



Nilai Tambah Kombinasi
Pemeriksaan Interleukin 6
(IL-6) dan Procalcitonin (PCT)
pada Sepsis

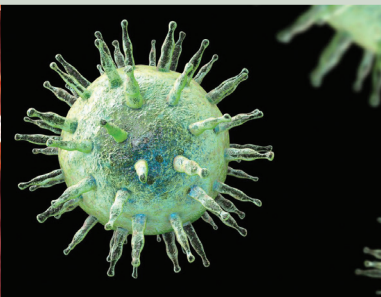
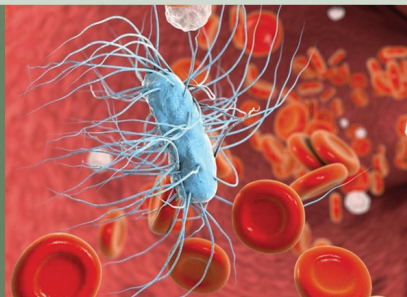
1

Pemeriksaan Penunjang
Diagnosis Infeksi Mononukleosis

3

Penggunaan *Polygenic Risk Score*
pada *Late-Onset Alzheimer*
Disease

5



INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 6/2022

NILAI TAMBAH KOMBINASI PEMERIKSAAN INTERLEUKIN 6 (IL-6) DAN PROCALCITONIN (PCT) PADA SEPSIS

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting secara global. Meskipun kemajuan dalam pengobatan modern, lebih dari 5,3 juta orang meninggal setiap tahun akibat sepsis, dengan perkiraan kematian keseluruhan sebesar 30%. Menurut Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3.0), sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respon *host* yang tidak teratur terhadap infeksi. Identifikasi dan diagnosis dini sangat penting, karena pengobatan yang cepat dan tepat dapat meningkatkan kelangsungan hidup. Meskipun kriteria diagnostik sudah ada sebelumnya, diagnosis dini sepsis biasanya kompleks karena sumber infeksi yang tidak diketahui dan definisi sindrom sepsis yang tidak jelas (1). Oleh karena itu, diperlukan penanda serologis maupun gabungan penanda serologis yang lebih baik untuk diagnosis sepsis yang cepat dan akurat.

DIAGNOSIS SEPSIS

Sepsis adalah sindrom penyakit kompleks yang ditandai dengan gangguan pada sistem kekebalan tubuh, endokrin, dan metabolisme respons terhadap infeksi yang menyebabkan kegagalan banyak organ, syok, dan kematian. Meskipun pengobatan modern mengalami kemajuan, angka kematian pada pasien dengan sepsis masih tinggi, diperkirakan 25-30%. Oleh karena itu, identifikasi dan diagnosis dini dan tepat waktu sangat penting karena intervensi dan pengobatan dapat meningkatkan prognosis. Berbagai penanda telah dipelajari, termasuk protein C-reaktif (CRP) dan procalcitonin (PCT), untuk diagnosis sepsis, tetapi potensi diagnostik dan nilai prognostiknya masih terbatas. Sepsis juga disebabkan oleh respon kompleks terhadap peradangan sistemik yang didorong oleh beberapa penanda hematologi yang meningkat, termasuk sel imun dan sitokin, seperti sel darah putih dan interleukin 6 (IL-6) (2,3).

Kultur darah tetap menjadi baku emas untuk diagnosis pasien dengan dugaan sepsis, namun, kultur darah memiliki beberapa keterbatasan yaitu:

1. Memerlukan waktu hingga 5 hari untuk mendapatkan hasilnya
2. Kurangnya sensitivitas
3. Mudah terkontaminasi
4. Tidak dapat membantu dalam pengambilan keputusan penanganan awal sepsis (4).

Diagnosis tepat waktu dan inisiasi pengobatan antibiotik yang efektif dan manajemen sepsis telah terbukti meningkatkan hasil pasien. Hampir 80% pasien dengan sepsis berat bertahan hidup jika pengobatan dimulai dalam waktu 1 jam setelah diagnosis. Kelangsungan hidup menurun dengan cepat jika pengobatan ditunda, dan dapat turun menjadi hanya 42% jika dimulai 6 jam setelah diagnosis. Selain itu, diagnosis tepat diharapkan untuk mencegah penggunaan antibiotik yang tidak perlu untuk mengurangi biaya pengobatan, mengurangi risiko reaksi obat yang merugikan dan memperlambat penyebaran bakteri resisten antibiotik. Ada banyak kebutuhan medis yang belum terpenuhi pada sepsis, dan penanda serologis memiliki peran penting untuk mendukung diagnosis sepsis (Gambar 1). Penanda serologis dapat menunjukkan adanya sepsis, membedakan infeksi bakteri dari virus atau jamur, bedakan infeksi lokal dari infeksi sistemik, stratifikasi keparahan sepsis, dapat membantu memandu terapi antibiotik, memberikan informasi prognostik, mengevaluasi respons terhadap terapi, memprediksi komplikasi septik dan memprediksi perkembangannya dari disfungsi organ (4).

Diagnosis and differential diagnosis of infection

- Infection vs non infection
- Infection type (bacterial, viral, fungal)
- Systemic or local

Recognition and stratification of severity of sepsis

Early and appropriate decision regarding antibiotic therapy decisions

- Initiation and discontinuation of antibiotics

Gambar 1. Kebutuhan medis dalam pengelolaan sepsis dan dugaan sepsis (4)

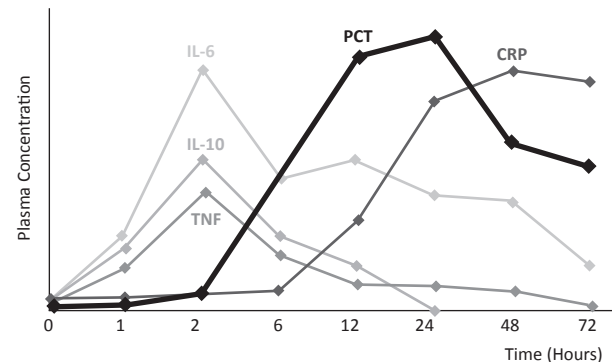
PENANDA SEROLOGIS SEPSIS

Identifikasi dan diagnosis dini sepsis sangat penting, karena pengobatan yang cepat dan tepat dapat meningkatkan kelangsungan hidup. Meskipun kriteria diagnostik sudah ada sebelumnya, diagnosis dini sepsis biasanya kompleks karena sumber infeksi yang tidak diketahui dan definisi sindrom sepsis yang tidak jelas. CRP dan PCT telah banyak digunakan untuk memfasilitasi diagnosis sepsis, tetapi nilai diagnostik dan prognostiknya terbatas. Oleh karena itu, penanda yang lebih baik diperlukan untuk diagnosis sepsis yang cepat dan prediksi hasil (5).

Interleukin-6 (IL-6), sitokin pro-inflamasi, disintesis dari limfosit-T, fibroblas, sel endotel, dan monosit. IL-6 berfungsi sebagai mediator penting selama fase akut respon terhadap

peradangan pada sepsis, dan nilai klinisnya telah dinilai pada pasien dengan berbagai kondisi septik dalam beberapa penelitian (5). Procalcitonin (PCT) adalah hormon bebas zat prokalsitonin yang dihasilkan oleh tiroid sel, yang dapat diatur ke atas dengan adanya toksin mikroba dan beberapa mediator pro-inflamasi seperti nekrosis tumor faktor- α . Dalam studi Vijayan (2017), PCT dapat digunakan sebagai diagnostik yang menjanjikan indeks untuk sepsis dan terapi antibiotik (6).

IL-6, PCT dan CRP adalah pelengkap yang memberikan informasi berbeda sepanjang perjalanan sepsis. Pada Gambar 2, terlihat bahwa konsentrasi IL-6 meningkat dengan cepat setelah adanya stimulus dan puncaknya sekitar 2-6 jam pada pasien trauma bedah. Setelah stimulus awal, IL-6 memicu ekspresi protein fase akut seperti CRP dan menginduksi produksi PCT melalui kaskade respon imun. Tingkat PCT meningkat terutama di hadapan infeksi bakteri, dan peningkatan kadar PCT sangat mengarah pada sepsis bakteri. CRP adalah penanda peradangan selanjutnya, dengan kadar memuncak 12-48 jam setelah infeksi (4,7).



Gambar 2. Lini waktu berbagai parameter sepsis setelah stimulus (5).

Kombinasi PCT dan IL-6 telah terbukti memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih besar untuk deteksi sepsis neonatorum awitan dini dibanding salah satu penanda saja. Penggunaannya gabungan penanda ini memiliki potensi untuk memberikan informasi yang lebih besar daripada pengukuran penanda tunggal saja dan harus diselidiki lebih lanjut (4). Prodia menyediakan pemeriksaan IL-6 dan PCT. Pemeriksaan IL-6 menggunakan metode *Immunoassay* dengan nilai rujukan <7 pg/mL sebagai penanda terjadinya inflamasi akut. Sedangkan PCT terbukti dapat mendiagnosis sepsis dan mengorelasikan tingkat invasi mikroba menggunakan metode *Electrochemiluminescence Immunoassay* (ECLIA) dengan nilai rujukan <0.05 ng/mL.



PENUTUP

Sepsis adalah komplikasi infeksi, trauma, atau luka bakar yang berpotensi mengancam nyawa dan tetap menjadi salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia dan merupakan penyebab utama dari mortalitas akibat infeksi. Diagnosis sepsis pada pasien dengan gejala serta tanda klinis lainnya sangat penting untuk manajemen yang tepat waktu, mencegah perburukan penyakit dan memprediksi prognosis. Kombinasi PCT dan IL-6 telah terbukti memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih besar untuk deteksi sepsis.

Bena Zaira

Referensi:

1. Song J, Park DW, Moon S, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):968. Published 2019 Nov 12.
2. Yu B, Chen M, Zhang Y, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Interleukin-6 in Emergency Department Sepsis Patients. *Infect Drug Resist.* 2022;15:5557-66. Published 2022 Sep 21.
3. Sharma S, Duggal N. Role of procalcitonin, IL-6 and C- reactive protein in suspected cases of sepsis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019;62(4):578-81.
4. Roche Clinical Brochure. Biomarkers and sepsis The contribution of procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6) to sepsis management. 2012. Diunduh tanggal 28 Desember 2022.
5. Song J, Park DW, Moon S, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):968. Published 2019 Nov 12.
6. Ming Y, Yan M, Liu Q, et al. Expression and clinical value of IL-6 and PCT in patients with pneumonia. *Int J Clin Exp Med.* 2020;13(10):7277-85
7. Biomerieux. A specific marker of severe bacterial infection and sepsis. <https://www.biomerieux-diagnostics.com/vidasr-brahms-pct>. Diakses tanggal 9 Januari 2023

PEMERIKSAAN PENUNJANG DIAGNOSIS INFEKSI MONONUKLEOSIS

PENDAHULUAN

Virus Epstein-Barr (EBV), anggota kelompok virus herpes, adalah agen etiologi mononukleosis menular. Virus tersebut menyebar terutama melalui air liur dengan berciuman atau berbagi makanan dan peralatan. Diagnosis infeksi EBV menjadi tantangan tersendiri karena gejalanya mirip dengan penyakit lain. Infeksi EBV dapat dikonfirmasi dengan tes darah yang mendeteksi antibodi. Tes serologis untuk antibodi spesifik untuk antigen EBV sering digunakan untuk menentukan status infeksi dan untuk diagnosis banding lainnya patogen yang bertanggung jawab untuk sindrom mononukleosis. Terdapat tiga parameter yaitu *viral capsid antigen (VCA)* IgG, VCA IgM dan EBV *nuclear antigen (EBNA)* -1 IgG yang dapat membedakan infeksi akut dan infeksi lampau (1,2,3).

PEMERIKSAAN INFEKSI EBV

EBV adalah virus herpes dengan DNA beruntai ganda yang dibungkus oleh protein dan menginfeksi sel limfosit B. Amplop virus memiliki glikoprotein, yang penting untuk menempel dan masuk ke dalam sel inang (sel B dan sel epitel). Virus ini termasuk dalam keluarga virus herpes dan ditemukan pada tahun 1964. Virus ini dapat menyebabkan berbagai penyakit dan menyebar terutama dari air liur yang mengandung sel epitel yang terinfeksi virus. Hampir 95% orang dewasa di seluruh dunia telah terinfeksi EBV. Virus EBV dikenal sebagai agen penyebab penularan mononukleosis. EBV menargetkan sel B untuk mereplikasi genom virus. Virus menyebabkan sel B berdiferensiasi menjadi sel B memori, yang kemudian dapat berpindah ke sistem peredaran darah, atau menjadi laten sampai pemicu menyebabkan reaktivasi (1).

Infeksi EBV biasanya terjadi pada awal kehidupan. Selama beberapa minggu hingga beberapa bulan setelah serangan akut infeksi, penyakit ini menyebar melalui sekret saluran pernapasan bagian atas yang mengandung virus. Di antara gangguan klinis akibat infeksi EBV, infeksi mononukleosis adalah yang paling umum. Mononukleosis bukan merupakan jenis penyakit serius. Namun jika dibiarkan, gejala yang

muncul akan semakin parah dan dapat menghambat penderita menjalani aktivitas sehari-hari dalam jangka waktu cukup lama. Gangguan lain akibat infeksi EBV telah dikenali selama beberapa tahun, termasuk *Burkitt's lymphoma* tipe Afrika dan karsinoma nasofaring. Infeksi EBV juga dapat menyebabkan sindrom limfoproliferatif, terutama pada pasien yang menjalani transplantasi ginjal atau sumsum tulang dan pada mereka yang mengidap AIDS. Diagnosis infeksi EBV menjadi sangat diperlukan karena gejalanya mirip dengan penyakit lain. Infeksi EBV dapat dikonfirmasi dengan tes darah yang mendeteksi antibodi. Sembilan dari sepuluh orang dewasa memiliki antibodi, hal ini menunjukkan bahwa orang tersebut terinfeksi EBV atau pernah terpapar sebelumnya. Tujuan utama diagnosis EBV pada orang dengan sistem imun yang sehat adalah untuk membedakan infeksi akut dengan infeksi lampau (4,5).

Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) merekomendasikan melakukan beberapa pemeriksaan untuk membantu menentukan apakah seseorang rentan terhadap EBV atau untuk mendeteksi infeksi yang baru atau infeksi sebelumnya, atau infeksi EBV yang diaktifkan kembali. Pemeriksaan rekomendasi CDC untuk identifikasi antibodi terhadap EBV:

1. *VCA-IgM antibody*: Antibodi yang terdeteksi atau muncul pertama kali setelah terpapar virus dan kemudian cenderung menghilang setelah sekitar 4 hingga 6 minggu
2. *VCA-IgG antibody*: Antibodi yang terdeteksi atau muncul selama infeksi akut dengan tingkat tertinggi pada 2 hingga 4 minggu, kemudian sedikit menurun, dan akan bertahan seumur hidup
3. *Early Antigen (EA-D) antibody*: Antibodi yang terdeteksi atau muncul pada fase infeksi akut dan kadarnya akan turun sampai tidak terdeteksi dalam 3-6 bulan. Pada umumnya EA menunjukkan infeksi aktif. Namun sekitar 20% orang yang terinfeksi terus memiliki antibodi ini selama beberapa tahun
4. *Epstein-Barr Nuclear Antigen (EBNA) antibody*: Biasanya tidak ditemukan pada infeksi akut, namun akan terdeteksi 2-4 bulan setelah terinfeksi dan akan bertahan seumur hidup (6)

Antibodi EBV merupakan protein yang diproduksi oleh tubuh sebagai respon imun terhadap beberapa Epstein-Barr virus antigens berbeda. Antibodi tersebut meliputi IgM dan IgG terhadap VCA, dan antibodi terhadap EBNA. Dengan menggunakan kombinasi tes antibodi EBV ini dan gambaran klinis, maka dapat membantu klinisi mendiagnosis infeksi EBV dan menentukan tahap infeksi (infeksi primer atau lampau) (7,8,9). Berikut interpretasi

dari pemeriksaan serologi EBV dari kombinasi ketiga antibodi pada Gambar 1.

Interpretasi hasil EBV (6)

1. Rentan terhadap infeksi, jika tidak memiliki antibodi terhadap EBV
2. Infeksi primer (infeksi baru)
Individu dengan VCA IgM namun tidak memiliki antibodi terhadap EBNA atau adanya peningkatan VCA IgG dan antibodi terhadap EBNA belum muncul, empat minggu setelah sakit. Pada kasus yang jarang terjadi, orang dengan infeksi EBV aktif tidak memiliki antibodi EBV yang terdeteksi
3. Infeksi lampau
Adanya antibodi terhadap VCA dan EBNA menunjukkan adanya infeksi lampau (beberapa bulan hingga tahun sebelumnya). Karena lebih dari 90% orang dewasa telah terinfeksi EBV, kebanyakan orang dewasa akan menunjukkan antibodi terhadap EBV dari infeksi bertahun-tahun sebelumnya. Kadar antibodi yang tinggi atau meningkat mungkin telah ada selama bertahun-tahun dan bukan merupakan diagnosis infeksi baru

VCA IgM	VCA IgG + EA IgG	EBNA IgG	Interpretation
-	-	-	Negative EBV status
+	-	-	Early primary infection ²
+	+	-	Acute primary infection
-	+	+	Past infection
-	-	+	Isolated EBNA IgG ²
-	+	-	Isolated VCA/EA IgG ²
+	+	+	Indeterminate ²

¹ In rare cases, anti-EBNA antibodies are not detected in patients with past infection status
² To be confirmed on a new sample 1 to 2 weeks later or with another technique

Gambar 1. Interpretasi pemeriksaan serologi untuk Infeksi EBV (3).

Pemeriksaan Anti EBV VCA IgG dan IgM merupakan pemeriksaan serologis untuk mengetahui adanya antibodi terhadap antigen kapsid dari EBV. Adapun tes tersebut digunakan untuk membantu mendiagnosis infeksi mononukleosis (mono), membedakan antara infeksi virus EBV dan penyakit lain dengan gejala serupa dan membantu mengevaluasi kerentanan terhadap EBV. Pemeriksaan yang lainnya yaitu pemeriksaan Anti-EBNA-1 ELISA merupakan pemeriksaan in vitro semikuantitatif dan kuantitatif (IgG) mendeteksi antibodi IgG terhadap EBNA-1 dalam serum atau plasma untuk diagnosis infeksi mononukleosis, *Burkitt's lymphoma* dan karsinoma nasofaring (7,8,9).

Seorang individu perlu menjalani tes jika memiliki gejala mononukleosis tetapi hasil tesnya negatif, atau jika sedang



hamil dan memiliki gejala seperti flu. Jika seseorang pernah terpapar individu dengan mononukleosis tetapi tidak memiliki gejala apa pun maka kemungkinan memerlukan tes. Selain itu, kemungkinan perlu dilakukan tes untuk memeriksa fungsi sistem kekebalan tubuh. Berdasarkan CDC, Kalangan remaja dan dewasa muda, terutama mahasiswa memerlukan pemeriksaan ini karena setidaknya satu dari empat remaja dan dewasa muda yang terinfeksi EBV akan berkembang menjadi infeksi mononukleosis (5,10).

PENUTUP

Pemeriksaan Anti-EBV-VCA ELISA merupakan pemeriksaan in vitro semikuantitatif (IgM) dan kuantitatif (IgG) untuk mendeteksi antibodi IgM dan IgG terhadap *Epstein-Barr virus capsid antigen* (EBV-CA) dalam serum atau plasma untuk diagnosis infeksi mononukleosis, *Burkitt's lymphoma* dan karsinoma nasofaring. Adapun untuk interpretasi Anti EBV-VCA IgG rasio ≥ 1.1 dinyatakan positif dan interpretasi Anti EBV-VCA IgG nilai >22 RU/ml dinyatakan positif. Anti-EBV VCA IgG mempunyai sensitivitas klinis yang tinggi yaitu 100% (dengan limit deteksi 0.9 RU/ml) dan spesifisitas 100%. Sedangkan Anti-EBV VCA IgM mempunyai sensitivitas klinis yang tinggi yaitu 100% dan spesifisitas yang tinggi yaitu 99%.

Bena Zaira

Referensi:

1. Hoover K, Higginbotham K. Epstein Barr Virus. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559285/>
2. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol*. 2018;8:211. Published 2018 Jun 13.
3. Vidas® EBV panel [Internet]. bioMérieux Clinical Diagnostics. 2019 [cited 2023Jan12]. Available from: <https://www.biomerieux-diagnostics.com/vidasr-ebv-panel-0>
4. Naughton P, Healy M, Enright F, Lucey B. Infectious Mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation. *Br J Biomed Sci*. 2021;78(3):107-116. doi:10.1080/09674845.2021.1903683.
5. Mayo Clinic Laboratories, Neurology Catalog Additional Information: Epstein-Barr Virus (EBV) Antibody Profile.
6. CDC. Epstein-Barr Virus and Infectious Mononucleosis. last reviewed: September 2020.

7. Anti-EBV-CA ELISA (IgM) Test instruction. Version: September 2021. EUROIMMUN.
8. Anti-EBV-CA ELISA (IgG) Test instruction. Version: September 2021. EUROIMMUN.
9. Anti-EBNA-1 ELISA (IgG) Test instruction. Version: September 2021. EUROIMMUN.
10. WebMD Editorial Contributors . What to Know About the Epstein-Barr Virus Test. <https://www.webmd.com/a-to-z-guides/what-to-know-epstein-barr-virus-test>. Last reviewed: 1 Juni 2021.

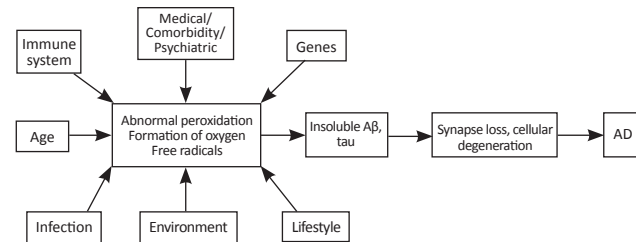
PENGUNAAN *POLYGENIC RISK SCORE* PADA *LATE-ONSET ALZHEIMER DISEASE*

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer (AD) adalah bentuk paling umum dari gangguan neurodegeneratif. Penderita penyakit Alzheimer di tahun 2006 di seluruh dunia berjumlah sekitar 26,6 juta penduduk. Angka ini diperkirakan akan meningkat menjadi empat kali lipat di tahun 2050 sehubungan dengan angka harapan hidup yang meningkat di beberapa negara di dunia. Indonesia sendiri diperkirakan ada sekitar 1,2 juta orang dengan demensia pada tahun 2016, yang akan meningkat menjadi 2 juta di 2030 dan 4 juta orang pada tahun 2050. Perjalanan penyakit Alzheimer berhubungan erat dengan proses akumulasi β -amyloid (AB) penyebab formasi *neurofibrillary tangles* (NFT) serta degenerasi sinapsis. AD adalah kondisi progresif, yang berarti bahwa gejala klinis berkembang secara bertahap selama bertahun-tahun sebelum diagnosis ditegakkan. Oleh karena itu kemampuan untuk memprediksi risiko AD sebelum timbulnya penyakit sangat penting, sekitar 35% risiko demensia seumur hidup dapat dimodifikasi oleh berbagai faktor seperti pendidikan, nutrisi, perawatan kesehatan, dan deprivasi sosial termasuk manajemen yang lebih baik dari faktor risiko vaskular. Oleh karena itu, mengetahui risiko dari Alzheimer sedini mungkin menjadi penting. *Polygenic risk score* (PRS) memiliki potensi untuk indentifikasi tinggi atau rendahnya risiko seseorang terhadap AD berdasarkan profil genomik pasien karena genetik juga merupakan salah satu faktor risiko dari Alzheimer (1,2).

FAKTOR RISIKO GENETIK PADA PENYAKIT ALZHEIMER

Terdapat lebih dari 5 faktor risiko yang terkait dengan penyakit Alzheimer termasuk usia, riwayat keluarga, paparan aluminium, cedera otak traumatis (TBI), dan komorbiditas terkait seperti penyakit pembuluh darah, infeksi, serta faktor genetik (Gambar 1). Penyakit Alzheimer sendiri terbagi menjadi 2 jenis umum yaitu *early onset familial alzheimer disease* (EO-FAD) dan *late onset alzheimer disease* (LO-AD). Bentuk langka EO-FAD sangat terkait dengan mutasi gen kausal, yaitu mutasi pada gen peyandi protein prekursor amiloid (APP) dan presenilin (PSEN1/2). Sebaliknya, LO-SAD adalah gangguan multifaktorial dimana perubahan terkait usia, faktor risiko genetik, seperti variasi alelik pada apolipoprotein E (Apo E) dan banyak gen lainnya, penyakit pembuluh darah, TBI dan faktor risiko yang terkait dengan pola makan, sistem kekebalan, fungsi mitokondria, paparan logam, dan infeksi semuanya terlibat. Dari segi tingkat penderita sendiri jenis LO-AD memiliki tingkat penderita lebih banyak yang biasanya terjadi setelah usia 65 tahun. Dalam terbentuknya LO-AD terdapat kombinasi antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Beberapa penelitian telah menekankan pentingnya gen yang terlibat dalam transfer kolesterol sebagai faktor risiko untuk Alzheimer seperti apolipoprotein E (APOE), apolipoprotein C1 (APOC1), dan apolipoprotein J (APOJ) mutasi pada gen-gen ini menunjukkan adanya kerusakan kolesterol homeostasis. Variasi alelik pada gen APOE adalah faktor risiko utama dalam LO-SAD, individu dengan penyakit Alzheimer memiliki 2-3 kali frekuensi alel $\epsilon 4$ dibandingkan dengan kasus kontrol normal. Selain itu, kehadiran $\epsilon 4$ dapat secara langsung mempengaruhi fungsi kognitif, hal ini dikaitkan dengan penurunan skor tes pada orang dewasa yang melibatkan memori dan pembelajaran. Alel $\epsilon 4$ dapat mempercepat perkembangan Alzheimer terutama individu yang semakin menua dan karenanya, sering dikaitkan dengan onset penyakit penyerta lainnya. Mayoritas penelitian juga melaporkan peningkatan deposisi β -amyloid pada individu yang mengekspresikan $\epsilon 4$. Selain itu, peradangan perifer, variasi genetik APO E dan β -amyloid dapat berinteraksi untuk menginduksi serta meningkatkan risiko penurunan kognitif dan disfungsi cerebrovaskular. Identifikasi dari varian genetik apo-E yang dimiliki oleh seseorang dapat menjadi salah satu solusi untuk mengetahui risiko dari segi genetik, terutama pada individu yang memang memiliki keturunan penyakit Alzheimer, dengan mengetahui varian dari genetik ini maka pencegahan juga dapat dilakukan secara dini (4,5).



Gambar 1. Faktor risiko dari Alzheimer adalah kombinasi dari faktor genetik dan lingkungan (5).

GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES (GWAS) PENYAKIT ALZHEIMER

Berkembangnya AD pada seseorang diperkirakan disebabkan karena adanya faktor risiko genetik yang disertai dengan keadaan lingkungan yang mendukung. Dalam 20 tahun terakhir banyak sekali studi-studi terkait *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) yang dapat meningkatkan pemahaman tentang penyakit kompleks ini dan mengidentifikasi target terapi potensial. *Genome Wide Association Studies* (GWAS) mengidentifikasi lebih dari 20 lokus terkait dengan LO-AD yang biasanya gejala klinis muncul ketika seseorang memasuki umur 65 tahun dengan tingkat kontribusi heretabilitas mencapai 53% (Gambar 3). GWAS dari penyakit Alzheimer untuk mengidentifikasi SNP sudah banyak dilakukan dengan sampel multi populasi. Studi tersebut mengidentifikasi beberapa polimorfisme yang berkaitan erat dengan peningkatan risiko Alzheimer antara lain:

1. *Bridging integrator 1* (BIN1)
BIN1 adalah anggota keluarga gen Bin1/amphiphysin/RVS167 (BAR) yang terlibat dalam berbagai proses seluler, termasuk dinamika aktin, dan sirkulasi protein antar membran yang mempengaruhi pemrosesan *amyloid precursor protein* (APP) dan produksi A β serta pembersihan A dari otak. Polimorfisme rs7561528 pada gen ini terbukti dapat meningkatkan risiko Alzheimer pada populasi Asia (6,7)
2. *Complement C3b/C4b receptor 1* (CR1)
CR1 adalah glikoprotein transmembran tipe-I yang berperan dalam pembersihan A β , peradangan saraf dan tauopati. Saat ini, telah ditemukan sekitar delapan SNP di CR1 yang diidentifikasi secara signifikan terkait dengan risiko LO-AD. Terutama varian rs6656401 pada gen CR1 dengan genotip AG dan AA memiliki risiko 1.18x mengalami LO-AD dibandingkan populasi normal (8)
3. *ATP binding cassette sub family A member 7* (ABCA7)
ABCA7 adalah gen yang mengkodekan transporter pengikat ATP-binding cassette (ABC) yang memediasi



biogenesis lipoprotein dengan lipid seluler dan apolipoprotein. Transporter ini mengikat apolipoprotein A-I dan berfungsi dalam fosfolipid yang dimediasi apolipoprotein dan efluks kolesterol dari sel. Selain itu, ABCA7 juga mempengaruhi pengangkutan protein penting lainnya, termasuk APP melalui membran sel (6)

APLIKASI *POLYGENIC RISK SCORE* (PRS) PADA PENYAKIT ALZHEIMER

GWAS membuka wawasan baru terhadap genetika serta polimorfisme yang berperan dalam peningkatan risiko Alzheimer terutama LO-AD. Data dari GWAS dapat dimanfaatkan salah satunya untuk menghitung nilai risiko berdasarkan profil genetika, yang biasanya disebut dengan *polygenic risk score* (PRS). PRS adalah suatu alat yang berperan untuk menganalisis genetika dan memprediksi penyakit. PRS sering digunakan untuk mengetahui risiko suatu penyakit dari segi genetika terutama pada penyakit yang bersifat kompleks, seperti Alzheimer, skizofrenia, dan bipolar. Pengembangan PRS sekarang memungkinkan untuk memperhitungkan jumlah risiko genetika dari seluruh genom, ditimbang dengan perkiraan ukuran efek yang diperoleh dari data GWAS yang ditetapkan, daripada memilih beberapa polimorfisme nukleotida tunggal spesifik yang terkait. Sebuah studi menunjukkan bahwa prediktabilitas LO-AD dari isoform APOE yang dikombinasikan SNP LO-AD GWAS dapat meningkatkan tingkat prediksi dari PRS. Penambahan prediktor lain seperti jenis kelamin dan usia ke dalam model PRS menghasilkan kemampuan prediksi akhir sebesar 78,2%. Beberapa penelitian lain juga menunjukkan bahwa bentuk analisis ini dapat membedakan antara kasus kontrol dan kasus LOAD dengan akurasi yang sama tingginya. Kini PRS banyak di aplikasikan dalam pemeriksaan genetika, salah satunya pemeriksaan yang memanfaatkan PRS adalah Prodia Neurogenomics, pemeriksaan ini memeriksa risiko genetika seseorang terhadap 10 jenis penyakit syaraf, yang terdiri dari Alzheimer, amyotrophic lateral sclerosis, bipolar disorders, epilepsi, intracranial aneurysm, migraine, multiple sclerosis, parkinson disease, schizophrenia, stroke (10).

PENUTUP

Penyakit Alzheimer terutama LO-AD adalah penyakit yang bersifat kompleks, dimana terjadinya penyakit ini dibutuhkan adanya kolaborasi antara faktor risiko genetika

dan lingkungan. Adanya GWAS menambah informasi dan strategi baru dalam memanfaatkan data profil genetika individu. Penggunaan data GWAS dalam menghitung PRS dapat menjadi jawaban dalam memprediksi risiko terhadap Alzheimer, sehingga penyakit ini dapat dicegah sedini mungkin.

Matthew Justyn

Referensi:

1. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: An analysis for the global burden of disease study 2019. *The Lancet Public Health*. 2022;Jan6;7(2).
2. Gouveia C, Gibbons E, Dehghani N, Eapen J, Guerreiro R, Bras J. Genome-wide association of polygenic risk extremes for alzheimer's disease in the UK Biobank. *Sci. Rep.* 2022;12(1).
3. Naghavi M. Global, regional, and national burden of suicide mortality 1990 to 2016: Systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *BMJ*. 2019;:l94.
4. Hannon E, Shireby GL, Brookes K, Attems J, Sims R, Cairns NJ, et al. Genetic risk for alzheimer's disease influences neuropathology via multiple biological pathways. *Brain commun.* 2020;2(2).
5. A. Armstrong R. Risk factors for alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 2019;57(2):87-105.
6. Andrews SJ, Fulton-Howard B, Goate A. Interpretation of risk loci from genome-wide association studies of alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2020;19(4):326-35.
7. Hao X, Wang A, Li C, Shao L, Li Y, Yang P. Genetic association of bin1 and gab2 in alzheimer's disease: A meta-analysis and Systematic Review. *Geriatr Gerontol Int.* 2020;21(2):185-91.
8. Zhu X-C, Yu J-T, Jiang T, Wang P, Cao L, Tan L. CR1 in alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 2014;51(2):753-65.
9. Leonenko G, Sims R, Shuai M, Frizzati A, Bossù P, Spalletta G, et al. Polygenic risk and hazard scores for alzheimer's disease prediction. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019;6(3):456-65.
10. Chaudhury S, Brookes KJ, Patel T, Fallows A, Guetta-Baranes T, Turton JC, et al. Correction: Alzheimer's disease polygenic risk score as a predictor of conversion from mild-cognitive impairment. *Transl. Psychiatry*. 2019;9(1).

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 6/2022

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm

Anggota Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.
Bernadette Vania Lundina Arman S.Ked., M.A.
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si.
Amadea Risanggita Kinanthi, S.Si

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS

Januari 2023 - PR0005980