor dibawah 9. Untuk nilai AUC, semua penelitian memperoleh angka mulai dari 0,70 yang berarti tidak ada tingkat akurasi rendah. Menurut pengelompokkannya, didapatkan tingkat akurasi sedang dengan 4 hasil (K.Sleegers et al., 2015; Gwënaël Pottiez et al., 2017; Catherine Pan et al., 2015; C.M. Roe et al., 2011), tingkat akurasi tinggi dengan 12 hasil (Anne M. Fagan et al., 2011; Shorena Janelidze et al., 2015; Niklas Mattsson et al., 2014 (2x); Inês Baldeiras et al., 2018; Sebastian Palmqvist et al., 2015; Mirko Bibl et al., 2010; N.S.M. Schoonenboom et al., 2004; E. Vanmechelen et al., 2001; Fayçal Ben Bouallègue et al., 2017; Franc Llorens et al., 2017; Shi et al., 2018), dan tingkat akurasi sangat tinggi dengan 4 hasil (O. Hansson et al., 2018; David J. Irwin et al., 2012; Simone Baiard et al., 2019; Almdahl et al., 2017). Sebanyak 18 dari 20 peneliti

ian dilakukan dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), sisanya dilakukan dengan metode *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) dan INNO-BIA AlzBio 3 Luminex Assay reagents. Sebagian besar penelitian dilakukan di Amerika (8 studi), diikuti Swedia, London, dan Jerman (masing-masing sebanyak 2 studi). Adapun total pasien dari 20 studi ini berjumlah 7.420 orang dengan rentang usia rata-rata 39.2–83.1 tahun. Pasien perempuan memiliki persentase lebih tinggi dibanding pasien laki-laki.

Penilaian kualitas metodologi dari studi inklusi berdasarkan QUADAS-2. Sebagian kecil studi inklusi menunjukkan risiko bias yang tidak jelas terkait pemilihan pasien karena studi tersebut tidak menjelaskan secara jelas bagaimana sampel diambil. Semua penelitian menggunakan desain *cohort*. Mengenai tes indeks, standarreferensi, dan *flow and timing*, semua studi yang disertakan memiliki risiko bias dan masalah penerapan yang rendah.

Subjective Cognitive Decline (SCD) atau penurunan kognitif subjektif mengacu pada pengalaman subjektif dari penurunan kognitif tanpa gangguan objektif pada penilaian kognitif. Dibandingkan dengan individu tanpa SCD, subjek lansia yang secara kognitif normal mengalami keluhan peningkatan risiko penurunan kognitif objektif berikutnya, yakni *Mild Cognitive Impairment* (MCI) atau gangguan kognitif ringan, dan demensia. SCD merupakan faktor risiko *established* penyakit Alzheimer. Penyakit Alzheimer dapat berkembang 10-15 tahun sebelum onset MCI. Intervensi dini akan berguna untuk menghentikan atau menunda perkembangan penyakit. Dengan demikian, ada kepentingan untuk menyelidiki

biomarker untuk mendeteksi perkembangan penyakit kognitif tersebut. Dalam kelompok diagnostic, kadar plasma A β 42 lebih rendah pada pasien penyakit Alzheimer dibandingkan dengan kelompok control, SCD, dan MCI. Semua pengamatan semakin memperkuat gagasan bahwa konsentrasi A β darah pada pasien penyakit Alzheimer terpengaruh meskipun perlu ditekankan bahwa masih terlalu dini untuk memprediksi peran mereka sebagai alat diagnostik secara jelas. Lebih lanjut, konfirmasi penemuan ini akan lebih menarik untuk pemeriksaan dini praklinis, diagnosis demensia, dan pengobatan atau profilaksis penyakit Alzheimer pertama di pasaran. Penyakit Alzheimer terutama ditandai oleh patologi protein A β yang ditemukan pada gen protein prekursor amiloid (APP, 21q21), dari lengan panjang kromosom 21. Deposit A β menyebabkan pembentukan plak, fibril amiloid terakumulasi di ruang luar sel dan dikelompokkan menjadi bentuk globe. Amiloid- β juga dapat disimpan di media dan adventitia arteri kecil dan menengah, dalam hal ini mengacu pada Angiopati Amiloid serebral. Selain itu, A β dapat dideteksi dan dikuantifikasi dalam CSF dan plasma dengan metode pemindaian Positron Emission Tomography (PET), mendeteksi fibrillar A β , sedangkan kedua teknik tersebut dapat mendeteksi cedera neurologis. Sebagai kesimpulan, kami menetapkan bahwa rasio CSF A β 42 / A β 40 dan A β 42 / A β 38 meningkatkan tingkat presisi dalam mendeteksi patologi penyakit alzheimer A β selama tahap predementia dan demensia. Pengenalan rasio ini dalam praktek klinis dan juga dalam uji klinis akan menjadi langkah maju yang penting untuk meningkatkan kerja diagnostik penyakit Alzheimer.

Pembahasan

Pada tahap awal, tidak langsung terlihat gejala dan rentang waktu dianggap presimptomatik atau latent. 10 – 15 tahun kemudian *tangle* neurofibril akan mulai muncul. Namun ada juga yang memiliki rentang waktu 3 - 5 tahun tanpa ada gejala kognitif. Pada tahap lanjut dari DA, terlihat gejala kognitif atau perilaku dan *plaque* amiloid-beta dan dapat diamati *tangle* neurofibril. *Plaque* dan *tangle* pada otak AD akan muncul dengan lokalisasi diferensial, *plaque* menyebar dan didistribusikan di seluruh korteks, sementara p-tau *tangle* terlihat di daerah otak yang berhubungan dengan gejala klinis. Saat AD berkembang, kedua lesi menyebar ke seluruh otak, masing-masing mengikuti stereotipola.

Plaque menyebar dari korteks asosiasi (fase 1) untuk mengalokasikan area, termasuk hipokampus (fase 2) kemudian ke inti diencephalic, striatum, dan inti kolinergik dari area otak depan basal (fase3), beberapa inti batang otak (fase 4), dan otak kecil (fase 5). *Tangle* neurofibril pertama kali muncul di korteks entorhinal (Braak stadium I / II), kemudian menyebar ke arah struktur limbik, termasuk hipokampus (Braak stadium III / IV) dan korteks asosiasi (Braak tahapan V / VI). Selain itu, akan muncul akumulasi dari amiloid-beta di sekitar pembuluh darah, yang dikenal sebagai amiloid otak angiopati.

Secara patologi dari AD terjadi akumulasi amiloid-beta *tangle* p-tau selama 10–15 tahun, amiloid-beta bersifat neurotoksik dan dapat merusak fungsi saraf serta katabolisme dipengaruhi oleh penuaan, stres, tidur, dan fungsi sel glial, yang konsisten dengan fakta bahwa 96% DA adalah onset lambat tau terkait usia.

Akumulasi amiloid-beta dianggap sebagai hasil keseimbangan antara generasi amiloid-beta (meningkat oleh stres, neuronal aktivitas) dan katabolisme (yang berkurang seiring bertambahnya usia).

Perkembangan penyakit Alzheimer disertai dengan berbagai tanda dan kejadian patologis yaitu akumulasi amiloid-beta seluler, *plaque* amiloid-beta, sinaptik degenerasi, gangguan kognitif, dan kelainan pada biomarker seluler lainnya, seperti fungsi jalur stres oksidatif dan mitokondria. Perubahan patologis utama pada otak AD adalah "*plaque*" terdiri dari akumulasi amiloid-beta dan "*tangle*" neurofibril yang terbuat dari p-tau terfosforilasi. Akumulasi amiloid-beta bersifat neurotoksik dan secara luas dianggap sebagai protein penyebab perkembangan DA, yaitu hipotesis amiloid-beta dan penggantinya, amiloid-beta hipotesis oligomer. Larut amyloid -beta 1-42 dapat membentuk oligomer yang menyebabkan kegagalan sinaptik, yang menyebabkan gangguan kognitif dan masalah perilaku. Dengan demikian, pembentukan oligomer dianggap sebagai peristiwa pemicu perkembangan DA, yang mengarah ke jalur aktivasi, dan patologi lainnya. Secara klinis, AD biasanya didiagnosis dengan gejala kognitif-perilaku dan diverifikasi dengan patologi otak yaitu pemindaian otak untuk amiloid-beta atau penyusutan otak yang diamati. Pada tahap akhir otak pasien DA menunjukkan *plaque* amiloid-beta, *tangle* p-tau, degenerasi neuron, neuro inflamasi, dan penyusutan otak sebagai sifat patologis yang tersebar luas. Memahami seluler / organ mekanisme yang mendorong perkembangan patologi ini (laten proses) sangat penting untuk mengembangkan obat untuk intervensi DA dan / atau terapi. Akumulasi amiloid-beta dianggap sebagai pemicu utama.

Jumlah amiloid-beta adalah hasil dari keseimbangan antara degenerasi dan katabolisme. Dengan demikian, jalur yang terlibat dalam pembentukan amiloid-beta dan katabolisme menjadi target penelitian utama. Amiloid-beta dihasilkan dari protein prekursor amiloid (APP) melalui proteolisis. Proteolitik enzim yang terlibat dalam pembentukan amiloid-beta yaitu jalur amiloidogenik termasuk *beta-sekretase* (BACE) dan kompleks sekretase gamma memungkinkan amiloid-beta dihapus melalui jalur katabolisme proteolitik. Terdapat 10 protease yang dapat mengkatabolisme A β 1-42. Protease ini termasuk neprilysin, enzim pengubah endotelin 1, dan enzim pendegradasi insulin. Karena varian APOE4 meningkatkan kelimpahan nA β dan risiko AD, jalur kolesterol terkait APOE berperan dalam A β dyshomeostasis. *Plaque* biasanya dikelilingi oleh sel glial, yang berperan dalam pengangkatan *plaque* secara imunologis. Oleh karena itu, secara rasional target utama untuk obat AD menjadi amiloid-beta terjadi melalui pendekatan imunoterapi, protease amiloidogenik, dan katabolisme amiloid-beta. Pada DA onset lambat, akumulasi amiloid-beta dan perkembangan *plaque* dimulai pada usia paruh baya. Angiopati amiloid serebral mungkin berperan dalam gejala perilaku melalui disfungsi sistem serebrovaskular. Patologi yang kompleks ini menyebabkan kontroversi mengenai patologi mana (*plaque* amiloid-beta, *tangle* p-tau, atau angiopati amiloid serebral) yang lebih kritis pada gejala DA dan merupakan terapi yang lebih baik. Karena perkembangan patologi DA selama beberapa dekade dikaitkan atau bersamaan dengan banyak peristiwa biologis dan umum, sulit untuk menunjukkan dengan tepat intervensi yang efektif atau target terapeutik. Karena

pendekatan yang menargetkan patologi DA stadium akhir belum berhasil, dan akumulasi amiloid-beta serta pembentukan oligomer telah mulai dikenali sebagai langkah kritis dengan hipotesis oligomer amiloid-beta, sebagai kebutuhan untuk memahami mekanisme yang mengarah ke akumulasi amiloid-beta meningkat

Tingkat akurasi pada demensia AD mirip dengan diagnosis otopsi. Nilai prediktif biomarker di awal sangat relevan dengan kebutuhan perpindahan yang diakui secara luas sebagai intervensi terapeutik sebelumnya dalam patofisiologi proses AD untuk efektivitas maksimal

Secara umum, biomarker dapat dibagi menjadi tiga kategori yaitu bukti deposisi amiloid- β yang terdeteksi oleh emisi positron tomografi (PET) pencitraan amyloid atau penanda cairan serebrospinal (CSF) dari A β , bukti sinaptik disfungsi yang terdeteksi oleh pencitraan resonansi magnetik fungsional (MRI), dan bukti degenerasi neuro atau kehilangan saraf yang dideteksi oleh CSF p-tau dan atrofi dapat dideteksi dengan MRI volumetric.

Pada tahap DA, biomarker berguna dalam mengkaraktirikan populasi heterogen individu dengan gangguan (MCI) ringan. Penanda amiloidosis dan MRI volumetrik memberikan informasi pelengkap dalam akurasi diagnosis dan prediksi penurunan kognitif dan itu menyatakan bahwa MCI amnestik ditambah deposisi A β dan / atau atrofi yang signifikan mungkin sudah mewakili AD.

Biomarker pada akhirnya terbukti paling berguna dalam mengidentifikasi individu di usia lebih tua secara kognitif normal distadium pra-gejala atau praklinis DA. Jika pada kasus patologi amiloid dari AD, mungkin hanya perlu mengandalkan biomarker untuk mengidentifikasi individu dalam tahap pra-gejala AD dan untuk

melacak respon mereka terhadap intervensi terapeutik sebelum munculnya gejala klinis.

KESIMPULAN

Tinjauan pustaka sistematis ini mengungkapkan bahwa ekspresi Amyloid Beta 42 secara signifikan ditemukan di CSF dan memiliki akurasi diagnostik yang sangat baik hingga sangat baik dalam membedakan pasien dengan Penyakit Alzheimer dan orang sehat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2016 Apr 1;12(4):459-509
2. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The lancet*. 2005 Dec 17;366(9503):2112-7
3. Kementerian Kesehatan RI. Lansia yang Sehat, Lansia yang Jauh dari Demensia [Internet]. Pusat Analisis Determnan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2016 [Dikunjungi 6 Agustus 2020]. Tersedia di : <https://www.kemkes.go.id/articel/view/16031000003/menkes-lansia-yang-sehat-lansia-yang-jauh-d-ari-demensia.html> Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis. *Current Alzheimer Research*. 2017 Nov 1;14(11):1149-54
4. The Need for Early Detection and Treatment in Alzheimer's Disease. (2016). *EBioMedicine*, 9, 1–2. doi:10.1016/j.ebiom.2016.07.001
5. Counts SE, Ikonomic MD, Mercado N, Vega IE, Mufson EJ. Biomarkers for the early detection and progression of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2017 Jan 1;14(1):35-53.
6. Counts SE, Ikonomic MD, Mercado N, Vega IE, Mufson EJ. Biomarkers for the early detection and progression of Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2017 Jan 1;14(1):35-53.
7. Slot RER et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. 2019 March: 15(3): 465-476
8. Kirsebom BE. Dementia Disease Initiation: Identifying subjective cognitive decline (SCD) due to Alzheimer's disease.
9. Janelidze S, Stomrud E, Palmqvist S, Zetterberg H, Van Westen D, Jeromin A, Song L, Hanlon D, Hehir CA, Baker D, Blennow K. Plasma β -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease. *Scientific reports*. 2016 May 31;6(1):1-1.
10. Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. 2017: 4:1149-1154
11. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*. 2015 Dec 1;4(1):1.
12. Kurlowicz L, Wallace M. The minimal state examination (MMSE).

- Journal of gerontological nursing. 1999 May 1;25(5):8-9.
13. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of internal medicine*. 2011 Oct 18;155(8):529-36.
 14. Slegers K, Bettens K, De Roeck A, Van Cauwenberghe C, Cuyvers E, Verheijen J, Struyfs H, Van Dongen J, Vermeulen S, Engelborghs S, Vandenbulcke M. A 22-single nucleotide polymorphism Alzheimer's disease risk score correlates with family history, onset age, and cerebrospinal fluid A β 42. *Alzheimer's & Dementia*. 2015 Dec 1;11(12):1452-60.
 15. Hansson O, Seibyl J, Stomrud E, Zetterberg H, Trojanowski JQ, Bittner T, Lifke V, Corradini V, Eichenlaub U, Batrla R, Buck K. CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimer's & Dementia*. 2018 Nov 1;14(11):1470-81.
 16. Fagan AM, Shaw LM, Xiong C, Vanderstichele H, Mintun MA, Trojanowski JQ, Coart E, Morris JC, Holtzman DM. Comparison of analytical platforms for cerebrospinal fluid measures of β . *Amyloid*. 2011;1(42):1137-44.
 17. Pottiez G, Yang L, Stewart T, Song N, Aro P, Galasko DR, Quinn JF, Peskind ER, Shi M, Zhang J. Mass-spectrometry-based method to quantify in parallel tau and amyloid β 1-42 in CSF for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of proteome research*. 2017 Mar 3;16(3):1228-38.
 18. Pan C, Korff A, Galasko D, Gingham C, Peskind E, Li G, Quinn J, Montine TJ, Cain K, Shi M, Zhang J. Diagnostic Values of Cerebrospinal Fluid T-Tau and A β 42 using Meso Scale Discovery Assays for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease*. 2015 Jan 1;45(3):709-19.
 19. Irwin DJ, McMillan CT, Bretschneider J, Libon DJ, Powers J, Rascovsky K, Toledo JB, Boller A, Bekisz J, Chandrasekaran K, Wood EM. Cognitive decline and reduced survival in C9orf72 expansion frontotemporal degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013 Feb 1;84(2):163-9.
 20. Janelidze S, Zetterberg H, Mattsson N, Palmqvist S, Vanderstichele H, Lindberg O, van Westen D, Stomrud E, Minthon L, Blennow K, Hansson O. CSF A β 42/Ab40 and A β 42/A β 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann. Clin. Transl. Neurol*. 2016;3.
 21. Mattsson N, Insel PS, Landau S, Jagust W, Donohue M, Shaw LM, Trojanowski JQ, Zetterberg H, Blennow K, Weiner M, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Diagnostic accuracy of CSF A β 42 and florbetapir PET for Alzheimer's disease. *Annals of clinical and translational neurology*. 2014 Aug;1(8):534-43.
 22. Baiardi S, Abu-Rumeileh S, Rossi M, Zenesini C, Bartoletti-Stella A, Polischi B, Capellari S, Parchi P. Antemortem CSF A β 42/A β 40 ratio predicts Alzheimer's disease

- pathology better than A β 42 in rapidly progressive dementias. *Annals of*
23. the cerebrospinal fluid biomarker profile increases the predictive value for underlying Alzheimer's disease dementia in mild cognitive impairment. *Alzheimer's research & therapy*. 2018 Dec 1;10(1):33.
 24. Palmqvist S, Zetterberg H, Mattsson N, Johansson P, Minthon L, Blennow K, Olsson M, Hansson O, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Swedish BioFINDER Study Group. Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease. *Neurology*. 2015 Oct 6;85(14):1240-9.
 25. Bibl M, Esselmann H, Lewczuk P, Trenkwalder C, Otto M, Kornhuber J, Wiltfang J, Mollenhauer B. Combined analysis of CSF tau, A β 42, A β 1-42% and A β 1-40ox% in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *International journal of Alzheimer's disease*. 2010;2010.
 26. Roe CM, Fagan AM, Williams MM, Ghoshal N, clinical neurology. 73. and 2019 translational Feb;6(2):263 -
 27. Baldeiras I, Santana I, Leitão MJ, Gens H, Pascoal R, Tábuas- Pereira M, Beato-Coelho J, Duro D, Almeida MR, Oliveira CR. Addition of the A β 42/40 ratio to Aeschleman M, Grant EA, Marcus DS, Mintun MA, Holtzman DM, Morris JC. Improving CSF biomarker accuracy in predicting prevalent and incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2011 Feb 8;76(6):501-10.
 28. Schoonenboom NS, Pijnenburg YA, Mulder C, Rosso SM, Van Elk EJ, Van Kamp GJ, Van Swieten JC, Scheltens P. Amyloid β (1-42) and phosphorylated tau in CSF as markers for early-onset Alzheimer disease. *Neurology*. 2004 May 11;62(9):1580-4.
 29. Mattsson N, Insel PS, Landau S, Jagust W, Donohue M, Shaw LM, Trojanowski JQ, Zetterberg H, Blennow K, Weiner M, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Diagnostic accuracy of CSF Ab42 and florbetapir PET for Alzheimer's disease. *Annals of clinical and translational neurology*. 2014 Aug;1(8):534-43.
 30. Vanmechelen E, Vanderstichele H, Hulstaert F, Andreasen N, Minthon L, Winblad B, Davidsson P, Blennow K. Cerebrospinal fluid τ and β -amyloid (1-42) in dementia disorders. Mechanisms of ageing and development. 2001 Nov 1;122(16):2005-11.
 31. Bouallègue FB, Mariano- Goulart D, Payoux P, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Comparison of CSF markers and semi-quantitative amyloid PET in Alzheimer's disease diagnosis and in cognitive impairment prognosis using the ADNI-2 database. *Alzheimer's research & therapy*. 2017 Dec 1;9(1):32.
 32. Llorens F, Schmitz M, Knipper T, Schmidt C, Lange P, Fischer A, Hermann P, Zerr I. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease show different but partially overlapping profile compared to vascular dementia. *Frontiers in aging neuroscience*. 2017 Sep 12;9:289.
 33. Almdahl IS, Lauridsen C, Selnes P, Kalheim LF, Coello C, Gajdzik B, Møller I, Wettergreen M, Grambaite R, Bjørnerud A, Bråthen G. Cerebrospinal

- fluid levels of amyloid beta 1-43 mirror 1-42 in relation to imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*. 2017 Feb 7;9:9.
34. Shi M, Tang L, Toledo JB, Ginchina C, Wang H, Aro P, Jensen PH, Weintraub D, Chen-Plotkin AS, Irwin DJ, Grossman M. Cerebrospinal fluid α -synuclein contributes to the differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2018 Aug 1;14(8):1052-62.
 35. Sperling R, Johnson K. Biomarkers of Alzheimer disease: current and future applications to diagnostic criteria. *CONTINUUM: Lifelong learning in neurology*.
 36. Rao CV, Asch AS, Carr DJ, Yamada HY. "Amyloid-beta accumulation cycle" as a prevention and/or therapy target for Alzheimer's disease. *Aging Cell*. 2020 Mar;19(3):e13109.
 37. Purba JS. PERAN INFLAMASI DAN AMILOID-BETA PADA PATOLOGI PENYAKIT ALZHEIMER. *Neurona (Majalah Kedokteran Neuro Sains Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia)*. 2011 Jul 1;28(4).
 38. Rockwood K. Can biomarkers be gold standards in Alzheimer's disease?. *Alzheimer's research & therapy*. 2010 Jun;2(3):1-3.
 39. Scheltens P, Rockwood K. How golden is the gold standard of neuropathology in dementia?. *Alzheimer's & Dementia*. 2011 Jul 1;7(4):486-9.
 40. Gordon D, Haynes C, Finch SJ, Brown AM. Increase in linkage information by stratification of pedigree data into gold-standard and standard diagnoses: application to the NIMH Alzheimer Disease Genetics Initiative Dataset. *Human Heredity*. 2006;61(2):97-103.