

Analysis of beta-amyloid in plasma as early diagnostic biomarkers of Alzheimer's disease in the elderly population

Fery Agusman Motuho Mendrofa¹, Poppy Fransisca Amelia², Fitra Adi Prayogo^{2*}

¹ Departemen Jiwa dan Komunitas, Program Studi Magister Keperawatan, Universitas Karya Husada Semarang, Indonesia

² Program Studi Ilmu Biomedis, Fakultas Ilmu Keperawatan dan Kesehatan, Universitas Karya Husada Semarang, Indonesia

*Correspondence: fitraadi@unkaha.ac.id

ABSTRACT

Background: Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia in older adults, yet early biological confirmation remains challenging in primary care. The plasma amyloid- β 42/ β 40 ratio has emerged as a minimally invasive marker of cerebral amyloid burden. **Objective:** This study evaluated the diagnostic potential of the plasma amyloid- β 42/ β 40 ratio for early AD detection in elderly primary-care patients and examined its relationship with cognitive performance. **Methods:** A case-control study was conducted among 20 elderly participants (≥ 65 years) from community health centres (Puskesmas) in Semarang, Indonesia, including 10 patients with clinically diagnosed AD and 10 age- and sex-matched cognitively healthy controls. Plasma amyloid- β 42 and amyloid- β 40 were measured using ELISA. Cognitive function was assessed using the MMSE and MoCA. Statistical analyses included independent t-tests, Pearson correlation, ROC analysis, and Firth bias-reduced logistic regression. **Results:** The plasma amyloid- β 42/ β 40 ratio was significantly lower in the AD group than in controls (0.115 ± 0.005 vs 0.138 ± 0.004 ; $p < 0.001$), as was amyloid- β 42 concentration (35.3 ± 3.1 vs 43.3 ± 2.6 pg/mL; $p < 0.001$). The ratio showed strong correlations with MMSE ($r = 0.984$, $p < 0.001$) and MoCA ($r = 0.988$, $p < 0.001$) scores. ROC analysis demonstrated complete group separation ($AUC = 1.000$) at a cut-off ≤ 0.126 , with 100% sensitivity and specificity. Each 0.01-unit decrease in the ratio was associated with increased AD odds (Firth-adjusted OR=25.79; 95% CI 1.79–372.64; $p = 0.017$). **Conclusion:** The plasma amyloid- β 42/ β 40 ratio showed strong discrimination between AD and healthy ageing and closely reflected cognitive impairment. However, the small sample size and complete separation require validation in larger, diverse cohorts before clinical implementation.

Keywords: Alzheimer's disease; amyloid- β 42/ β 40 ratio; plasma biomarker; primary care; ROC analysis

Received: 10 October 2025 | **Revised:** 15 November 2025 | **Accepted:** 20 December 2025 | **Published:** 19 February 2026

Cite this article: Mendrofa, F. A. M., Amelia, P. F., & Prayogo, F. A. (2025). Analysis of beta-amyloid in plasma as early diagnostic biomarkers of Alzheimer's disease in the elderly population. *Journal of Biomedical Sciences and Health*, 2(1), 23-31. <https://doi.org/10.34310/jbsh.v3.i1.191>

Analisis beta-amiloid dalam plasma sebagai biomarker diagnostik dini penyakit Alzheimer pada populasi lanjut usia

ABSTRAK

Latar belakang: Penyakit Alzheimer (Alzheimer's disease/AD) merupakan penyebab utama demensia pada lanjut usia, namun konfirmasi biologis dini masih sulit dilakukan pada tingkat layanan primer. Rasio amiloid- β 42/ β 40 plasma telah diusulkan sebagai biomarker minimal invasif yang dapat merefleksikan beban amiloid serebral. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi rasio amiloid- β 42/ β 40 plasma sebagai biomarker diagnostik dini AD pada pasien lanjut usia di layanan primer serta menganalisis hubungannya dengan fungsi kognitif. **Metode:** Studi kasus-kontrol ini melibatkan 20 peserta lanjut usia (≥ 65 tahun) yang direkrut dari Puskesmas di Kota Semarang, Indonesia, terdiri atas 10 pasien dengan diagnosis klinis AD dan 10 kontrol sehat dengan pencocokan usia dan jenis kelamin. Kadar amiloid- β 42 dan amiloid- β 40 plasma diukur menggunakan metode ELISA. Fungsi kognitif dinilai menggunakan Mini-Mental State Examination (MMSE) dan Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Analisis statistik meliputi uji t independen, korelasi Pearson, analisis ROC, dan regresi logistik Firth bias-reduced. **Hasil:** Rasio amiloid- β 42/ β 40 plasma lebih rendah secara signifikan pada kelompok AD dibandingkan kontrol ($0,115 \pm 0,005$ vs $0,138 \pm 0,004$; $p < 0,001$), demikian pula kadar amiloid- β 42 plasma ($35,3 \pm 3,1$ vs $43,3 \pm 2,6$ pg/mL; $p < 0,001$). Rasio tersebut berkorelasi kuat dengan skor MMSE ($r = 0,984$; $p < 0,001$) dan MoCA ($r = 0,988$; $p < 0,001$). Analisis ROC menunjukkan pemisahan sempurna antar kelompok (AUC=1,000) dengan nilai batas $\leq 0,126$, sensitivitas 100% dan spesifisitas 100%. Penurunan rasio sebesar 0,01 unit berhubungan dengan peningkatan risiko AD (OR tersesuaian Firth=25,79; 95% CI 1,79–372,64; $p = 0,017$). **Kesimpulan:** Rasio amiloid- β 42/ β 40 plasma menunjukkan kemampuan diskriminasi yang sangat baik antara AD dan penuaan sehat serta berkaitan erat dengan derajat gangguan kognitif. Namun, ukuran sampel yang kecil dan hasil pemisahan sempurna memerlukan validasi lebih lanjut pada populasi yang lebih besar dan heterogen sebelum diterapkan secara klinis.

Kata kunci: Penyakit Alzheimer; rasio amiloid- β 42/ β 40; biomarker plasma; layanan primer; analisis ROC

1. LATAR BELAKANG

Penyakit Alzheimer (AD) adalah gangguan neurodegeneratif progresif dan penyebab utama demensia pada populasi lanjut usia. Gangguan memori merupakan gejala yang paling mudah dikenali, namun yang sesungguhnya merusak kualitas hidup penderita adalah rangkaian gejala yang menyertainya: disorientasi ruang dan waktu, perubahan kepribadian, hingga ketidakmampuan mengurus diri sendiri pada tahap lanjut (Afconneri et al., 2024).

Di Indonesia, beban ini bukan proyeksi jauh di masa depan. Jurnal Kesehatan Tambusai mencatat demensia sebagai salah satu penyebab kematian yang meningkat tajam sejalan bertambahnya usia, dengan risiko yang melipat setiap lima tahun setelah usia 65 tahun (Susanti et al., 2024). Skalanya global: Organisasi Kesehatan Dunia memproyeksikan jumlah

penyandang demensia akan mencapai sekitar 78 juta orang pada tahun 2030 dan 139 juta pada tahun 2050, dengan kenaikan tercepat justru terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah tempat sistem kesehatannya paling tidak siap menanggungkannya (World Health Organization, 2021).

Masalah utamanya bukan hanya jumlah kasus, melainkan juga faktor waktu. AD berkembang di dalam otak selama bertahun-tahun, kadang belasan tahun, sebelum gejala klinis pertama muncul; rentang waktu inilah yang kini dirumuskan secara eksplisit sebagai tahap pra-klinis dalam definisi biologis AD (Jack et al., 2018). Periode laten ini semestinya menjadi peluang intervensi, bukan sekadar catatan patologis semata. Namun pada tingkat Puskesmas, diagnosis dini nyaris mustahil dilakukan dengan sarana yang tersedia: pemeriksaan cairan serebrospinal dan

neuroimaging PET-amiloid memang akurat, tetapi mahal, invasif, dan hanya tersedia di segelintir rumah sakit rujukan tersier.

Beta-amiloid ($A\beta$) telah lama dikenal sebagai komponen sentral dalam patogenesis AD. Protein ini terakumulasi di dalam maupun di luar sel saraf, membentuk plak senilis yang menjadi penanda patologis khas penyakit ini (Verdile et al., 2004), dan akumulasinya mengganggu transmisi sinaptik hingga akhirnya berkontribusi pada kemunduran kognitif (Murphy & LeVine, 2010). Nilai klinis $A\beta$ tidak hanya terletak pada perannya di jaringan otak, tetapi juga pada kenyataan bahwa sebagian proteinnya turut beredar ke sirkulasi perifer dan dapat diukur dari plasma darah. Tinjauan literatur terbaru memang menegaskan bahwa hasil pengukuran plasma $A\beta$ masih cukup bervariasi antar platform pemeriksaan, sehingga standardisasi metode dan penggunaan rasio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ (dibandingkan kadar tunggal) menjadi kunci untuk menjaga keandalan biomarker ini dalam praktik klinis (Pais et al., 2023). Di Indonesia, kelayakan teknik ELISA untuk mengukur amiloid beta plasma pada populasi klinis lokal telah didemonstrasikan pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan gangguan kognitif (Syafrita et al., 2017), yang menunjukkan bahwa infrastruktur laboratorium yang dibutuhkan bukan sesuatu yang eksotis atau di luar jangkauan fasilitas kesehatan domestik.

Bertolak dari kesenjangan tersebut, penelitian ini secara spesifik menguji rasio plasma $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ (bukan kadar $A\beta$ tunggal) sebagai biomarker diagnostik dini AD pada populasi lanjut usia, sekaligus mengevaluasi seberapa erat rasio ini berkorelasi dengan disfungsi kognitif yang terukur melalui MMSE dan MoCA. Pemilihan rasio dibandingkan kadar tunggal bukan tanpa dasar: secara mekanistik, rasio menormalkan variasi produksi $A\beta$ total antar individu sehingga lebih sensitif menangkap pergeseran proporsi $A\beta_{42}$ akibat deposisi serebral, mengikuti pendekatan yang sama seperti yang digunakan pada kohort AIBL (Fandos et al., 2017) dan pada assay presisi tinggi berbasis spektrometri massa (Schindler et al., 2019). Puskesmas, sebagai garda terdepan layanan kesehatan lanjut usia, memerlukan alat skrining yang murah dan praktis, dan biomarker plasma menawarkan

pendekatan yang realistis untuk memenuhi kebutuhan tersebut.

2. METODE

2.1 Desain penelitian

Desain penelitian menggunakan pendekatan studi kasus-kontrol observasional, pendekatan yang lazim dipakai untuk mengevaluasi kandidat biomarker penyakit Alzheimer pada tahap awal validasi (Fandos et al., 2017). Pengambilan sampel dilakukan secara consecutive sampling pada periode Mei-Desember 2024 di dua Puskesmas di Kota Semarang. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan Komite Etik Universitas Karya Husada dengan Nomor 158/KEP/UNKAHA/SLE/X/2024.

2.2 Populasi dan Sampel

Partisipan penelitian berjumlah 20 individu lanjut usia (≥ 65 tahun), terbagi rata ke dalam dua kelompok: 10 orang dengan diagnosis klinis Alzheimer yang direkrut dari dua Puskesmas lansia di Kota Semarang, dan 10 orang kontrol sehat kognitif yang disesuaikan (matched) berdasarkan usia dan jenis kelamin. Kriteria inklusi: usia ≥ 65 tahun, terdaftar dalam wilayah kerja Puskesmas, diagnosis Alzheimer oleh dokter Puskesmas untuk kelompok kasus, fungsi kognitif normal untuk kelompok kontrol, dan kondisi kesehatan umum yang stabil. Kriteria eksklusi: riwayat stroke, gangguan psikiatri berat, penggunaan antikoagulan, dan kondisi medis yang tidak stabil.

2.3 Prosedur pengumpulan data

Pengumpulan data dilakukan melalui beberapa tahapan. Pada tahap awal, tim Puskesmas melakukan skrining fungsi kognitif menggunakan Mini-Mental State Examination (MMSE) dan Montreal Cognitive Assessment (MoCA) sebagai instrumen penilaian kognitif pada lanjut usia dan gangguan kognitif (Pinto et al., 2019). Selanjutnya, sampel darah sebanyak 10 mL dikumpulkan setelah peserta menjalani puasa selama 12 jam untuk meminimalkan variasi biologis yang dapat memengaruhi pengukuran biomarker plasma. Sampel kemudian ditransportasikan ke laboratorium analisis menggunakan coldbox untuk menjaga stabilitas sampel sebelum pemeriksaan.

Analisis kadar biomarker dilakukan menggunakan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) dengan kit komersial tervalidasi, sesuai dengan pendekatan pengukuran biomarker amiloid plasma yang telah digunakan pada penelitian sebelumnya (Fandos et al., 2017; Schindler et al., 2019). Selain pemeriksaan biomarker, data demografis dan karakteristik klinis peserta juga didokumentasikan untuk mendukung analisis hubungan antara profil biomarker dan status kognitif.

2.4 Analisis Laboratorium

Kadar beta-amyloid (A β 42 dan A β 40) dalam plasma diukur menggunakan teknik enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) dengan kit komersial tervalidasi (INNOTEST β -AMYLOID(1-42), Fujirebio). Rasio A β 42/A β 40 dihitung langsung dari kedua nilai tersebut per subjek. Pemilihan platform ELISA mengacu pada bukti presisi dan reliabilitasnya dalam melacak variabilitas biomarker plasma AD antar individu (Lee et al., 2025).

2.5 Analisis Statistik

Data mentah per-subjek (20 partisipan) dianalisis menggunakan Python 3.11 (SciPy 1.x, scikit-learn, statsmodels). Tahapan analisis meliputi:

- Uji normalitas data numerik pada tiap kelompok menggunakan Shapiro-Wilk test, dan uji homogenitas varians menggunakan Levene test.
- Uji-t independen (Student) untuk membandingkan variabel numerik antar kelompok Alzheimer dan kontrol, dan uji Fisher's exact untuk membandingkan proporsi jenis kelamin.
- Korelasi Pearson antara rasio A β 42/A β 40 (juga A β 42 dan A β 40 secara terpisah) dengan skor kognitif MMSE dan MoCA.
- Analisis kurva ROC digunakan untuk menentukan nilai cut-off optimal rasio A β 42/A β 40 dalam membedakan status Alzheimer, sedangkan regresi logistik Firth (bias-reduced penalized likelihood) digunakan untuk mengestimasi odds ratio. Pendekatan Firth dipilih karena estimasi maximum likelihood konvensional tidak konvergen akibat separasi sempurna antar kelompok pada rasio ini (Firth, 1993;

Heinze & Schemper, 2002). Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik pada seluruh analisis.

3. HASIL

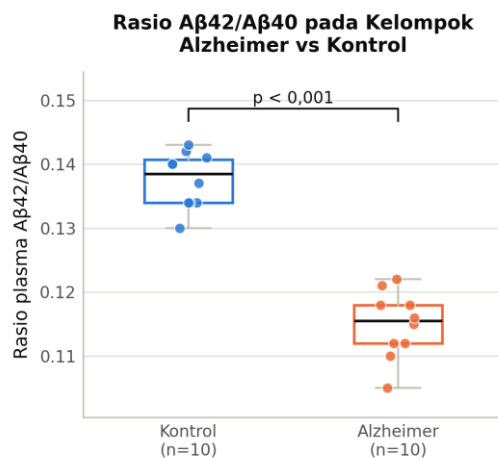
Tabel 1. Karakteristik Demografis dan Hasil Pengukuran, Kelompok Alzheimer vs Kontrol

Karakteristik	Alzheimer (n=10)	Kontrol (n=10)	p-value
Usia (tahun)*	74,7 $\pm$ 3,4	72,7 $\pm$ 3,4	0,205
Jenis Kelamin (%)			1,000†
- Laki-laki	4 (40,0%)	4 (40,0%)	
- Perempuan	6 (60,0%)	6 (60,0%)	
Skor MMSE*	21,6 $\pm$ 2,2	28,0 $\pm$ 1,2	<0,001
Skor MoCA*	18,6 $\pm$ 2,2	25,8 $\pm$ 1,5	<0,001
A β 42 (pg/mL)*	35,3 $\pm$ 3,1	43,3 $\pm$ 2,6	<0,001
A β 40 (pg/mL)*	306,7 $\pm$ 14,0	314,7 $\pm$ 10,3	0,162
Rasio A β 42/A β 40*	0,115 $\pm$ 0,005	0,138 $\pm$ 0,004	<0,001

*Uji-t independen (data numerik terdistribusi normal, Shapiro-Wilk $p > 0,05$ untuk seluruh variabel; varians homogen, Levene $p > 0,05$). †Jenis kelamin diuji dengan Fisher's exact test.

Tabel 1 memetakan karakteristik dasar dan hasil pengukuran biomarker kedua kelompok. Usia dan proporsi jenis kelamin sudah setara sejak awal ($p = 0,205$ dan $p = 1,000$), sehingga kedua faktor ini praktis tidak ikut memengaruhi perbedaan hasil yang muncul kemudian. Skor kognitif MMSE dan MoCA jelas lebih rendah pada kelompok Alzheimer, konsisten dengan diagnosis klinisnya. Temuan pada biomarker menunjukkan pola yang lebih spesifik: A β 42 dan rasio A β 42/A β 40 sama-sama lebih rendah secara signifikan pada kelompok Alzheimer, sedangkan A β 40 nyaris tidak bergeser ($p = 0,162$). Pola ini secara mekanistik masuk akal, karena penurunan

A β 42 yang tidak diimbangi penurunan A β 40 setara merupakan ciri khas deposisi A β 42 selektif di plak serebral (Gambar 1).



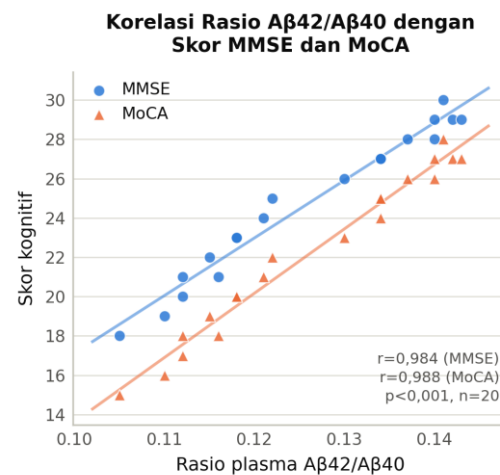
Gambar 1. Sebaran rasio plasma A β 42/A β 40 pada kelompok Alzheimer (n=10) dan kontrol (n=10). Titik menunjukkan nilai tiap subjek; kotak menunjukkan median dan kuartil (uji-t independen, p<0,001).

Tabel 2. Analisis Korelasi Pearson antara Biomarker Plasma dan Skor Kognitif (n=20)

Variabel	Koefisien Korelasi (r)	p-value
Rasio A β 42/A β 40 vs MMSE	0,984	<0,001
Rasio A β 42/A β 40 vs MoCA	0,988	<0,001
A β 42 vs MMSE	0,987	<0,001
A β 40 vs MMSE	0,720	<0,001

Tabel 2 menyajikan korelasi Pearson antara ketiga biomarker plasma dan skor kognitif. Rasio A β 42/A β 40 berkorelasi sangat kuat dengan MMSE (r=0,984) maupun MoCA (r=0,988), jauh lebih kuat dibandingkan A β 42 tunggal (r=0,987 terhadap MMSE), dan terutama dibandingkan A β 40 tunggal yang korelasinya jauh lebih lemah (r=0,720). Pola ini konsisten dengan argumen mekanistik yang dibangun sejak Pendahuluan: rasio menangkap

pergeseran proporsi A β 42 yang relevan secara patologis, sementara A β 40 sebagian besar hanya mencerminkan produksi A β total yang kurang spesifik terhadap AD (Gambar 2).



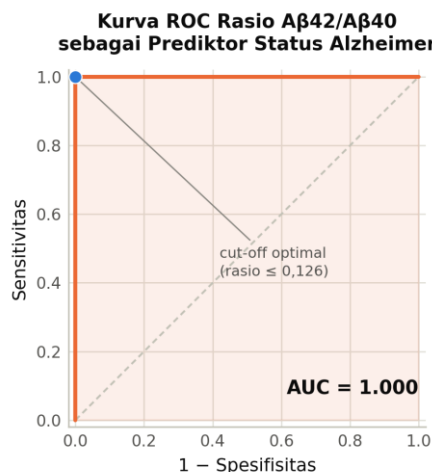
Gambar 2. Korelasi rasio plasma A β 42/A β 40 dengan skor MMSE (lingkaran biru) dan MoCA (segitiga jingga), n=20. Garis menunjukkan regresi linear per variabel kognitif (korelasi Pearson, p<0,001 untuk keduanya).

Tabel 3. Analisis ROC Rasio A β 42/A β 40 sebagai Prediktor Status Alzheimer

Parameter	Nilai
AUC	1,000*
Nilai Cut-off Optimal	$\leq 0,126$
Sensitivitas	100%
Spesifisitas	100%

Tabel 3 menampilkan hasil analisis ROC untuk rasio A β 42/A β 40. Pada kohort ini, rasio memisahkan kedua kelompok secara sempurna (AUC=1,000): nilai maksimum pada kelompok Alzheimer (0,122) masih lebih rendah daripada nilai minimum pada kelompok kontrol (0,130), sehingga titik potong berapa pun dalam rentang tersebut akan memberikan sensitivitas dan spesifisitas 100%; nilai $\leq 0,126$ dipilih karena mendekati titik potong yang dilaporkan pada studi kohort sebelumnya (Gambar 3). Hasil ini menjanjikan, namun diskriminasi sesempurna itu jarang sekali terjadi pada biomarker

biologis, bahkan pada studi dengan kontrol kualitas yang sangat ketat; interpretasinya dibahas lebih lanjut pada bagian Pembahasan.



Gambar 3. Kurva ROC rasio plasma A β 42/A β 40 sebagai prediktor status Alzheimer (AUC=1,000). Garis putus-putus menunjukkan performa acak (AUC=0,5); titik biru menandai cut-off optimal $\leq 0,126$.

Tabel 4. Regresi Logistik Firth (Bias-Reduced): Rasio A β 42/A β 40 sebagai Prediktor Status Alzheimer

Prediktor	OR	95% CI	p-value
Rasio A β 42/A β 40 (per penurunan 0,01 unit)	25,79	1,79-372,64	0,017

4. PEMBAHASAN

4.1 Rasio A β 42/A β 40 sebagai Penanda Deposisi Amiloid

Rasio A β 42/A β 40 plasma lebih rendah pada kelompok Alzheimer dibandingkan kontrol, sementara A β 40 tunggal tidak berbeda bermakna. Pola pemisahan ini, yaitu A β 42 menurun sementara A β 40 relatif stabil, sejalan dengan mekanisme yang sudah mapan dalam literatur: deposisi preferensial A β 42 di plak serebral menyisakan lebih sedikit A β 42 yang lolos ke sirkulasi perifer, sedangkan A β 40 (yang lebih larut dan kurang rentan mengendap) relatif tidak terpengaruh, sehingga rasio keduanya menjadi penanda yang lebih sensitif dibandingkan kadar tunggal mana pun (Fandos et al., 2017; Schindler et al., 2019).

Temuan kami secara arah konsisten dengan kohort AIBL dan dengan assay presisi tinggi berbasis spektrometri massa milik Schindler dkk., meskipun magnitudo pemisahan pada penelitian kami jauh lebih tajam. Perbedaan magnitudo ini perlu dibaca secara hati-hati dan tidak dimaknai berlebihan (lihat 4.3).

4.2 Korelasi dengan Fungsi Kognitif

Korelasi rasio A β 42/A β 40 dengan MMSE ($r=0,984$) dan MoCA ($r=0,988$) jauh melampaui apa yang biasa dilaporkan pada studi biomarker plasma-kognisi berskala lebih besar, yang umumnya berada di kisaran $r=0,3-0,6$ (Mattsson-Carlgrén et al., 2024). Hal ini tidak berarti bahwa arah hubungan biologisnya keliru, karena literatur memang konsisten menunjukkan bahwa pergeseran biomarker plasma (baik A β maupun p-tau181) berkaitan dengan derajat gangguan kognitif dan bahkan dapat mendahului penurunan kognitif yang tampak secara klinis (Janelidze et al., 2020). Akan tetapi, kekuatan korelasi sebesar ini pada $n=20$ kemungkinan besar turut dibesarkan oleh desain kasus-kontrol yang membandingkan dua kelompok ekstrem (AD bergejala jelas versus kontrol kognitif sehat), bukan spektrum kontinu yang lebih representatif terhadap populasi klinis riil. Tinjauan pustaka terkini tentang biomarker plasma AD juga menekankan bahwa temuan pada kohort kasus-kontrol kecil semacam ini baru dapat disebut prediktif secara klinis setelah direplikasi pada desain longitudinal yang mengikuti individu sejak sebelum bergejala (Pais et al., 2023).

4.3 Interpretasi Diskriminasi Sempurna (AUC=1,000)

Nilai AUC=1,000 pada $n=20$ secara statistik memang valid, karena rentang nilai kedua kelompok tidak tumpang tindih sama sekali. Akan tetapi, diskriminasi sesempurna itu jarang ditemukan pada biomarker biologis dalam kohort berukuran wajar. Sebagai pembanding, assay presisi tinggi milik Schindler dkk. pada kohort yang jauh lebih besar dan heterogen melaporkan AUC=0,88 terhadap status amiloid-PET (Schindler et al., 2019), sedangkan studi metode UPLC-MS/MS yang lebih baru pada kohort klinis kecil melaporkan AUC=0,799 (Zhang et al., 2024). Perbandingan ini menunjukkan bahwa AUC=1,000 pada penelitian kami lebih mencerminkan homogenitas sampel dan

kontras kelompok yang tajam (AD bergejala jelas versus kontrol sehat yang benar-benar sehat), bukan bukti bahwa rasio A β 42/A β 40 secara inheren lebih unggul dibandingkan assay-assay yang telah divalidasi secara luas tersebut. Angka ini dilaporkan apa adanya, tanpa dihaluskan, karena nilai p dan AUC yang terlalu sempurna semestinya mendorong kehati-hatian dalam interpretasi, bukan penilaian yang berlebihan.

4.4 Regresi Logistik dan Keterbatasan Metodologis

Konsekuensi langsung dari pemisahan sempurna ini adalah regresi logistik konvensional tidak dapat digunakan: estimator maximum likelihood tidak konvergen karena tidak ada titik data yang salah klasifikasi untuk 'menghukum' koefisiennya. Kami mengatasi ini dengan regresi logistik Firth, pendekatan bias-reduced yang secara khusus dirancang untuk situasi separasi lengkap maupun kuasi-lengkap pada sampel kecil (Firth, 1993; Heinze & Schemper, 2002). Odds ratio yang dihasilkan (25,79 per penurunan 0,01 unit rasio) tetap harus dibaca dengan interval kepercayaan yang sangat lebar (1,79-372,64) sebagai peringatan built-in bahwa titik estimasi tersebut jauh lebih tidak pasti daripada angka tunggalnya menyiratkan. Sensitivitas dan spesifisitas 100% pada cut-off $\leq 0,126$ adalah temuan yang harus divalidasi ulang pada kohort independen sebelum nilai itu direkomendasikan sebagai ambang batas klinis di layanan primer.

Di luar isu separasi sempurna, penelitian ini memiliki keterbatasan yang lebih konvensional. Ukuran sampel yang kecil ($n=20$) membatasi generalisasi dan membuat estimasi rentan terhadap pergeseran besar apabila satu atau dua subjek saja diganti. Desain penelitian bersifat cross-sectional, sehingga tidak dapat menjawab apakah rasio A β 42/A β 40 benar-benar mampu memprediksi konversi menjadi AD pada individu yang saat pemeriksaan masih berstatus kognitif normal; pertanyaan ini jauh lebih relevan secara klinis dibandingkan sekadar membedakan AD bergejala dari kontrol sehat. Kelompok kontrol dan kasus pada penelitian ini juga merupakan dua kelompok dengan kontras yang tajam. Kohort mendatang idealnya menyertakan kelompok antara, seperti mild cognitive impairment, agar kurva ROC yang dihasilkan

lebih mencerminkan kondisi diagnostik yang sesungguhnya dihadapi klinisi di lapangan.

5. KESIMPULAN

Pada kohort kasus-kontrol kecil ini, rasio plasma A β 42/A β 40 memisahkan kelompok Alzheimer dari kontrol sehat secara hampir sempurna dan berkorelasi kuat dengan derajat gangguan kognitif, jauh melampaui performa A β 40 tunggal maupun apa yang lazim dilaporkan pada kohort biomarker plasma berskala lebih besar. Temuan ini mendukung kelayakan rasio A β 42/A β 40 sebagai kandidat alat skrining yang murah dan non-invasif untuk layanan primer, terutama di fasilitas seperti Puskesmas yang tidak memiliki akses ke pemeriksaan CSF atau neuroimaging PET-amiloid. Namun, diskriminasi yang nyaris sempurna ($AUC=1,000$) pada sampel sekecil ini merupakan sinyal metodologis yang harus ditafsirkan dengan hati-hati, bukan dirayakan sebagai bukti akurasi absolut: hasil ini perlu direplikasi pada kohort yang jauh lebih besar dan heterogen, idealnya dengan menyertakan kelompok gangguan kognitif ringan dan desain longitudinal, sebelum titik potong diagnostiknya dapat direkomendasikan untuk digunakan dalam praktik klinis sehari-hari.

DAFTAR PUSTAKA

- Afconneri, Y., Herawati, N., & Deswita, D. (2024). Faktor-faktor yang mempengaruhi risiko demensia pada lansia. *Jurnal Keperawatan Jiwa*, 12(1), 177–186. <https://doi.org/10.26714/jkj.12.1.2024.177-186>
- Fandos, N., Pérez-Grijalba, V., Pesini, P., Olmos, S., Bossa, M., Villemagne, V. L., Doecke, J., Fowler, C., Masters, C. L., Sarasa, M., & the AIBL Research Group. (2017). Plasma amyloid β 42/40 ratios as biomarkers for amyloid β cerebral deposition in cognitively normal individuals. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 8, 179–187. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.07.004>
- Firth, D. (1993). Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika*, 80(1),

- 27–38.
<https://doi.org/10.1093/biomet/80.1.27>
- Heinze, G., & Schemper, M. (2002). A solution to the problem of separation in logistic regression. *Statistics in Medicine*, 21(16), 2409–2419.
<https://doi.org/10.1002/sim.1047>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., & Sperling, R. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535–562.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Janelidze, S., Mattsson, N., Palmqvist, S., Smith, R., Beach, T. G., Serrano, G. E., Chai, X., Proctor, N. K., Eichenlaub, U., Zetterberg, H., Blennow, K., Reiman, E. M., Stomrud, E., Dage, J. L., & Hansson, O. (2020). Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia. *Nature Medicine*, 26(3), 379–386.
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0755-1>
- Lee, E. H., Kang, S. H., Shin, D., Kim, Y. J., Gonzalez-Ortiz, F., Zetterberg, H., Blennow, K., Ashton, N. J., Cheon, B. K., Yoo, H., Ham, H., Yun, J., Kim, J. P., Kim, H. J., Na, D. L., Jang, H., Seo, S. W., & the K-ROAD study group. (2025). Plasma Alzheimer's disease biomarker variability: Amyloid-independent and amyloid-dependent factors. *Alzheimer's & Dementia*, 21(1), e14368.
<https://doi.org/10.1002/alz.14368>
- Mattsson-Carlsson, N., Collij, L. E., Stomrud, E., Pichet Binette, A., Ossenkoppele, R., Smith, R., Karlsson, L., Lantero-Rodriguez, J., Snellman, A., Strandberg, O., Palmqvist, S., Ashton, N. J., Blennow, K., Janelidze, S., & Hansson, O. (2024). Plasma biomarker strategy for selecting patients with Alzheimer disease for anti-amyloid immunotherapies. *JAMA Neurology*, 81(1), 69–78.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.4596>
- Murphy, M. P., & LeVine, H. (2010). Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(1), 311–323.
<https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1221>
- Pais, M. V., Forlenza, O. V., & Diniz, B. S. (2023). Plasma biomarkers of Alzheimer's disease: A review of available assays, recent developments, and implications for clinical practice. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 7, 355–380.
<https://doi.org/10.3233/ADR-230029>
- Pinto, T. C. C., Machado, L., Bulgacov, T. M., Rodrigues-Júnior, A. L., Costa, M. L. G., Ximenes, R. C. C., & Sougey, E. B. (2019). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD) in the elderly? *International Psychogeriatrics*, 31(4), 491–504.
<https://doi.org/10.1017/S1041610218001370>
- Schindler, S. E., Bollinger, J. G., Ovod, V., Mawuenyega, K. G., Li, Y., Gordon, B. A., Holtzman, D. M., Morris, J. C., Benzinger, T. L. S., Xiong, C., Fagan, A. M., & Bateman, R. J. (2019). High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*, 93(17), e1647–e1659.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008081>
- Susanti, N., Siregar, N. H., Ramadhani, N., & Sihite, R. N. (2024). Alzheimer dan demensia. *Jurnal Kesehatan Tambusai*, 5(2), 5736–5743.
<https://doi.org/10.31004/jkt.v5i2.28471>
- Syafrita, Y., Amir, D., Decroli, E., & Susanti, R. (2017). Analisis kadar amiloid beta plasma dengan gangguan kognitif pada diabetes melitus tipe 2. *Neurona*, 35(1),

24–29.

<https://doi.org/10.52386/neurona.v35i1.38>

38

Verdile, G., Fuller, S., Atwood, C. S., Laws, S. M., Gandy, S. E., & Martins, R. N. (2004). The role of beta amyloid in Alzheimer's disease: still a cause of everything or the only one who got caught? *Pharmacological Research*, 50, 397–409.

<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2003.12.028>

28

World Health Organization. (2021). Global status report on the public health response to dementia. World Health Organization.

<https://iris.who.int/handle/10665/344701>

1

Zhang, Q., Bai, K., Jin, X., Zhan, M., Han, L., Zhuang, J., & Huang, X. (2024). An optimized UPLC-MS/MS method for human plasma amyloid- β 42 and 40 measurement and application in Alzheimer's disease diagnosis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 250, 116396. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116396>

96