

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 3/2026

PEMERIKSAAN BILE ACID FRACTIONATED & TOTAL DALAM PENILAIAN GANGGUAN HEPATOBILIER

PENDAHULUAN

Gangguan hepatobilier merupakan kelompok penyakit yang mengganggu aliran empedu normal (kolestasis), yang dapat menyebabkan akumulasi zat-zat toksik dalam hati dan sirkulasi sistemik. Salah satu manifestasi klinis yang kerap dijumpai akibat gangguan hepatobilier adalah pruritus atau gatal kronis. Pruritus bukan sekadar ketidaknyamanan kulit, melainkan gejala sistemik yang dapat menyebabkan depresi, gangguan tidur yang parah, hingga keinginan bunuh diri pada kasus yang ekstrem (1).

Pruritus diketahui berhubungan dengan penyakit hati kolestatik, termasuk *Primary Biliary Cholangitis* (PBC) dan *Primary Sclerosing Cholangitis* (PSC). Dalam konteks kehamilan, kolestasis yang ditandai dengan pruritus dikenal sebagai *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy* (ICP). Diagnosis ICP ditegakkan ketika pasien mengalami gatal yang disertai dengan peningkatan kadar asam empedu total di atas ambang batas >10 mmol/L (1, 2).

Gangguan hepatobilier sering kali sulit dideteksi pada tahap awal karena keterbatasan uji fungsi hati konvensional. Akan tetapi, penyakit hati kolestatik seperti ICP kerap diasosiasikan dengan meningkatnya kadar asam empedu. Oleh karena itu, penggunaan indeks atau biomarker asam empedu kini semakin dipertimbangkan karena memiliki variabilitas antar individu yang lebih rendah dan sensitivitas yang lebih baik dalam mendeteksi risiko penyakit hati. Sebagai contoh pada kasus ICP, pentingnya pemeriksaan asam empedu terletak pada nilai prognostiknya terhadap keselamatan janin. Melalui pemantauan kadar asam empedu serum yang akurat, klinisi dapat melakukan stratifikasi risiko dan menentukan waktu persalinan yang optimal untuk melindungi keselamatan ibu dan janin (2).

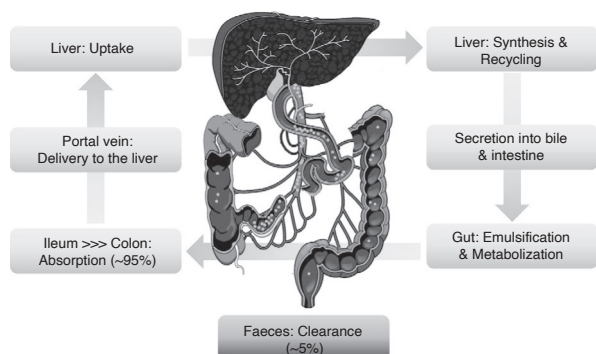
ASAM EMPEDU DAN GANGGUAN HEPATOBILIER

Asam empedu merupakan molekul amfipatik yang disintesis dari kolesterol di dalam hepatosit dan memainkan peran krusial dalam penyerapan lemak maupun sebagai molekul pensinyal metabolik. Dalam kondisi fisiologis normal, asam empedu bersirkulasi secara efisien melalui sirkulasi enterohepatik. Dalam sirkulasi ini, 95% asam empedu diserap kembali di ileum terminal dan kembali ke hati. Hanya sekitar 5% yang terbuang melalui feses atau sirkulasi sistemik sehingga dalam keadaan normal, kadar asam empedu di aliran darah sangat rendah. Namun, ketika terjadi gangguan hepatobilier, proses ekskresi maupun penyerapan kembali asam empedu dapat terganggu dan mengakibatkan terjadinya akumulasi asam empedu di hati maupun di sirkulasi sistemik (Gambar 1) (3).

Asam empedu merupakan kumpulan komponen biologis yang terdiri dari 2 kelompok utama: asam empedu primer (Cholic Acid [CA] dan Chenodeoxycholic Acid [CDCA]) dan asam empedu sekunder (Deoxycholic Acid [DCA] dan Lithocholic Acid [LCA]). Bagian yang disintesis dalam sel hati (hepatosit) dikenal sebagai asam empedu primer, sedangkan asam empedu sekunder terbentuk sebagai hasil dari interaksi bakteri usus dengan asam empedu primer. Asam empedu primer disintesis melalui dua jalur utama, yakni jalur klasik dan jalur alternatif, sebelum akhirnya dikonjugasikan dengan taurin atau glisin untuk meningkatkan kelarutannya dalam empedu. Taurodeoxycholic Acid (TDCA) merupakan hasil konjugasi taurin dan Deoxycholic Acid (DCA) (4).

Selain kelima jenis asam empedu di atas, terdapat pula jenis asam empedu lain, yaitu Ursodeoxycholic Acid (UDCA). UDCA merupakan asam empedu hidrofilik yang diproduksi dalam jumlah sangat kecil oleh bakteri usus melalui epimerisasi CDCA. Berbeda dengan LCA yang bersifat hidrofobik dan berpotensi toksik bagi tubuh, UDCA memiliki sifat sitoprotektif dan sering

digunakan sebagai terapi standar untuk memperbaiki aliran empedu pada berbagai gangguan kolestatik. Pada gangguan hepatobilier, keseimbangan antar fraksi asam empedu primer, sekunder, serta bentuk konjugasinya sering kali mengalami perubahan. Oleh karena itu, pemeriksaan fraksi asam empedu menjadi parameter yang lebih sensitif dibandingkan pemeriksaan asam empedu total saja untuk mendeteksi disfungsi ekskresi hati dan memantau efektivitas terapi (4,5).



Gambar 1. Siklus Enterohepatik Asam Empedu (9).

PEMERIKSAAN FRAKSI ASAM EMPEDU DAN TOTAL

Pemeriksaan asam empedu dalam konteks klinis dapat dilakukan melalui dua pendekatan, yakni pengukuran asam empedu total serta pengukuran fraksi asam empedu. Sejak tahun 1950 - 1960 an, terjadi peningkatan minat terhadap metabolisme asam empedu sehingga berbagai teknologi deteksi turut muncul dan berkembang. Beberapa metode yang telah digunakan sebagai metode deteksi dan pemisahan komponen lain kemudian diterapkan untuk deteksi asam empedu, seperti spektrofotometri dan kromatografi. Akan tetapi, beberapa tahun terakhir, metode berbasis kromatografi cair dan spektrometer massa berkembang pesat dan menjadi metode yang diunggulkan dalam pemisahan dan deteksi suatu komponen, termasuk asam empedu (6).

Metode *Liquid Chromatography-tandem mass spectrometry* (LC-MS/MS) menawarkan keunggulan signifikan dalam deteksi asam empedu. Metode ini mampu mendeteksi dan mengkuantifikasi secara akurat asam empedu individu (primer dan sekunder), dengan limit deteksi yang umumnya mencapai 0.1 ng/mL. Akurasi tinggi dan limit deteksi yang rendah menjadi suatu faktor yang penting dalam pemeriksaan asam empedu, karena kadar masing-masing fraksi asam empedu di dalam peredaran sistemik sangat rendah, sehingga metode pemeriksaan harus mampu mendeteksi fluktuasi minor yang dapat menjadi indikator awal adanya gangguan sebelum parameter fungsi hati konvensional lainnya menunjukkan abnormalitas. Selain LC-MS/MS, terdapat metode komersial lain yang juga umum digunakan untuk mendeteksi asam empedu, seperti metode enzimatis dan *immunoassay*. Akan tetapi, kedua metode ini memiliki keterbatasan dalam membedakan fraksi asam empedu (6,7).

Di Prodia, pemeriksaan asam empedu dilakukan menggunakan metode LC-MS/MS. Pemeriksaan ini mendeteksi dan

mengkuantifikasi fraksi asam empedu serta asam empedu total sehingga diberi nama Bile Acid Fractionated & Total, LC-MS/MS. Fraksi asam empedu yang dideteksi pada pemeriksaan ini antara lain Cholic Acid, Chenodeoxycholic Acid, Deoxycholic Acid, Lithocholic Acid, Ursodeoxycholic Acid, serta Taurodeoxycholic Acid.

MANFAAT KLINIS PEMERIKSAAN BILE ACID FRACTIONATED & TOTAL, LC-MS/MS

Pemeriksaan asam empedu fraksi dan total berfungsi sebagai biomarker yang sangat sensitif untuk mendeteksi gangguan ekskresi hati pada tahap awal, bahkan ketika pemeriksaan hati konvensional seperti Aspartate Aminotransferase (AST) dan Alanine Aminotransferase (ALT) masih menunjukkan nilai normal. Sebagai contoh, pasien dengan *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), fraksi asam empedu LCA memiliki potensi untuk membedakan pasien NAFLD dengan individu sehat dengan nilai AUC 0,864 dan sensitivitas & spesifisitas 74,7% dan 96% pada *cut off* 0.002. LCA juga diidentifikasi sebagai salah satu prediktor penting dalam kondisi steatosis dengan *odds ratio* tinggi, yang mencerminkan adanya perubahan metabolisme asam empedu seiring dengan perkembangan penyakit NAFLD (8).

Dalam manajemen klinis ICP, pemeriksaan ini menjadi parameter krusial untuk melakukan stratifikasi risiko terhadap keselamatan janin. Kadar asam empedu total digunakan untuk menentukan ambang batas intervensi, di mana konsentrasi $>40 \mu\text{mol/L}$ dikaitkan dengan peningkatan risiko kelahiran prematur spontan, dan kadar $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ berkorelasi langsung dengan risiko kematian janin dalam kandungan. Kombinasi pemantauan kadar total dan distribusi fraksi asam empedu memungkinkan klinisi untuk membedakan antara kolestasis fisiologis dan patologis sehingga keputusan mengenai waktu persalinan dapat diambil dengan lebih akurat guna meminimalkan risiko morbiditas serta mortalitas perinatal (2,4).

PENUTUP

Pemeriksaan Fosfatase Alkali (ALP) secara konvensional digunakan sebagai penanda utama kolestasis karena kadarnya akan meningkat secara signifikan akibat induksi enzim pada membran kanalikuli dan epitel bilier saat terjadi hambatan aliran empedu. Namun, penggunaan ALP memiliki keterbatasan pada rendahnya spesifisitas untuk organ hati, mengingat enzim ini juga diproduksi dalam jumlah besar oleh jaringan lain seperti tulang, usus, dan plasenta. Hal ini menyebabkan peningkatan ALP tidak selalu mencerminkan gangguan empedu murni, terutama pada kondisi pertumbuhan tulang, penyakit ginjal, atau kehamilan. Sebaliknya, asam empedu merupakan biomarker yang jauh lebih spesifik terhadap integritas fungsi empedu karena disintesis secara eksklusif di dalam hepatosit sebagai komponen utama empedu. Dalam konteks klinis, peningkatan asam empedu bertindak sebagai penanda dini yang mendahului peningkatan ALP; akumulasi asam empedu pada tingkat molekuler justru merupakan pemicu awal yang menyebabkan pelepasan ALP ke sirkulasi sistemik. Dengan demikian, pemeriksaan asam empedu memungkinkan deteksi disfungsi

transportasi empedu secara fungsional sebelum terjadi kerusakan fisik pada membran sel yang ditandai oleh kenaikan enzim ALP (10).

Integrasi pemeriksaan asam empedu total dan fraksinasi menggunakan metode analitik sensitif seperti LC-MS/MS merupakan komponen penting dalam deteksi dini gangguan hepatobilier yang sering kali tidak teridentifikasi oleh uji fungsi hati standar. Melalui kemampuan deteksi pada konsentrasi basal yang rendah, parameter ini memungkinkan stratifikasi risiko yang presisi, mulai dari identifikasi biomarker spesifik seperti LCA untuk penyakit NAFLD hingga penentuan ambang batas intervensi yang krusial pada kasus ICP untuk mencegah risiko kematian janin. Dengan demikian, pemanfaatan profil asam empedu secara komprehensif tidak hanya meningkatkan akurasi diagnostik tetapi juga mengoptimalkan manajemen klinis dan hasil kesehatan pasien secara keseluruhan.

Amadea Risanggita Kinanthi

REFERENSI

1. Kode V, Yimam K. Cholestatic Pruritus: Pathophysiology, Current Management Approach, and Emerging Therapies. *Curr Hepatol Rep*. 2024;23(1):123.
2. Roediger R, Fleckenstein J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2024;23(1).
3. Alamoudi JA, Li W, Gautam N, et al. Bile acid indices as biomarkers for liver diseases I: Diagnostic markers. *World J Hepatol*. 2021;13(4):433.
4. Azer SA, Hasanato R. Use of bile acids as potential markers of liver dysfunction in humans. *Medicine*. 2021;100(41).
5. Achufusi TGO, Safadi AO, Mahabadi N. Ursodeoxycholic Acid. [Updated 2023 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545303/>
6. Zhao X, Liu Z, Sun F, Yao L, Yang G, Wang K. Bile Acid Detection Techniques and Bile Acid-Related Diseases. *Front Physiol*. 2022;13:826740.
7. Joseph S, Buyl S de, Leclercq IA, Serafimov K, Féron O, Clerbaux L. Towards the clinical use of peripheral bile acids: Recommendations to limit their preanalytical and analytical sources of variability. *Pract Lab Med*. 2025;47.
8. Basuni AA, Khalil AA, Sweed D, Elgazzar M. Exploring Serum Bile Acids as Potential Noninvasive Biomarkers for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Research Square (Research Square). Published online October 8, 2024.
9. Simbrunner B, Trauner M, Reiberger T. Therapeutic aspects of bile acid signalling in the gut-liver axis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;00:1–20.
10. Martinefski M, Lucangioli S, Bianciotti LG, Tripodì V. Cholestasis: The Close Relationship between Bile Acids and Coenzyme Q10 [Internet]. Hepatitis A and Other Associated Hepatobiliary Diseases. IntechOpen; 2020.

IDENTIFIKASI PENYEBAB REVERSIBEL DAN STRATIFIKASI RISIKO GENETIK DEMENSIA

PENDAHULUAN

Demensia merupakan prioritas kesehatan masyarakat global, yang memengaruhi lebih dari 55 juta orang di seluruh dunia, dan angka ini diproyeksikan akan meningkat hampir tiga kali lipat pada tahun 2050. Diperkirakan bahwa pada tahun 2019, 55,2 juta orang di seluruh dunia hidup dengan demensia. Wilayah Pasifik Barat WHO memiliki jumlah penderita demensia tertinggi (20,1 juta), diikuti oleh Wilayah Eropa (14,1 juta), Wilayah Amerika (10,3 juta), Wilayah Asia Tenggara (6,5 juta), Wilayah Mediterania Timur (2,3 juta) dan Wilayah Afrika (1,9 juta) (1).

Demensia adalah sindrom klinis kronis dan progresif yang disebabkan oleh berbagai penyakit yang merusak otak, yang mengakibatkan penurunan kemampuan kognitif yang signifikan dan hilangnya kemandirian fungsional. Sebuah studi berbasis populasi menunjukkan bahwa sekitar 20% informan keluarga gagal mengenali masalah ingatan pada subjek lanjut usia yang didiagnosis menderita demensia berdasarkan pemeriksaan standar. Mengingat pesatnya peningkatan prevalensi global yang dibarengi dengan rendahnya kesadaran keluarga dalam mengenali gejala awal, pembahasan mengenai demensia menjadi sangat krusial guna meningkatkan efektivitas diagnosis dan penanganan dini bagi penderitanya (2).

DEFINISI DEMENSIA

Definisi demensia telah diperbarui dalam kriteria *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5). Istilah yang digunakan bukan lagi Demensia, tetapi sekarang disebut *Major Neurocognitive Disorder* (MND). MND dapat memengaruhi individu yang lebih muda dan tidak selalu menyiratkan penyakit Alzheimer sebagai penyebab penurunan kognitif. MND ditandai dengan penurunan signifikan setidaknya pada 1 domain kognisi, termasuk fungsi eksekutif, perhatian kompleks, bahasa, pembelajaran, memori, persepsi-motorik, atau kognisi sosial. Penurunan tersebut merupakan perubahan dari tingkat kemampuan kognitif pasien sebelumnya, bersifat persisten dan progresif dari waktu ke waktu, dan tidak terkait secara eksklusif dengan episode delirium. Selain penurunan kognitif, juga harus ada penurunan kemampuan pasien untuk berfungsi dan melakukan tugas sehari-hari. Fungsi sehari-hari pasien sering dievaluasi dalam hal kemampuan untuk melakukan aktivitas instrumental kehidupan sehari-hari, seperti mengelola keuangan atau pengobatan, atau, jika lebih parah, aktivitas kehidupan sehari-hari, seperti merawat diri atau makan sendiri. Ini seringkali merupakan gangguan progresif, dan individu sering tidak menyadari kekurangan mereka. Saat ini, belum ada obat untuk semua penyebab demensia. Prevalensi demensia diperkirakan akan terus meningkat seiring dengan meningkatnya jumlah populasi lanjut usia (3).

TIPE UTAMA DEMENSIA

Penyakit Alzheimer

Penyakit Alzheimer mungkin merupakan bentuk demensia yang paling terkenal. Penyakit ini mencakup sekitar 60-80% kasus demensia. Jenis demensia ini biasanya dimulai dengan masalah ingatan, tetapi secara bertahap memengaruhi fungsi kognitif lainnya seperti bahasa, pengambilan keputusan, dan penilaian. Ciri khas Alzheimer adalah akumulasi endapan protein abnormal di otak, seperti plak amiloid dan protein Tau (4).

Demensia Vaskular

Demensia vaskular adalah bentuk demensia kedua yang paling umum. Hal ini disebabkan oleh berkurangnya aliran darah ke otak akibat stroke atau penyakit pembuluh darah kecil. Penurunan kognitif pada demensia vaskular dapat terjadi secara tiba-tiba atau bertahap, tergantung pada tingkat keparahan masalah vaskular yang mendasarinya. Gejalanya seringkali meliputi kesulitan dalam merencanakan, mengatur, dan berkonsentrasi, serta perubahan suasana hati dan perilaku (4).

Demensia Lewy Body (LBD)

Demensia Lewy Body (LBD) ditandai dengan adanya endapan protein abnormal yang disebut badan Lewy di otak. LBD memiliki beberapa kesamaan dengan penyakit Alzheimer dan Parkinson. Penyakit ini dapat menyebabkan fluktuasi fungsi kognitif, halusinasi, dan gejala motorik seperti kekakuan dan tremor. Penderita LBD juga dapat mengalami halusinasi visual yang jelas dan fluktuasi kewaspadaan (4).

Demensia Frontotemporal (FTD)

Demensia Frontotemporal (FTD) adalah bentuk demensia langka yang terutama memengaruhi lobus frontal dan temporal otak, yang mengendalikan kepribadian, perilaku, dan bahasa. FTD sering menyebabkan perubahan dramatis dalam perilaku sosial dan emosional seseorang, dan dapat menyebabkan masalah bicara dan bahasa. Tidak seperti Alzheimer, ingatan mungkin tetap relatif utuh pada tahap awal FTD (4).

Demensia Campuran

Demensia campuran adalah suatu kondisi di mana seseorang menunjukkan gejala lebih dari satu jenis demensia secara bersamaan. Tidak jarang seseorang menderita penyakit Alzheimer dan demensia vaskular atau kombinasi lainnya. Diagnosis demensia campuran seringkali memerlukan evaluasi dan penilaian yang cermat oleh para profesional kesehatan (4).

PENYAKIT ALZHEIMER SEBAGAI DEMENSIA PALING UMUM

Penyakit Alzheimer (AD) adalah gangguan neurodegeneratif progresif yang menjadi penyebab utama demensia di seluruh dunia, ditandai dengan penurunan fungsi kognitif dan hilangnya kemandirian secara bertahap. Etiologi penyakit ini bersifat multifaktorial, melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik dan risiko lingkungan. Secara genetik, mutasi pada gen Presenilin 1 (PSEN1), Presenilin 2 (PSEN2), dan Amyloid Precursor

Protein (APP) berkontribusi pada kasus onset dini, sementara polimorfisme genetik seperti ApoE- ϵ 4 meningkatkan risiko pada kasus onset lanjut (5).

Mekanisme utama patogenesis AD berfokus pada hipotesis kaskade amiloid dan gangguan protein Tau. Penumpukan peptida beta-amiloid ($A\beta$) di parenkim otak, terutama bentuk $A\beta$ 42 yang cenderung mengagregasi, memicu pembentukan plak senilis yang mengganggu komunikasi antar neuron. Secara bersamaan, terjadi hiperfosforilasi protein Tau yang menyebabkan pembentukan neurofibrillary tangles (NFT) di dalam neuron. Selain deposisi protein, mekanisme AD juga melibatkan disregulasi neurotransmitter dan gangguan homeostasis seluler. Penurunan drastis kadar asetilkolin akibat hilangnya neuron kolinergik secara langsung berkorelasi dengan gangguan memori dan fungsi kognitif. Gangguan pada sistem glutamat juga memicu eksitotoksitas dan ketidakseimbangan sinyal kalsium, yang kemudian memperburuk stres oksidatif dan disfungsi mitokondria. Faktor aspesifik seperti neuroinflamasi yang dipicu oleh aktivasi mikroglia dan kerusakan sawar darah otak akibat perubahan vaskular turut mempercepat degenerasi saraf dalam kontinum penyakit Alzheimer (5).

PENDEKATAN DIAGNOSIS PADA DEMENSIA

Pendekatan diagnostik terhadap demensia melibatkan proses tiga langkah: mengkonfirmasi penurunan kognitif, menilai dampak fungsional pada kehidupan sehari-hari, dan menentukan penyebab yang mendasarinya melalui riwayat penyakit, pencitraan saraf, dan studi laboratorium. Kuesioner skrining utama yang digunakan meliputi: *Mini-Mental State Examination* (MMSE), *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), AD8, GPCOG, dan lain sebagainya (6).

Tes Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium dalam diagnosis demensia pada dasarnya bertujuan untuk mengidentifikasi penyebab gangguan kognitif yang bersifat reversibel atau dapat diobati. Pemeriksaan darah standar yang sangat direkomendasikan meliputi tes fungsi tiroid (TSH) untuk menyingkirkan hipotiroidisme dan pengukuran kadar vitamin B12 serum guna mendeteksi defisiensi yang dapat memicu gejala serupa demensia. Selain itu, pemeriksaan hitung darah lengkap (CBC), kadar kalsium serum, dan glukosa darah juga penting dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan gangguan metabolik atau sistemik lainnya yang dapat memperburuk kondisi kognitif pasien. Pemeriksaan genetik seperti APO-E Genotipe untuk mendeteksi adanya alel E4 juga dapat bermanfaat dalam stratifikasi dan manajemen risiko pada penyakit Alzheimer (6).

Pencitraan Neuro

CT nonkontras atau MRI direkomendasikan sebagai bagian dari evaluasi awal demensia. Biasanya, MRI otak lebih umum digunakan daripada CT untuk mengevaluasi stroke, tumor, dan lesi struktural lainnya yang dapat menyebabkan perubahan kognitif. Pada tahap awal AD, CT nonkontras atau MRI direkomendasikan sebagai bagian dari evaluasi awal demensia. Biasanya, MRI otak lebih umum digunakan daripada CT untuk mengevaluasi stroke, tumor, dan lesi struktural lainnya yang

dapat menyebabkan perubahan kognitif. Pada tahap awal AD, atrofi hipokampus sering terlihat, sedangkan atrofi oksipital dan frontal lebih mungkin terjadi pada demensia dengan badan Lewy, dan atrofi frontal dan anterotemporal lebih mungkin terjadi pada FTD. Penderita demensia vaskular memiliki perubahan mikrovaskular yang signifikan (6).

PENUTUP

Diagnosis dini demensia disarankan dengan melakukan skrining pada individu berusia 65 tahun ke atas yang memiliki keluhan kognitif dan merujuk ke ahli neurologi untuk evaluasi dan penanganan jika ditemukan gangguan. Diagnosis dini dapat memberikan manfaat klinis, meringankan beban pasien dan pengasuh, serta mengurangi waktu rawat inap. Prodia menyediakan kuesioner *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia (MoCA-INA) bagi pasien yang ingin melakukan skrining, tes laboratorium berupa tes tunggal APO-E Genotipe untuk *stratifikasi* risiko penyakit alzheimer, serta Panel Demensia yang terdiri dari: APO-E Genotipe, Hematologi lengkap, Na, K, Cl, Kalsium, Kreatinin, Glukosa Puasa, TSHs serta Vitamin B12 yang bermanfaat untuk mencari penyebab yang dapat diobati (*reversible*) serta memetakan faktor risiko genetik.

Gianni Yosephine

REFERENSI

1. World Health Organization. Global Status Report on the Public Health Response to Dementia; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2021; Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245> (accessed on April 17th 2026).
2. Abyad, A. Dementia: Definition, Overview, and Global Epidemiology. *World Fam. Med. J.* 2025
3. Emmady PD, Schoo C, Tadi P. Major Neurocognitive Disorder (Dementia) [Updated 2022 Nov 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557444/>
4. Zohuri B, Dalili S. Understanding Dementia: Types and Their Impact. *Sci Set J of Med Cli Case Stu.* 2023. 2(3), 01-04
5. Scarano N, Musumeci F, Casini B, Brullo C, D'Ursi P, Fossa P, dkk. Alzheimer's Disease Etiology Hypotheses and Therapeutic Strategies: A Perspective. *Int J Mol Sci.* 2025;26(14):6980.
- 6.. Lam K, Chan WSY, Luk JKH, Leung AYM. Assessment and diagnosis of dementia: a review for primary healthcare professionals. *Hong Kong Med J.* 2019;25(6):473-82.

DETEKSI DELESI KROMOSOM 5Q SEBAGAI LANGKAH AWAL DIAGNOSIS SINDROM MYELODYSPLASTIC

PENDAHULUAN

Sindrom Myelodysplastic (MDS) merupakan kelompok penyakit darah yang terjadi akibat gangguan pembentukan sel darah di sumsum tulang. Pada kondisi ini, sumsum tulang masih menghasilkan sel darah, tetapi sel-sel tersebut berkembang secara tidak normal sehingga jumlah sel darah matang di sirkulasi menjadi berkurang. Akibatnya, pasien dapat mengalami anemia, infeksi berulang, atau gangguan perdarahan. Selain itu, MDS memiliki potensi untuk berkembang menjadi *Acute Myeloid Leukemia* (AML) sehingga diagnosis yang tepat dan dini menjadi sangat penting (1,2).

Dalam spektrum kanker darah, MDS menempati posisi yang khas karena perjalanan penyakitnya sangat bervariasi. Sebagian pasien mengalami penyakit yang relatif stabil selama bertahun-tahun, sementara sebagian lainnya dapat berkembang AML yang agresif. Sekitar 20–30% kasus MDS dilaporkan mengalami transformasi menjadi AML, sehingga MDS sering dianggap sebagai kondisi pra-leukemia. Oleh karena itu, penegakan diagnosis yang akurat sejak awal sangat penting untuk menentukan strategi pemantauan dan terapi yang tepat (3).

Penegakan diagnosis MDS sering kali menjadi tantangan, terutama pada fase awal penyakit, karena gambaran morfologi sumsum tulang dapat bersifat tidak spesifik dan menyerupai kondisi non-maligna, seperti anemia defisiensi atau gangguan inflamasi kronik. Dalam konteks ini, pemeriksaan sitogenetik dan molekuler berperan penting untuk mengidentifikasi adanya kelainan klonal yang mendasari penyakit. Salah satu kelainan sitogenetik yang paling sering ditemukan dan paling bermakna secara klinis pada MDS adalah delesi pada lengan panjang kromosom 5, yang dikenal sebagai delesi 5q (4).

Delesi kromosom 5q memiliki karakteristik klinis dan biologis yang khas sehingga MDS dengan delesi 5q diakui sebagai sub tipe tersendiri dalam klasifikasi MDS modern. Pasien dengan kelainan ini umumnya menunjukkan anemia makrositik, jumlah trombosit normal atau meningkat, serta perjalanan penyakit yang relatif lebih baik dibandingkan sub tipe MDS lainnya. Yang lebih penting, keberadaan delesi 5q memiliki implikasi terapeutik yang signifikan karena berhubungan langsung dengan respons terhadap terapi target tertentu (5).

Terapi target yang dimaksud adalah lenalidomide, suatu obat imunomodulator yang merupakan turunan dari golongan thalidomide analogues. Lenalidomide telah menjadi standar terapi pada pasien MDS risiko rendah dengan delesi 5q, terutama pada pasien yang mengalami ketergantungan transfusi darah. Secara molekuler, lenalidomide bekerja dengan menargetkan protein cereblon, yang berperan dalam sistem degradasi protein intraseluler sehingga menyebabkan penekanan selektif klon sel abnormal yang membawa delesi 5q. Selain itu, lenalidomide juga

memiliki efek imunomodulator dan antiangiogenik yang mendukung pemulihan hematopoiesis normal (6,7).

Keberhasilan lenalidomide dalam meningkatkan kadar hemoglobin dan mengurangi kebutuhan transfusi darah sangat bergantung pada keberadaan delesi 5q. Pada pasien tanpa delesi 5q, respons terhadap lenalidomide dilaporkan jauh lebih rendah. Oleh karena itu, deteksi delesi kromosom 5q menjadi langkah awal yang krusial, tidak hanya untuk menegaskan diagnosis MDS secara akurat, tetapi juga untuk memastikan bahwa pasien mendapatkan terapi yang tepat sasaran. Perkembangan pendekatan kedokteran presisi, integrasi pemeriksaan sitogenetik dan molekuler menjadi bagian yang tidak terpisahkan dalam tata laksana MDS modern (8).

DASAR BIOLOGIS DELESI 5q PADA MDS

Delesi 5q melibatkan kehilangan sebagian wilayah lengan panjang kromosom 5, terutama pada daerah 5q31–5q33. Wilayah ini mengandung sejumlah gen dan mikroRNA yang berperan penting dalam regulasi hematopoiesis normal. Kehilangan satu alel (haploinsufficiency) gen-gen tersebut menyebabkan gangguan diferensiasi dan maturasi sel darah. Studi molekuler terbaru menunjukkan bahwa del(5q) sering disertai mutasi tambahan, terutama TP53, yang secara signifikan memengaruhi prognosis dan respons terapi (1).

Secara molekuler, delesi 5q menyebabkan kondisi haploinsufficiency pada sejumlah gen kunci yang berperan dalam regulasi hematopoiesis dan stabilitas sel. Kehilangan gen RPS14 mengganggu biogenesis ribosom dan mengaktifkan jalur p53-dependent stress response, yang berkontribusi terhadap terjadinya anemia. Selain itu, hilangnya CSNK1A1 memengaruhi jalur Wnt/ β -catenin, yang berperan dalam regulasi proliferasi dan kelangsungan hidup sel punca hematopoietik. MikroRNA seperti miR-145 dan miR-146a yang terletak pada wilayah 5q juga berperan dalam pengendalian diferensiasi megakariosit dan regulasi inflamasi (4,5).

Interaksi kompleks antara gangguan ribosomal, aktivasi jalur p53, dan disrupsi sinyal Wnt membentuk dasar biologis khas MDS dengan delesi 5q. Jalur-jalur molekuler ini tidak hanya menjelaskan fenotipe klinis penyakit, tetapi juga menjadi dasar penggunaan terapi target seperti lenalidomide (6).

PERAN DETEKSI: KAITAN LANGSUNG DENGAN LENALIDOMIDE

Deteksi delesi 5q tidak hanya berperan sebagai bukti klonal dalam diagnosis Sindrom Myelodysplastic, tetapi juga menjadi penentu utama dalam pemilihan terapi yang bersifat *targeted*. Identifikasi del(5q) menunjukkan adanya gangguan spesifik pada jalur molekuler yang sensitif terhadap lenalidomide, suatu agen imunomodulator yang telah menjadi standar terapi pada MDS risiko rendah dengan delesi 5q. Lenalidomide bekerja dengan menargetkan protein cereblon, yang selanjutnya menyebabkan

degradasi selektif casein kinase 1A1 (CSNK1A1), gen yang berada pada wilayah kromosom 5q (4,7).

Pada sel dengan delesi 5q, penurunan dosis gen CSNK1A1 menyebabkan sel menjadi sangat bergantung pada sisa aktivitas protein tersebut, sehingga lebih rentan terhadap efek lenalidomide. Selain itu, lenalidomide juga menekan klon patologis melalui modulasi mikro-lingkungan sumsum tulang dan efek imunomodulator sehingga mendorong pemulihan hematopoiesis normal. Dengan demikian, deteksi del(5q) berfungsi sebagai predictive biomarker terhadap respons terapi lenalidomide (6,7).

IMPLIKASI PROGNOSTIK

Deteksi del(5q) berfungsi sebagai bukti klonal yang kuat dalam diagnosis Sindrom Myelodysplastic. Pada pasien dengan sitopenia dan gambaran morfologi yang tidak khas, identifikasi del(5q) dapat memperkuat diagnosis MDS dan memungkinkan klasifikasi subtype secara tepat. Selain itu, status del(5q) berperan penting dalam stratifikasi risiko dan pemilihan terapi, terutama terkait respons terhadap lenalidomide (2,5).

Pemberian lenalidomide tanpa konfirmasi status delesi 5q berpotensi menghasilkan respons terapi yang suboptimal. Studi klinis menunjukkan bahwa pasien MDS tanpa del(5q) memiliki tingkat respons hematologis yang jauh lebih rendah terhadap lenalidomide dibandingkan pasien dengan delesi 5q terisolasi. Selain manfaat klinis yang minimal, penggunaan lenalidomide pada pasien tanpa indikasi molekuler yang tepat juga dapat meningkatkan risiko efek samping, seperti sitopenia berat, tanpa keuntungan terapeutik yang sepadan (8).

Sebaliknya, pada pasien dengan del(5q) yang terdeteksi secara akurat dan tidak disertai mutasi TP53 multi-hit, lenalidomide mampu menghasilkan respons eritroid yang tinggi, menurunkan ketergantungan transfusi, dan memperbaiki kualitas hidup. Oleh karena itu, deteksi delesi 5q bukan hanya berimplikasi terhadap prognosis penyakit, tetapi juga menentukan efektivitas terapi target yang diberikan (6,8).

PENUTUP

Delesi kromosom 5q merupakan penanda sitogenetik dan molekuler yang sangat krusial dalam Sindrom Myelodysplastic, tidak hanya untuk menegaskan diagnosis, tetapi juga untuk mengarahkan terapi yang bersifat *targeted*. Penegakan status delesi 5q secara akurat menjadi langkah fundamental untuk mengefektifkan penggunaan lenalidomide serta menghindari terapi yang tidak tepat sasaran. Dengan berkembangnya pendekatan kedokteran presisi, deteksi delesi 5q harus diposisikan sebagai bagian integral dari algoritma diagnostik dan terapeutik MDS modern.

Brigitta Josephine Bayudini

REFERENSI

1. Acha P, Mallo M, Solé F. Myelodysplastic syndromes with isolated del(5q): value of molecular alterations for diagnostic and prognostic assessment. *Cancers (Basel)*. 2022;14(22):5531.
2. Roncador M, et al. A precision medicine approach to myelodysplastic syndrome with isolated deletion 5q. *Blood*. 2024;143(6):512–24.
3. Cargo C, et al. Clinical utility of targeted next-generation sequencing to detect copy number variation in myeloid neoplasms. *Haematologica*. 2021;106(9):2423–33.
4. Kulasekararaj AG, et al. TP53 mutations in myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2023;37(2):289–301.
5. Ebert BL. Molecular dissection of the 5q deletion in myelodysplastic syndrome. *N Engl J Med*. 2020;383(6):560–71.
6. Wei S, et al. Lenalidomide selectively targets del(5q) MDS by modulating cereblon-mediated degradation pathways. *Blood*. 2021;138(17):1579–92.
7. Fenaux P, et al. Role of lenalidomide in lower-risk myelodysplastic syndromes with del(5q). *Lancet Haematol*. 2020;7(7):e524–e33.
8. Platzbecker U. Treatment of MDS without del(5q): limits of lenalidomide. *Haematologica*. 2021;106(3):625–33.

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 3/2026

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.

Penanggung Jawab

Dr. Rina Triana, M.Farm, Apt

Ketua Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm

Anggota Redaksi

Ardian Susanto, M.Farm

Matthew Justyn, S.Si., M.Farm.Klin.

Bena Zaira, S.Si., M.Farm.Klin.

Amadea Risanggita Kinanthi, S.Si., M.Farm.Klin.

Brigitta Josephine Bayudini, S.Si

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada, Tbk.

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