

Model Matematika Kemotaksis dalam Penyakit Alzheimer

Syamsuddin Toaha¹, Khaeruddin¹, Muchlis¹

Abstrak

Alzheimer merupakan penyakit demensia yang disebabkan oleh *Senile plaques* yang merupakan akumulasi protein β -amyloid sebagai akibat produksi yang terlalu tinggi. Proses ini juga menyebabkan pengaktifan sel *microglia* atau *inflammatory*, akibatnya *microglia* akan bergerak menuju sumber β -amyloid, peristiwa ini disebut kemotaksis. Peristiwa kemotaksis telah dirumuskan ke dalam suatu model matematika oleh Keller-Segel pada 1970 yang kemudian dikembangkan pada kasus penyakit Alzheimer oleh Luca pada 2001. Pada penelitian ini model tersebut dikembangkan dan solusi numeriknya dianalisis dengan metode beda hingga. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa konsentrasi *microglia* dan β -amyloid akan homogen untuk waktu yang lama.

Kata Kunci: Alzheimer, model Kemotaksis, persamaan beda hingga, difusi.

Abstract

Alzheimer's dementia is a disease caused by senile plaques as results of accumulation of β -amyloid protein which are production too high. This process also causes the activation of microglia cells or inflammatory, microglia consequently will move toward the source of β -amyloid, this event is called chemotaxis. Chemotaxis events have been formulated into a mathematical model by Keller-Segel in 1970 and later developed in the case of Alzheimer's disease by M. Luca in 2001. In this research the model is developed and numerical solutions were analyzed by the finite difference method. The results obtained indicate that the concentration of β -amyloid and microglia will be homogeneous for a long time.

Keywords: Alzheimer's, Chemotaxis models, finite difference method, diffusion.

1. Pendahuluan

Model kemotaksis merupakan sebuah hasil perkembangan model matematika yang membahas mengenai interaksi antara suatu objek dan zat kimia yang berada dalam suatu sistem yang sama dalam kehidupan nyata. Objek yang umum dikaji dalam model kemotaksis ini adalah unit-unit renik dalam kehidupan sehari-hari seperti bakteri dan bahkan sel.

Alzheimer merupakan sebuah penyakit kerusakan sistem saraf manusia yang mempengaruhi satu dari sepuluh individu yang berada dalam usia 60 tahun, dan hampir setengah jumlah tersebut terkena penyakit ini mencapai usia 85 tahun [2]. Penyakit Alzheimer dikarakteristikan dengan penyakit pada saraf yang bersifat *irreversible*, yaitu penyakit yang sampai saat ini belum bisa disembuhkan. Akibat dari penyakit ini berupa kerusakan ingatan, penilaian, pengambilan keputusan, orientasi fisik secara keseluruhan dan masalah pada cara berbicara. Penyakit ini pertama kali diinvestigasi oleh Alois Alzheimer

¹ Jurusan Matematika FMIPA Universitas Hasanuddin, email: iraeritryna@gmail.com, nkalondeng@gmail.com, herdiani.erna@gmail.com

pada awal abad ke 20 [1]. Penyakit ini disebabkan oleh tidak normalnya kondisi *foci* yang disebut sebagai *senile plaques* yang berpusat pada *hippocampus* [3]. Sebuah penelitian mengenai penyakit ini mengemukakan bahwa *senile plaques* bermula karena adanya akumulasi lokal dari *protein β -amyloid* terlarut, yang selanjutnya berupa massa serabut *amyloid* yang tak larut dengan menghasilkan logam padat [2].

Dalam penyakit ini juga terjadi proses *inflamasi* yaitu aktivasi sel-sel *glia* oleh *protein β -amyloid*. Sel-sel *glia* aktif yang dimaksud adalah *microglia* dan *astrocit*. Percobaan *in vitro* mengindikasikan bahwa reaktif *microglia* mulai melakukan reaksi berupa perpindahan sebagai respon untuk perubahan konsentrasi *amyloid* dan bahan kimia lainnya [3]. Perpindahan ini diasumsikan sebagai kemotaksis. Interaksi antara *microglia* dan *β -amyloid* ini selanjutnya dapat disebut sebagai kemotaksis, yang berperan penting dalam penyakit Alzheimer. Sebuah model kemotaksis yang dikemukakan oleh Keller dan Segel pada 1970 merupakan sebuah model matematika sederhana yang memungkinkan untuk menjadi rujukan dalam mempelajari kemotaksis antara *microglia* dan *β -amyloid* dalam penyakit Alzheimer, dan akan dipadukan dengan hukum difusi Fick. Solusi analitik secara kualitatif model Keller dan Segel telah dianalisis oleh Luca, akan tetapi dalam analisisnya, ada beberapa penyederhanaan yang dilakukan dan bukan analisis model Keller dan Segel secara utuh.

2. Kemotaksis

Jenis stimultan yang biasanya memberikan rangsangan terhadap suatu organisme hidup adalah zat kimia, kondisi ini disebut sebagai kemotaksis. Kemotaksis adalah proses respon aktif dari organisme khususnya sel akibat adanya perubahan konsentrasi zat kimia. Respon sel yang menarik diri lebih dekat menuju zat kimia disebut kemotaksis positif, sementara respon sel yang cenderung menjauhi disebut kemotaksis negatif. Zat kimia yang menyebabkan kemotaksis positif disebut *chemoattractant* sedangkan penyebab kemotaksis negatif disebut *chemorepellent* atau *chemoinhibitor*.

Model matematika kemotaksis yang terkenal adalah model yang dikembangkan oleh Keller dan Segel pada 1970. Model ini awalnya terbentuk dari interaksi *bacteria* atau *amoeba* yang diberikan impuls oleh *chemoattractant*. Model ini difokuskan pada dua kompartemen yaitu kepadatan sel atau $m(x,t)$ dan konsentrasi *chemoattractant* yang disimbolkan sebagai $c(x,t)$ dengan $x \in R^3$ dan t dalam satuan waktu. Adapun model matematika kemotaksis yang ditemukan oleh Evelyn F. Keller dan Lee A. Segel tersebut adalah

$$\frac{\partial m}{\partial t} = -\nabla J_m \quad (1a)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\nabla J_c + k(m, c) \quad (1b)$$

dimana J_m menunjukkan fluks yang terjadi pada sel, J_c menunjukkan fluks yang terjadi pada *chemoattractant*. Simbol $\frac{\partial m}{\partial t}$ merupakan perubahan kepadatan sel terhadap waktu dan $\frac{\partial c}{\partial t}$ menunjukkan perubahan konsentrasi *chemoattractant*, $k(m, c)$ merupakan fungsi kinetis yang terjadi pada *chemoattractant* akibat kemotaksis, serta ∇ yang menyatakan divergensi atau $\nabla = \left(\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y}, \frac{\partial}{\partial z} \right) = \frac{\partial}{\partial x} \hat{i} + \frac{\partial}{\partial y} \hat{j} + \frac{\partial}{\partial z} \hat{k}$, [5].

3. Penyakit Alzheimer

Penyakit Alzheimer merupakan salah satu penyebab demensia. Demensia adalah gejala kerusakan otak yang mengganggu kemampuan seseorang untuk berpikir, daya ingat, dan fungsi berbahasa. Alzheimer bukan penyakit menular, melainkan merupakan sejenis sindrom dengan apoptosis sel-sel otak pada saat yang hampir bersamaan, sehingga otak tampak mengerut dan mengecil. Alzheimer juga dikatakan sebagai penyakit yang sinonim dengan orang tua sebab mempengaruhi 1 dari 10 individu yang berada dalam usia 60 tahun, dan hampir setengah jumlah tersebut terkena penyakit ini dengan usia hidup mencapai 85 tahun [2]. Penyakit Alzheimer dikarakteristikan dengan penyakit pada saraf yang bersifat *irreversible* yaitu penyakit yang tidak bisa disembuhkan. Penyakit ini pertama kali diinvestigasi oleh Alois Alzheimer, seorang Psikiatri dan neuropatologi pada awal abad ke 20 [1].

Penyakit Alzheimer adalah suatu kondisi di mana sel-sel saraf di otak mati, sehingga sinyal-sinyal otak sulit ditransmisikan dengan baik. Gejala umum penyakit Alzheimer meliputi hal-hal seperti gangguan memori dan berpikir, kebingungan, berpikir abstrak, perubahan kepribadian dan perilaku, masalah dengan bahasa dan komunikasi, memburuknya kemampuan visual dan spasial, kehilangan motivasi atau inisiatif dalam menjalani kehidupan, kehilangan pola tidur normal yang seperti biasanya. Penyebab utama penyakit Alzheimer terdiri atas beberapa hal baik itu pengaruh lingkungan maupun imunologis dan trauma [4].

1. Divergensi

Operator diferensial vektor ∇ yang disebut *del* atau *nambla* dituliskan sebagai;

$$\nabla = \frac{\partial}{\partial x} \mathbf{i} + \frac{\partial}{\partial y} \mathbf{j} + \frac{\partial}{\partial z} \mathbf{k}. \quad (2a)$$

Jika diketahui $F(x, y, z) = F_1(x, y, z)\mathbf{i} + F_2(x, y, z)\mathbf{j} + F_3(x, y, z)\mathbf{k}$ sebuah medan vektor tiga dimensi, maka divergensi dari dari medan vektor tersebut dituliskan sebagai berikut

$$\begin{aligned} \operatorname{div} F(x, y, z) &= \nabla \circ F(x, y, z) \\ &= \left(\frac{\partial}{\partial x} \mathbf{i} + \frac{\partial}{\partial y} \mathbf{j} + \frac{\partial}{\partial z} \mathbf{k} \right) \circ (F_1(x, y, z)\mathbf{i} + F_2(x, y, z)\mathbf{j} + F_3(x, y, z)\mathbf{k}) \\ &= \frac{\partial F_1}{\partial x} + \frac{\partial F_2}{\partial y} + \frac{\partial F_3}{\partial z}. \end{aligned} \quad (2b)$$

2. Pengembangan Model

Model ini merupakan sebuah model yang dapat dijadikan sebagai referensi dalam memodelkan peristiwa *kemotaksis* yang terjadi pada *microglia* dan β -*amyloid* pada proses pembentukan *senile plaques* yang merupakan penyebab terjadinya penyakit demensia Alzheimer [5].

Adapun asumsi-asumsi yang ada pada pembentukan model matematika kemotaksis dalam penyakit Alzheimer ini adalah:

1. Kepadatan sel *microglia* dan konsentrasi β -amyloid dalam sistem saraf dituliskan sebagai fungsi yang bergantung terhadap ruang dan waktu yaitu $m(x, t)$ dan $b(x, t)$
2. Perkembangbiakan sel *microglia* di dalam otak tidak dipertimbangkan
3. Sel *microglia* yang diamati dalam penelitian ini adalah sel yang telah melakukan interaksi dengan β -amyloid yaitu *phagocytic microglia*.
4. Menurun atau meningkatnya konsentrasi sel *microglia* diasumsikan berturut-turut sebagai kematian atau bertambahnya jumlah sel *microglia* yang menjadi *phagocytic* di dalam sel saraf.
5. Terjadi fluks pada sel *microglia* yaitu J_m dan fluks dan β -amyloid yakni J_b .
Fluks material yang terjadi pada sel *microglia* dibagi atas dua mekanisme yaitu fluks yang terjadi akibat pergerakan acak sel ini disepanjang domain dan mekanisme kedua karena proses kemotaksis yang terjadi karena adanya perubahan konsentrasi β -amyloid yaitu J_m dan J_k . Dimana J_m disebut pergerakan acak Fickian, asumsi ini muncul karena sel *microglia* merupakan salah satu sel motil yaitu sel yang memiliki kemampuan bergerak acak sendiri meskipun tanpa ada gangguan dari lingkungan lainnya pergerakan ini disebabkan oleh perubahan yang terjadi dalam sel itu sendiri yaitu $J_{mt} = -\sigma \nabla m$ dengan σ menunjukkan koefisien gerakan acak *microglia* dan ∇m menunjukkan perubahan konsentrasi *microglia* di dalam domain. Sedangkan fluks yang terjadi akibat proses kemotaksis *microglia* akibat adanya perubahan konsentrasi *chemoattractant* yaitu β -Amyloid diasumsikan sebagai $J_k = -km \nabla b$ dimana k adalah koefisien kemotaksis dan $m \nabla b = m \frac{\partial b}{\partial x}$ menunjukkan interaksi antara *microglia* dengan perubahan konsentrasi β -Amyloid.
6. Fluks material yang terjadi pada protein β -amyloid hanya fluks yang terjadi akibat pergerakan acak Fickian yang terjadi akibat perubahan dalam konsentrasi β -amyloid itu sendiri yaitu $J_b = -\beta \nabla b$ dengan β adalah koefisien difusi zat β -amyloid dan ∇b adalah perubahan konsentrasi β -amyloid .
7. Terdapat proses produksi dan decay atau peluruhan β -amyloid oleh aktivasi sel *microglia* dengan koefisien proporsi decay α dan koefisien proporsi produksi γ dan dapat dituliskan sebagai fungsi kinetis yaitu $(m, c) = -\alpha b + \gamma m$.
8. Proses kemotaksis yang terjadi dalam sistem saraf diasumsikan sebagai suatu ruang satu dimensi yaitu $0 \leq x \leq L$. Dengan simbol L adalah panjang sel saraf.
9. Dalam domain (sistem saraf manusia) Tidak terjadi fluks material pada batas spasial pada domain, atau dapat dituliskan sebagai:

$$\left. \frac{\partial m}{\partial x} \right|_{x=0,L} = 0 \quad (3a)$$

$$\left. \frac{\partial b}{\partial x} \right|_{x=0,L} = 0 \quad (3b)$$

sehingga dengan kata lain sel dan zat kimia tidak mengalami penambahan dan pengurangan akibat pengaruh dari luar domain.

10. Kondisi awal *microglia* dan β -amyloid dalam domain atau pada saat $t = 0$ didefinisikan sebagai sebuah fungsi $v(x)$ untuk *microglia* dan $w(x)$ untuk keadaan awal β -amyloid di dalam domain.

$$m(x, 0) = v(x) \quad (4a)$$

$$b(x, 0) = w(x) \quad (4b)$$

dengan $0 \leq x \leq L$.

Jika fluks material dan fungsi kinetis yang tercakup dalam asumsi 5, 6, dan 7 disubstitusikan ke dalam persamaan umum model kemotaksis Keller-Segel maka akan diperoleh bentuk sebagai berikut:

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \overbrace{-\nabla \circ (-\sigma \nabla m)}^{\text{Pergerakan acak sel}} \overbrace{-(-km \nabla b)}^{\text{Kemotaksis}} \quad (5a)$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = -\nabla \circ (-\beta \nabla b) - \alpha b + \gamma m \quad (5b)$$

Persamaan di atas dapat ditulis dalam $\overbrace{\text{persamaan (5c)}}$ dan $\overbrace{\text{dan (5d)}}$ di bawah ini :

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \nabla \circ (\sigma \nabla m - km \nabla b) \quad (5c)$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = \nabla \circ (\beta \nabla b) - \alpha b + \gamma m \quad (5d)$$

karena konstanta σ, k serta β merupakan nilai yang konstan, maka persamaan (5c) dan (5d) di atas dapat disederhanakan menjadi persamaan (6a) dan (6b) yaitu:

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \sigma \nabla^2 m - k \nabla \circ (m \nabla b) \quad (6a)$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = \beta \nabla^2 b - \alpha b + \gamma m. \quad (6b)$$

Dalam kasus satu dimensi persamaan (6a) dan (6b) dapat pula dituliskan sebagai berikut:

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \sigma \frac{\partial^2 m}{\partial x^2} - k \frac{\partial}{\partial x} \left(m \frac{\partial b}{\partial x} \right) \quad (7a)$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = \beta \frac{\partial^2 b}{\partial x^2} - \alpha b + \gamma m \quad (7b)$$

dengan dimensi ruang atau spasial $0 \leq x \leq L$ dan L panjang domain sistem saraf.

Berdasarkan asumsi-asumsi yang telah dikemukakan di atas serta kondisi syarat awal dan syarat batas yang ada, maka dapat disimpulkan model matematika kemotaksis dalam penyakit Alzheimer adalah sebagai berikut:

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \sigma \frac{\partial^2 m}{\partial x^2} - k \frac{\partial}{\partial x} \left(m \frac{\partial b}{\partial x} \right)$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = \beta \frac{\partial^2 b}{\partial x^2} - \alpha b + \gamma m$$

dengan syarat awal

$$\begin{aligned} m(x, 0) &= v(x) & 0 \leq x \leq L \\ b(x, 0) &= w(x) & 0 \leq x \leq L \end{aligned}$$

dan syarat batas

$$\begin{aligned} \left. \frac{\partial m}{\partial x} \right|_{x=0,L} &= 0 \\ \left. \frac{\partial b}{\partial x} \right|_{x=0,L} &= 0. \end{aligned}$$

3. Diskritisasi

Pada penelitian ini model matematika akan dianalisis dengan menggunakan metode numerik, yaitu dengan metode beda hingga. Oleh karena itu model matematika yang terbentuk terlebih dahulu didiskritisasi dengan ekspansi deret Taylor, adapun hasil ekspansi yang terbentuk adalah:

Untuk titik-titik saat $x = 0$

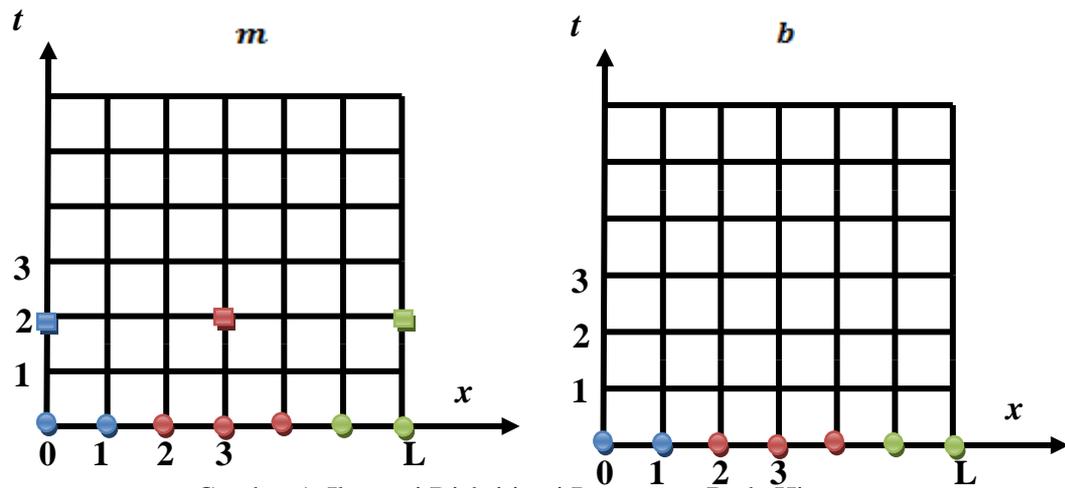
$$\begin{aligned} m_0^{n+1} &= s \left[m_1^n (2\sigma + k(b_0^n - b_1^n)) + m_0^n \left(\frac{1}{s} - 2\sigma - k(b_1^n - b_0^n) \right) \right] \\ b_0^{n+1} &= 2sD b_1^n - b_0^n (2sD + a\Delta t - 1) + \gamma \Delta t m_0^n \end{aligned}$$

Untuk titik-titik interior $x = 2..L - 1$

$$\begin{aligned} m_i^{n+1} &= s \left[m_{i-1}^n \left(\sigma + \frac{k}{2} (b_i^n - b_{i-1}^n) \right) + m_i^n \left(\frac{1}{s} - 2\sigma - \frac{k}{2} (b_{i+1}^n - 2b_i^n + b_{i-1}^n) \right) \right. \\ &\quad \left. + m_{i+1}^n \left(\sigma - \frac{k}{2} (b_{i+1}^n - b_i^n) \right) \right] \\ b_i^{n+1} &= sD b_{i-1}^n - b_i^n (2sD + a\Delta t - 1) + sD b_{i+1}^n + \gamma \Delta t m_i^n \end{aligned}$$

Untuk titik-titik saat spasial maksimum $x = L$

$$\begin{aligned} m_L^{n+1} &= s \left[m_{L-1}^n (2\sigma + k(b_L^n - b_{L-1}^n)) + m_L^n \left(\frac{1}{s} - 2\sigma - k(b_{L-1}^n - b_L^n) \right) \right] \\ b_L^{n+1} &= 2sD b_{L-1}^n - b_L^n (2sD + a\Delta t - 1) + \gamma \Delta t m_L^n. \end{aligned}$$



Gambar 1. Ilustrasi Diskritisasi Persamaan Beda Hingga.

4. Algoritma Program

Program yang digunakan untuk melakukan uji contoh kasus pada penelitian ini membutuhkan masukan berupa koefisien-koefisien gerak acak kedua kompartemen, koefisien difusi, ukuran antar grid dan syarat awal yang ada. Output dari program ini berupa solusi dari persamaan beda hingga model pada titik (i,n) baik berupa gambar solusi numerik maupun nilai pada titik-titik tersebut.

Berikut ini adalah algoritma yang diterapkan ke dalam program :

Input : $t, x, \Delta x, \Delta t, k, \sigma, \beta, \alpha, \gamma, \pi$.

Output : Matriks dan Gambar Solusi

Langkah Algoritma :

1. Input nilai t (waktu maksimum) dan nilai x yaitu jarak atau panjang domain
2. Masukkan nilai Δx dan Δt yang masing-masing merupakan panjang atau jarak grid untuk arah ruang dan arah waktu.
3. Masukkan nilai koefisien kemotaksis sel *microglia* atau k dan nilai koefisien gerak acak sel *microglia* atau σ .
4. Masukkan nilai koefisien gerak acak/ difusi protein β -amyloid atau D .
5. Definisikan nilai koefisien peluruhan dan sekresi protein β -amyloid yang masing-masing disimbolkan dengan α dan γ serta nilai π .
6. Melakukan perulangan untuk menentukan nilai-nilai syarat awal pada saat $t = 0$ untuk semua titik di sepanjang sumbu $0 \leq x \leq L$ untuk kedua kompartemen yaitu $m(x, 0) = m_i^0$ dan $b(x, 0) = b_i^0$.
7. Melakukan perhitungan untuk menentukan nilai-nilai pada batas kiri $x = 0$ yaitu $m(0, t) = m_0^{n+1}$ dan $b(0, t) = b_0^{n+1}$ dengan

$$m_0^{n+1} = s \left[m_1^n (2\sigma + k(b_0^n - b_1^n)) + m_0^n \left(\frac{1}{s} - 2\sigma - k(b_1^n - b_0^n) \right) \right]$$

$$b_0^{n+1} = 2sDb_1^n - b_0^n(2sD + a\Delta t - 1) + \gamma\Delta tm_0^n,$$

dimana m_0^n dan b_0^n adalah nilai grid pada waktu sebelumnya serta m_1^n dan b_1^n adalah nilai grid pada waktu sebelumnya namun pada grid spasial yang berbeda.

8. Hitung nilai untuk titik-titik interior $0 < x < L$ yaitu

$$m_i^{n+1} = s \left[m_{i-1}^n \left(\sigma + \frac{k}{2}(b_i^n - b_{i-1}^n) \right) + m_i^n \left(\frac{1}{s} - 2\sigma - \frac{k}{2}(b_{i+1}^n - 2b_i^n + b_{i-1}^n) \right) + m_{i+1}^n \left(\sigma - \frac{k}{2}(b_{i+1}^n - b_i^n) \right) \right]$$

$$b_i^{n+1} = sDb_{i-1}^n - b_i^n(2sD + a\Delta t - 1) + sDb_{i+1}^n + \gamma\Delta tm_i^n,$$

dimana $m_{i-1}^n, b_{i-1}^n, m_i^n, b_i^n, m_{i+1}^n$ serta b_{i+1}^n adalah nilai untuk grid pada waktu sebelumnya namun pada grid spasial yang berbeda. Pada step ini perulangan yang bejalan terlebih dahulu adalah perulangan untuk indeks waktu yang kemudian dilanjutkan dengan indeks ruang atau spasial.

9. Melakukan perhitungan untuk menentukan nilai-nilai pada batas kanan $x = L$ yaitu

$$m(x_{maks}, t) = m_L^{n+1} \text{ dan } b(x_{maks}, t) = b_L^{n+1} \text{ dengan}$$

$$m_L^{n+1} = s \left[m_{L-1}^n (2\sigma + k(b_L^n - b_{L-1}^n)) + m_L^n \left(\frac{1}{s} - 2\sigma - k(b_{L-1}^n - b_L^n) \right) \right]$$

$$b_L^{n+1} = 2sDb_{L-1}^n - b_L^n(2sD + a\Delta t - 1) + \gamma\Delta tm_L^n$$

dimana m_{L-1}^n dan b_{L-1}^n adalah nilai grid pada waktu sebelumnya serta m_L^n dan b_L^n adalah nilai grid pada waktu sebelumnya namun pada grid spasial yang berbeda.

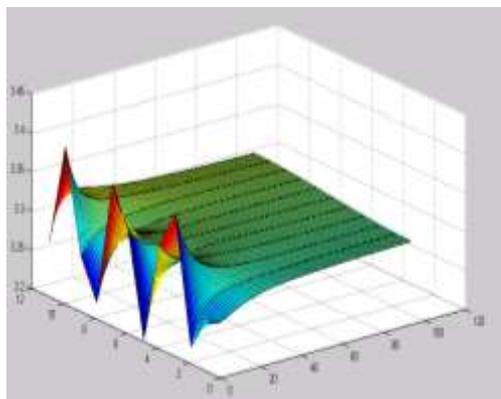
10. Menghentikan proses perhitungan saat $n = t_{maks}$

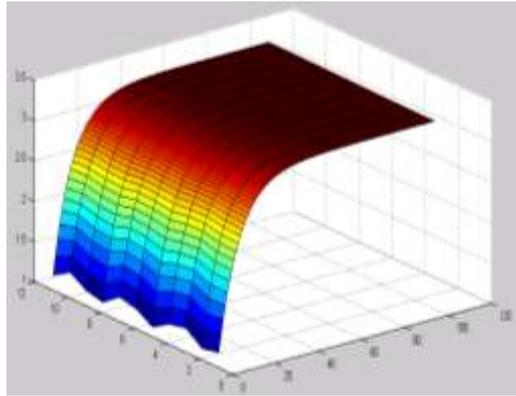
11. Menampilkan matriks solusi serta gambar permukaan solusi.

5. Hasil Numerik

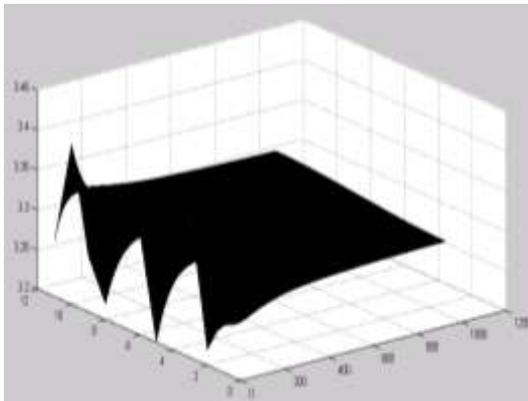
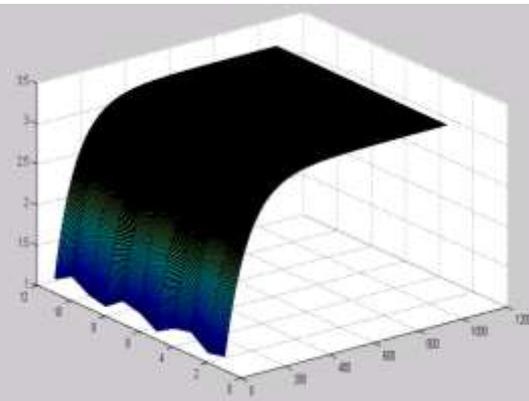
Contoh Kasus I. $\Delta t = 1$ dan $\Delta x = 5$.

Adapun hasil dari contoh kasus pertama ini adalah:



Gambar 2. Solusi *Microglia*Gambar 3. Solusi β -amyloid**Contoh Kasus II. $\Delta t = 0.1$ dan $\Delta x = 5$.**

Adapun hasil dari contoh kasus kedua ini adalah:

Gambar 4. Solusi *Microglia*Gambar 5. Solusi β -amyloid**9. Kesimpulan**

Konsentrasi atau kepadatan sel *microglia* di dalam sel saraf yang mengalami penyakit Alzheimer akan cenderung konvergen ke konsentrasi yang rendah untuk waktu yang lama. Konsentrasi protein β -Amyloid di dalam sel saraf yang menderita penyakit demensi seperti Alzheimer akan meningkat secara eksponensial dan akan konvergen ke konsentrasi yang sangat tinggi untuk waktu yang lama. Kondisi ini menyebabkan akumulasi konsentrasi β -Amyloid dan menyebabkan terbentuk *senile plaques* yang merupakan penyebab utama timbulnya penyakit Alzheimer.

Daftar Pustaka

- [1] Banati R.B. dan Beyreuther K., 1995. *Alzheimer Disease: Neuroglia*. Oxford University, New York.
- [2] Couley G., 2000. Alzheimer Unlocking The Mistery. *News Week*. 46-51.

- [3] Dickson D.W.S.C dan Lee, 1997. The Pathogenesis of Senile Plaques. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, pp 108-120. World Scientific, Singapore..
- [4] Japardi I., 2000. *Penyakit Alzheimer*. Universitas Sumatera Utara, Medan.
- [5] Luca M., 2001. *Application of Chemotaxis Model to Alzheimer Disease*. The University of British Columbia, Ronamia.