

POTENSI PEMANFAATAN SERUM MIR 122-5P SEBAGAI BIOMARKER DALAM DETEKSI DINI INFARK MIOKARD AKUT PADA PASIEN LANJUT USIA

Muhammad Abi Ghoffari Siregar¹, Vito Rayhansyah², Fariz Hidayat³

¹Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

²Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

Korespondensi:

Muhammad Abi Ghoffari
Siregar

Email Korespondensi:

abisiregaar@gmail.com

Riwayat Artikel

Diterima: 17-03-2022

Selesai revisi: 10-01-2023

DOI :

10.53366/jimki.v10i2.529

ABSTRAK

Pendahuluan: Infark miokard akut adalah manifestasi pertama dari CAD yang merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia. Meningkatnya insidensi penyakit ini sering dikaitkan dengan bertambahnya usia dimana lansia paling banyak terkena penyakit ini. Meskipun terdapat beberapa biomarker seperti troponin I dan T dalam mendeteksi risiko berkembangnya IMA, telah ditemukan bahwa populasi di atas 70 tahun mengalami peningkatan kadar troponin I dan peningkatan kadar troponin T pada kasus non-IMA. Oleh karena itu, diperlukan biomarker khusus yang dapat mendeteksi IMA secara spesifik. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas kemungkinan penggunaan serum miR-122-5p sebagai biomarker spesifik dalam mendeteksi IMA pada populasi lanjut usia.

Metode: Pencarian literatur dilakukan berdasarkan pencarian jurnal yang berkaitan dengan topik seperti, PubMed, Science Direct, dan Google Scholar.

Pembahasan: Berdasarkan penelitian literatur yang telah peneliti lakukan dan topik yang kami bahas, peneliti memperoleh hasil sebagai berikut. Patogenesis IMA, mekanisme yang mendasari miR-122-5p dalam kaitannya dengan IMA, spesifisitas miR-122-5p untuk IMA, dan perbandingan miR-122-5p dengan biomarker IMA lainnya.

Simpulan: Dari patogenesis IMA, peneliti telah memperoleh dasar penyakit, mekanisme yang mendasari menjelaskan hubungan potensial dengan IMA dan deteksi, melalui spesifisitas peneliti dapat melihat

bagaimana hal itu dapat efektif sebagai biomarker, dan perbandingan dapat mengungkapkan potensinya. dan bagaimana perbandingannya dengan biomarker lain.

Kata Kunci: *Acute Myocardial Infarction, Biomarker, Elderly, microRNA, Screening*

ABSTRACT

Background: *Acute myocardial infarction is the first manifestation of CAD which is the leading cause of death worldwide. The increasing incidence is often associated with increasing age where elderly are mostly affected with this disease. Although there are several biomarkers such as troponin I and T in detecting the risk of developing AMI, it has been found that populations over 70 years have elevated troponin I levels and increased troponin T levels in non-AMI cases. Because of that, a specific biomarker that can specifically detect AMI is needed. This literature review is aimed to discuss the possibility by using miR-122-5p serum for a specific biomarker in detecting AMI in elderly population.*

Methods: *The literature search was conducted based on journal searching related to the topic such as, PubMed, Science Direct, and Google Scholar.*

Discussion: *Based on the literature research the researcher have done and our topic, the researcher have obtained the results as follows. Pathogenesis of AMI, the underlying mechanism of miR-122-5p in association with AMI, the specificity of miR-122-5p for AMI, and the comparison of miR-122-5p with other AMI biomarkers.*

Conclusion: *From the pathogenesis of AMI, researcher have obtained the basis of the disease, the underlying mechanism explains the potential relation to AMI and the detection, through the specificity researcher can see how it may be effective as a biomarker, and the comparison may reveal it's potential and how it compares to other biomarkers.*

Keywords: *Acute Myocardial Infarction, Biomarker, Elderly, microRNA, Screening*

1. PENDAHULUAN

Penyakit arteri koroner atau *coronary artery disease* (CAD) merupakan salah satu penyakit yang mengancam kesehatan dan kualitas hidup manusia dan merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia. Infark miokard akut atau *acute myocardial infarction* (AMI) sering merupakan manifestasi pertama dari CAD. Insidensi AMI meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Smilowitz et al., insidensi AMI pada populasi usia >60 tahun adalah 56% dari tahun 2007-2014.^[1]

Pasien usia lanjut dengan AMI cenderung memiliki lebih banyak komorbiditas, fatalitas kasus dan risiko mortalitas yang lebih tinggi apabila tidak segera diberikan tatalaksana yang tepat.^[2] Tingginya insiden dan kematian kasus AMI sebagian besar disebabkan diagnosis yang lama dan kurangnya penanda yang sensitif dan spesifik untuk AMI. Oleh karena itu, diagnosis dini setelah onset terjadinya gejala sangat penting guna tatalaksana selanjutnya.^[3]

Penanda spektrum biomarker seperti creatine kinase-MB (CK-MB)

dan troponin jantung (cTn) telah banyak digunakan dalam diagnosis AMI khususnya pada pasien usia lanjut dengan sensitivitas yang cukup baik. Pemeriksaan kadar troponin jantung telah digunakan secara luas sebagai standar baku emas dalam diagnosis AMI.^[4] Namun, terdapat penelitian yang menyatakan bahwa kadar troponin jantung dapat meningkat pada populasi usia lanjut yang sehat.^[5]

Penelitian yang dilakukan oleh *Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors* (PIVAS) menyatakan bahwa 21,8% populasi usia >70 tahun tanpa penyakit jantung memiliki peningkatan kadar Troponin I (cTnI).^[6] Peningkatan kadar Troponin T (cTnT) juga ditemukan pada kasus non-AMI, seperti mioperikarditis, gagal jantung, emboli paru, dan gagal ginjal kronik.^[7] Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan biomarker lainnya yang lebih sensitif terhadap AMI guna menghindari hasil positif palsu pada peningkatan cTn.

MicroRNAs (miRNAs) merupakan RNA endogen kecil *non-coding* yang memiliki peran penting pada beberapa proses fisiologi dan patologis.^[7] MicroRNAs dilepaskan ke dalam cairan biologis termasuk darah, dari sel yang mati, seperti kardiomyosit yang nekrosis setelah AMI atau secara aktif disekresikan dari sel yang masih hidup di bawah rangsangan.^[3] miR-155 diekspresikan dalam sel B, sel T, dan sel endotel untuk berpartisipasi dalam proliferasi sel, diferensiasi, dan apoptosis. Kadar miR-155 meningkat pada pasien dengan penyakit jantung koroner dan inhibisi terhadap miR-155 mempunyai efek protektif terhadap lipopolisakarida yang menginduksi

disfungsi jantung dan apoptosis pada model tikus.^[7] Pada tinjauan literatur ini akan membahas potensi penggunaan serum miR-155-5p sebagai modalitas diagnosis pada AMI di populasi lanjut usia.

2. METODE

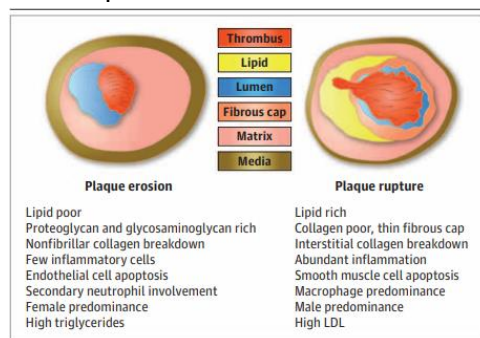
Tinjauan pustaka ini dibuat dengan cara mencari, menganalisis, dan mensitasi jurnal menggunakan *search engine* seperti Google Scholar, PubMed, dan Sciencedirect. Kata kunci yang digunakan meliputi infark miokard akut, miRNA, biomarker, deteksi, dan lanjut usia. Dari hasil pencarian, didapatkan 16 jurnal sebagai referensi dalam tinjauan pustaka ini.

3. PEMBAHASAN

Patofisiologi Infark Miokard Akut

Infark miokard akut terjadi akibat nekrosis otot miokardium yang disebabkan oleh deposit lemak, kolesterol dan zat lain di pembuluh darah yang berakhir menjadi aterotrombosis.^[8] Penyebab yang sering terjadi adalah erosi plak superfisial yang terlihat dari peningkatan frekuensi, biasa terjadi setelah trombosis coroner (gambar 1). Tidak hanya itu, penyebab lainnya adalah ruptur plak yang terjadi akibat akumulasi kolesterol dan beberapa sebab lainnya.^[1]

Ketika ruptur plak terjadi, lesi ini memiliki matriks ekstraseluler yang banyak, seperti glikosaminoglikan dan proteoglikan. Erosi plak juga memiliki sel inflamasi yang melimpah, lapisan fibrosa yang tipis atau inti lipid yang besar.



Gambar 1. *Plaque rupture*^[1]

Disrupsi plak (erosi atau ruptur) mengeluarkan kolagen subendotel untuk mengaktivasi kaskade pembekuan dan platelet sehingga terjadinya trombus di dalam sirkulasi pembuluh darah. Untuk mengetahui apakah seseorang terdeteksi STEMI atau NSTEMI, maka biomarker bekerja untuk membedakan diantara keduanya.^[9] Berikut merupakan klasifikasi dari infark miokard akut:

Tabel 1. Klasifikasi Infark Miokard Akut

Tipe	Klasifikasi baru untuk infark miokard akut
Tipe 1	Infark Miokard Akut (IMA) spontan berhubungan dengan iskemia sekunder akibat kejadian koroner primer seperti ruptur plak, erosi, atau diseksi
Tipe 2	IMA sekunder akibat iskemia akibat peningkatan kebutuhan atau penurunan suplai oksigen, misalnya spasma arteri koroner, anemia, sepsis pada pasien dengan penyakit arteri koroner, aritmia, hipotensi, dan hipertensi

Tipe 3	Kematian jantung mendadak yang tidak terduga, termasuk henti jantung, seringkali dengan gejala yang mengarah ke iskemia miokard, disertai dengan kemungkinan elevasi segmen ST baru, blok cabang berkas kiri baru, atau bukti trombus baru di arteri koroner dengan angiografi dan/atau pada otopsi, tetapi kematian yang terjadi sebelum sampel darah dapat diperoleh atau pada saat sebelum munculnya biomarker jantung dalam darah.
Tipe 4	(4a) IMA terkait dengan intervensi koroner perkutan. 4b) IMA terkait dengan trombosis stent seperti yang didokumentasikan oleh angiografi atau pada otopsi
Tipe 5	Infark miokard terkait dengan pencangkokan bypass arteri koroner

Mekanisme miR-122-5p yang terdeteksi dengan reseptor infark miokard akut

Beberapa penelitian memberikan pernyataan mengenai fungsi normal miR-122-5p dan organ yang memiliki biomarker ini yang paling banyak di tubuh serta bagaimana mekanisme kerjanya memiliki dampak dalam pendeteksian dini infark miokard akut. Dalam keadaan normal, miR-122-5p dapat ditemukan di dalam serum darah, tetapi akan paling dominan ditemukan pada hati sehingga

termasuk ke dalam kelompok miRNA hati. Biomarker miR-122-5p mempunyai beberapa peran, salah satunya dan merupakan peran utamanya adalah pada metabolisme lemak dan sintesis kolesterol. Hal ini dikuatkan dengan ditemukannya peningkatan miR-122-5p pada hewan yang mengalami dislipidemia.^[10] Selain lemak dan kolesterol, miR-122-5p juga berperan dalam regulasi lipoprotein.^[11] Peran utama miR-122-5p dapat disimpulkan sebagai regulator lipid.^[12] miR-122-5p walaupun merupakan termasuk dalam kelompok mikro RNA hati, berdasarkan beberapa penelitian ditemukan bahwa biomarker ini kemungkinan dapat berperan dalam progresivitas dan prognosis infark miokard, baik secara tidak langsung dalam peran regulasi lipid atau berdampak secara langsung kepada jantung. Biomarker miR-122-5p dapat menjadi sebuah gambaran terhadap keadaan profil metabolik di tubuh dan mendeteksi apakah adanya prekursor dalam pembentukan aterosklerosis. Hal ini dikuatkan dengan ditemukannya bahwa miR-122-5p akan meningkat baik pada kasus angina stabil maupun tidak stabil, sehingga terdapat kemungkinan bahwa peran miR-122-5p adalah pada pembentukan aterosklerosis. Hal lain yang mendukung pernyataan ini adalah karena miR-122-5p juga akan meningkat pada kelainan hati tertentu, seperti diabetes tipe 2 dan sindrom metabolik, di mana hal terkait juga merupakan sebuah faktor risiko terhadap pembentukan aterosklerosis.^[13] Peran miR-122-5p pada aterosklerosis juga dapat berlangsung secara presipitasi dan bekerja secara langsung pada progresivitas infark miokard akut.

miR-122-5p kemungkinan mempunyai beberapa dampak pada jantung, satu literatur mengatakan bahwa miR-122-5p telah dikonfirmasi berpotensi berperan sebagai regulator pada sarcoplasmic reticulum ATPase-2 yang mempunyai peran yang signifikan pada kontraktilitas otot jantung. Tidak hanya itu, miR-122-5p mempunyai peran proapoptosis pada miosit.^[14] Penelitian lain mengungkapkan bahwa miR-122-5p kemungkinan dilepaskan oleh sel-sel endotel yang mengalami ruptur serta dari jaringan plak itu sendiri dan mencerminkan secara langsung keadaan aterosklerosis.^[12]

Berbagai mekanisme dapat berperan dalam mendeteksi infark miokard melalui serum miR-122-5p yang meningkat, salah satunya saat pasien mengalami syok kardiogenik dan akan meningkat saat infark miokard. Penelitian lain juga menyatakan bahwa miR-122-5p di dalam sirkulasi yang meningkat menandakan dan berhubungan dengan perburukan prognosis pasien infark miokard dan mempunyai risiko lebih tinggi untuk penyakit koroner lebih lanjut.^[10] Dalam penilaian jenis mikro RNA, miR-122-5p mempunyai kekuatan penilaian prognosis yang lebih baik dan dapat menentukan progresivitas IMA melalui kadar yang meningkat. Kadar serum miR-122-5p sebelum dan sesudah pemasangan PCI juga dinilai dan ditemukan penurunan kadar serum yang seperti normal kembali. Ditemukan juga pasien yang meninggal dan sedang menderita infark miokard saat itu mempunyai kadar miR-122-5p yang tinggi di serum. Beberapa hal pendukung lainnya yang dapat menjadi *point of interest* dalam penggunaan miR-122-5p sebagai

biomarker adalah mempunyai stabilitas lebih tinggi daripada marker bersifat protein di dalam peredaran darah, dan bisa dideteksi pada berbagai bentuk sediaan *whole blood*, plasma, dan serum dengan metode pendeteksian yang cukup mudah melalui RT-PCR secara kuantitatif dan juga akan melihat gambaran fungsi jantung secara umum.^[14] Oleh sebab itu, miR-122-5p dijadikan sebagai biomarker potensial untuk mendeteksi IMA.

Spesifisitas miR-122-5p terhadap infark miokard akut

Banyak yang membandingkan miRNA dengan beberapa biomarker lainnya didapatkan beberapa variasi yang berbeda. Perbandingan yang dilakukan tidak hanya sebatas dengan biomarker selain miRNA.^[14]

Dengan hadirnya beberapa miRNA yang bersirkulasi sebagai biomarker diagnostik dalam mendeteksi infark miokard akut semakin besar.^[14]

Dalam sebuah penelitian terkait, ekspresi miRNA dianalisis menggunakan metode ANOVA dan analisis korelasi yang digunakan adalah koefisien korelasi Pearson. Kurva karakteristik operasi atau disebut *Receiver operating characteristic* (ROC) dapat membedakan pasien infark miokard akut dari sampel yang sehat dan menilai akurasi beberapa miRNA.^[14]

Tabel 2. Perbandingan Spesifisitas Biomarker miRNA untuk AMI^[14]

Parameter	Biomarker	AUC	Referensi
Receiver Operating Characteristic (ROC)	miR-19b-3p	0.667	[14]
	miR-22-5p	0.975	[14]
	miR-122-5p	0.626	[14]
	miR-134-5p	0.702	[14]
	miR-186-5p	0.692	[14]
	miR-375	0.510	[14]

Dengan melihat perbandingan yang ada di antara keenam miRNA terdapat hasil yang berbeda dari yang diduga. Setelah dianalisis sebagai potensi sampel biomarker diagnostik infark miokard akut. Hasil yang didapatkan adalah tingkat ekspresi miR-22-5p turun drastis regulasinya dalam plasma menjadi 0.17, sedangkan miR-122-5p diregulasi signifikan menjadi 1.8. Selain itu, ekspresi kedua miRNA ini tidak berubah pada orang yang sehat dibandingkan dengan pasien penyakit tulang belakang menunjukkan biomarker ini khusus pada jantung.^[14]

Perbandingan antara miR-122-5p dengan biomarker lainnya

Dalam beberapa penelitian, ditemukan bahwa miR-122-5p merupakan potensi biomarker baru dalam mendeteksi infark miokard akut. Korelasi antara miRNAs, troponin, dan myoglobin menunjukkan hasil yang positif. Peneliti ingin membandingkan

tingkat spesifisitas dan sensitivitas miR-122-5p dan biomarker lainnya yang sudah dikombinasikan dengan troponin I. Dalam hal ini, tujuan dari hasil yang kita dapatkan dari *Area Under the Curve* atau sering disebut AUC adalah untuk mengetahui seberapa efektif biomarker tersebut bekerja untuk mendiagnosis infark miokard akut.^[15,16]

Tabel 3. Perbandingan miR-122-5p dengan Biomarker MI lainnya^[15,16]

No.	Biomarker	Spesifisitas dan Sensitivitas (AUC)	Referensi
1.	miR-122-5p	0.85	[16]
2.	miR-19b	0.81	[15]
3.	miR-223	0.76	[15]
4.	miR-483-5p	0.78	[15]
5.	Troponin	0.69	[15]
6.	Myoglobin	0.76	[15]

4. KESIMPULAN

Penyakit infark miokard akut merupakan penyakit yang sering diderita oleh orang lanjut usia. Walaupun biomarker seperti troponin I dan T bermanfaat sebagai deteksi dini, namun ditemukan bahwa terdapat kenaikan troponin I pada orang diatas 70 tahun dan kenaikan troponin T pun dapat ditemukan pada kasus selain AMI sehingga dibutuhkan biomarker yang lebih spesifik untuk mendeteksi AMI, yaitu serum miR 122-5p yang memiliki spesifitas dan sensitivitas yang lebih baik dibanding dengan biomarker lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E. *Updates on acute coronary syndrome: A review.* JAMA Cardiol 2016;1(6):718–30.
2. Kanuri SH, Kreutz RP. *Micro RNA sequencing for myocardial infarction screening* [Internet]. Elsevier Inc.; 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-819178-1.00018-6>
3. Zhang B, Li B, Qin F, Bai F, Sun C, Liu Q. *Expression of serum microRNA-155 and its clinical importance in patients with heart failure after myocardial infarction.* J Int Med Res 2019;47(12):6294–302.
4. Tilea I, Varga A, Serban RC. *Past, present, and future of blood biomarkers for the diagnosis of acute myocardial infarction—promises and challenges.* Diagnostics 2021;11(5):1–19.
5. Rains MG, Laney CA, Bailey AL, Campbell CL. *Biomarkers of acute myocardial infarction in the elderly: Troponin and beyond.* Clin Interv Aging 2014;9:1081–90.
6. Eggers KM, Lind L, Ahlström H, Bjerner T, Ebeling Barbier C, Larsson A, et al. *Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects.* Eur Heart J 2008;29(18):2252–8.
7. Wang B, Li Y, Hao X, Yang J, Han X, Li H, et al. *Comparison of the Clinical Value of miRNAs and Conventional Biomarkers in AMI: A Systematic Review.* Front Genet 2021;12(June):1–12.
8. Anderson JL M DA. *ACUTE MIOCARDIO The New Englad Journal.* N Engl J Med 2017;21(367):2053–64.
9. Makki N, Brennan TM, Girotra S. *Acute coronary syndrome.* J Intensive Care Med

2015;30(4):186–200.

10. Cortez-Dias N, Costa MC, Carrilho-Ferreira P, Silva D, Jorge C, Calisto C, et al. *Circulating miR-122-5p/miR-133B ratio is a specific early prognostic biomarker in acute myocardial infarction.* *Circ J* 2016;80(10):2183–91.
11. Badacz R, Kleczy P, Jacek L, Krzysztof Z, Jacek G, Przewłocki T, et al. *Expression of miR-1-3p, miR-16-5p and miR-122-5p as Possible Risk Factors of Secondary Cardiovascular Events.* *Biomedicines* 2021;1–12.
12. Dayan N, Schlosser K, Stewart DJ, Okano M, Grand'Maison S, Pilote L. *Decreased Circulating Levels of the Lipid-Regulating Mir-122 Are Associated With Prior Preeclampsia in Women With Premature Acute Coronary Syndrome.* *Can J Cardiol* [Internet] 2016;32(10):S109. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.07.158>
13. Singh S, de Ronde MWJ, Kok MGM, Beijl MA, De Winter RJ, van der Wal AC, et al. *MIR-223-3p and miR-122-5p as circulating biomarkers for plaque instability.* *Open Hear* 2020;7(1):e001223.
14. Wang Y, Chang W, Zhang Y, Zhang L, Ding H, Qi H, et al. *Circulating miR-22-5p and miR-122-5p are promising novel biomarkers for diagnosis of acute myocardial infarction.* *J Cell Physiol* 2019;234(4):4778–86.
15. Li L, Li S, Wu M, Chi C, Hu D, Cui Y, et al. *Early diagnostic value of circulating microRNAs in patients with suspected acute myocardial infarction.* *J Cell Physiol* 2019;234(8):13649–58.
16. Yi J, An Y. *Circulating miR-379 as a potential novel biomarker for diagnosis of acute myocardial infarction.* *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(2):540–6.