

POTENSI *CIRCULATING* MICRORNA SEBAGAI NOVEL BIOMARKER NON-INVASIF UNTUK DIAGNOSIS DAN PROGNOSIS PENDERITA *MILD TRAUMATIC BRAIN INJURY*: A SYSTEMATIC REVIEW

Liani Elisabeth Enggy¹, Revina Raissa Gunawan², Moh Anfasa Giffari M³

^{1,2,3} Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Abstract

Traumatic Brain Injury (TBI) is still one of the global public health problems due to the high rate of morbidity and mortality it causes. Currently, the Glasgow Coma Scale (GCS), CT-scan is used as the main reference in detecting TBI, but this diagnostic tool is less accurate and has not been able to detect levels of mild TBI or mild-TBI (mTBI). It is known that 80% of TBI incidents are mTBI cases that can cause long-term disabilities if not handled quickly and appropriately, so we need a new biomarker that can identify mTBI to distinguish it from healthy people. Circulating miRNA is a type of small non-coding RNA that is secreted from the tissue to the extracellular space that circulates in the body. Trauma to TBI patients can alter the expression and regulation of some specific circulating miRNAs, so miRNA has the potential to be a non-invasive diagnostic and prognosis indicator of mTBI. Assess the diagnostic and prognostic ability of circulating miRNA in identifying mTBI by assessing sensitivity, specificity, and AUC. This systematic study collects literature from PubMed, Science Direct, Directory of Open Access Journal (DOAJ), NLM, and Epistemonikos using the cochrane guideline for systematic review (PRISMA) standardized method with keyword searches "Traumatic Brain Injury" and "MicroRNAs". Of the 307 studies obtained, it was found that 6 final studies matched all the inclusion criteria. The studies under review correlate with the objectives of this systematic review. Circulating miRNA from fluid specimens has the potential to be a new noninvasive biomarker for mTBI. In particular, miRNA-425 and miRNA-502 have high potential for early diagnosis of mTBI in healthy people, as well as miRNA-219 as indicators of assessing the prognosis of TBI sufferers.

Keywords: Biomarkers, Circulating MicroRNA, Traumatic Brain Injury, Systematic Review

Abstrak

Traumatic Brain Injury (TBI) masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat global akibat tingginya angka morbiditas dan mortalitas yang disebabkan. Saat ini, Glasgow Coma Scale (GCS), CT-scan digunakan sebagai acuan utama dalam mendeteksi TBI, tetapi alat diagnostik ini kurang akurat dan belum mampu untuk mendeteksi tingkatan TBI ringan atau mild-TBI (mTBI). Diketahui 80% kejadian TBI merupakan kasus mTBI yang dapat menyebabkan disabilitas jangka panjang apabila tidak ditangani secara cepat dan tepat, sehingga diperlukan suatu biomarker baru yang dapat mengidentifikasi mTBI untuk membedakannya dengan orang sehat. Circulating miRNA merupakan salah satu jenis small non-coding RNA yang tersekresi dari jaringan menuju ruang ekstraseluler yang bersirkulasi dalam tubuh. Trauma pada pasien TBI dapat merubah ekspresi dan regulasi beberapa circulating miRNA spesifik, sehingga miRNA memiliki potensi untuk menjadi indikator diagnosis dan prognosis non-invasif dari mTBI. Menilai kemampuan diagnostik maupun prognostik circulating miRNA dalam mengidentifikasi mTBI dengan menilai sensitivitas, spesifisitas, dan AUC. Kajian sistematis ini mengumpulkan literatur dari PubMed, Science Direct, Directory of Open Acces Journal (DOAJ), NLM, dan Epistemonikos dengan menggunakan metode berstandarkan cochrane guideline for systematic review (PRISMA) dengan pencarian kata kunci "Traumatic Brain Injury" dan "MicroRNAs". Dari 307 studi yang didapatkan, ditemukan 6 final studi yang sesuai dengan seluruh kriteria inklusi. Studi yang dikaji berkorelasi dengan tujuan kajian sistematis ini. Circulating miRNA dari spesimen cairan berpotensi menjadi biomarker non-invasif baru untuk mTBI. Secara khusus, miRNA-425 dan miRNA-502 berpotensi tinggi untuk mendiagnosis awal mTBI terhadap orang sehat, serta miRNA-219 sebagai indikator menilai prognosis dari penderita TBI.

Kata Kunci: Biomarkers, Circulating MicroRNA, Traumatic Brain Injury, Systematic Review

PENDAHULUAN

Traumatic Brain Injury (TBI) merupakan cedera pada otak yang disebabkan oleh faktor eksternal yang melebihi kapasitas protektif otak. Pada tahun 2014 di Amerika, TBI menyebabkan 56.800 kematian, dimana 2.529 diantaranya adalah anak-anak. Menurut data *National Center for Injury Prevention and Control*, TBI telah menyebabkan 5,3 juta individu di Amerika hidup dengan kecacatan permanen, angka ini telah mencapai 2% dari total populasi di Amerika Serikat. Di Indonesia sendiri, menurut data tahun 2013 dari 15 provinsi diperoleh sekitar 8.2% penduduknya menderita TBI dengan tingkat tertinggi TBI berada di Sulawesi Selatan (12,8%) . Dari banyaknya kasus TBI yang terjadi di Indonesia, 2 penyebab terbanyak TBI yang masuk ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) adalah kecelakaan kendaraan bermotor (40,6%) dan terjatuh (40,9%) . Sehingga, TBI masih menjadi masalah kesehatan karena tingginya angka kematian dan disabilitas angka panjang yang disebabkan.

Dari semua kasus TBI yang terjadi, 80% adalah kasus mTBI. mTBI didefinisikan sebagai konsekuensi dari gerakan kepala yang kuat atau benturan hebat yang menyebabkan perubahan status mental (bingung, disorientasi atau kehilangan ingatan), gangguan kognitif (sakit kepala, kesulitan berpikir, frustrasi), hingga kehilangan kesadaran selama 30 menit pasca TBI . Gejala ini disebut dengan *post concussive syndrome*. Beberapa kasus mTBI dapat berkembang menjadi kronis dan menyebabkan perubahan kognitif dan perilaku pada pasien, sehingga perlu adanya diagnosis dan penanganan yang tepat pada mTBI

Dalam penatalaksanaannya, *Glasgow Coma Scale* (GCS) dan *Computed Tomography* (CT) scan digunakan sebagai metode diagnostik pertama dan utama bagi penderita trauma. GCS merupakan skala yang digunakan untuk mengklasifikasi TBI berdasarkan tingkat keparahannya. Berdasarkan jumlah poin pada GCS, TBI dapat diklasifikasikan menjadi tiga, yakni TBI ringan (mTBI) (poin 13-15, disertai amnesia <24 jam), TBI sedang (poin 9-12, disertai amnesia 1-6 hari), dan TBI berat (sTBI) (poin 3-8, disertai amnesia >7 hari) . Namun dalam penatalaksanaannya, penggunaan GCS dalam mengidentifikasi pasien mTBI sulit ditegakkan apabila terdapat politrauma, menggunakan obat penenang, menderita penyakit kejiwaan . Selain itu, dalam penggunaan *CT-scan* juga memiliki beberapa kekurangan, yakni rendahnya sensitivitas yang menyebabkan adanya kasus *false positive* pada kerusakan otak difus, selain itu *CT-scan* tidak dapat digunakan untuk mendeteksi TBI bila tidak terdapat pendarahan. Oleh sebab ini, disebabkan *CT-scan* dinilai tidak efektif dalam mengidentifikasi mTBI.

Hingga saat ini, beberapa biomarker yang dikembangkan untuk mTBI masih berfokus pada protein, seperti c-tau, amyloid- β 1-42, dan s100 β yang masih memiliki kekurangan dalam mendiagnosis mTBI, karena protein ini hanya akan terekspresikan bila sudah terjadi kerusakan yang signifikan pada sel (TBI berat). Maka dari itu, secara klinis dibutuhkan pengembangan biomarker baru untuk mendeteksi mTBI.

miRNA adalah salah satu jenis *non-coding RNAs* yang terdiri dari 17- 22 nukleotida yang berperan penting dalam pengaturan fungsi biologis sel miRNA terdapat di dalam sel, ataupun tersekresi ke

ruang ekstraseluler yang diangkut dan bersirkulasi di tubuh. miRNA yang berada di luar sel ini disebut *circulating* MiRNAs. *Circulating* miRNA terikat dengan protein khusus, sehingga resisten terhadap pencernaan RNase. Terdapat beberapa penelitian yang menyelidiki korelasi proses molekuler yang terjadi pasca TBI, termasuk perubahan ekspresi miRNA pada berbagai tingkatannya keparahannya. Hasil ini memberikan informasi bahwa *circulating* miRNA berpotensi sebagai biomarker diagnostik yang akurat dan praktis untuk mTBI

Oleh karena itu, kami membuat studi kajian sistematis dengan melakukan pencarian berbagai penelitian mengenai potensi *circulating* miRNA sebagai biomarker mTBI menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses statement* (PRISMA) dengan kriteria inklusi studi yang menilai berbagai tipe *circulating* miRNA pada pasien mTBI, sTBI dan orang sehat, untuk melihat sensitivitas, spesifisitas serta area *Under The Curve* (AUC) sebagai indikator akurasi diagnosis dan prognosis dari *circulating* miRNA sebagai biomarker mTBI.

METODE

Kajian sistematis ini dibuat dengan pedoman PRISMA. Pada 29 Juli 2020, tiga orang penulis (M.A, L.E, R.R) mencari studi pada sumber literatur valid, seperti PubMed, *Science Direct*, *Directory of Open Access Journal* (DOAJ), NLM, dan Epistemonikos dengan kata kunci "MicroRNAs" AND "Traumatic Brain Injury".

Kriteria dan Penyaringan Studi

Studi yang memenuhi syarat untuk diinklusi ke dalam kajian sistematis ini apabila memenuhi kriteria berikut: 1) Merupakan studi yang dipublikasi dalam 10 tahun terakhir; 2) Pengujian pada manusia berupa pasien yang menderita mTBI dan pasien *severe traumatic brain injury* (sTBI) atau orang sehat sebagai kontrol penelitian; 3) Pengujian studi berupa potensi *Circulating* miRNA sebagai biomarker tunggal maupun kombinasi; dan 4) Luaran studi berupa nilai sensitivitas, spesifisitas, dan AUC.

Sebagai langkah awal, dilakukan penyaringan judul dan abstrak, lalu studi yang tidak sesuai dengan kriteria akan dieksklusi. Studi yang sesuai dengan kriteria akan masuk ke tahap penyaringan teks secara penuh. Apabila data pada salah satu studi tidak lengkap, studi akan dieksklusi. Pada akhirnya akan tersaring beberapa studi yang akan digunakan pada tahap kajian sistematis berupa analisa komparasi antar studi/*qualitative synthesis*.

Pengumpulan Data

Data dari masing-masing studi yang akan diinklusi dikumpulkan dan dimasukkan ke dalam sebuah tabel. Data yang diambil adalah: 1) Author studi; 2) Spesimen sampel; 3) Karakteristik sampel (waktu pengambilan sampel, kontrol sampel dan jumlah sampel); 4) Profil *circulating* miRNA; 5) *Outcome* Sensitivitas, Spesifisitas dan AUC biomarker. Data dikumpulkan oleh 1 penulis (L.E) kemudian disesuaikan kembali oleh 2 penulis lain (M.A, R.R).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penyaringan dan Karakteristik Studi Inklusi

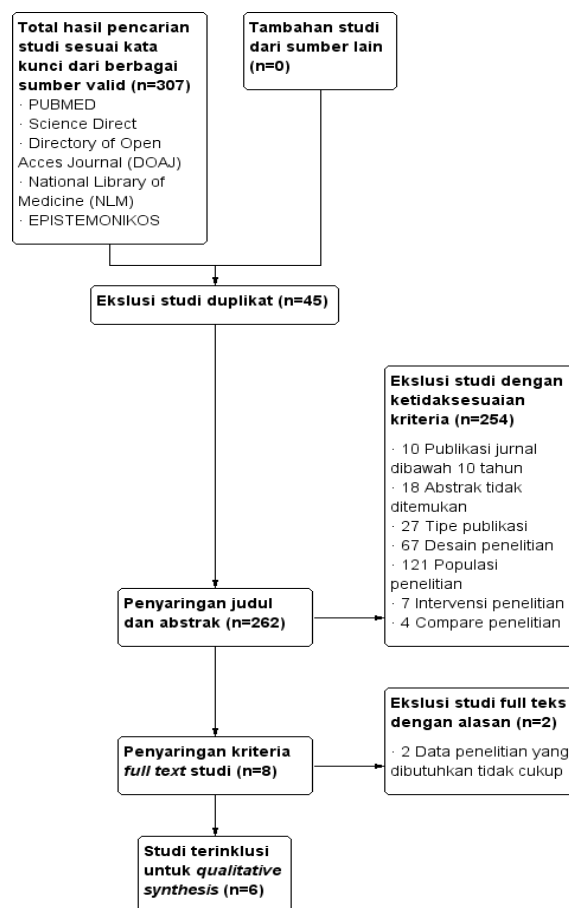
Pada pencarian studi literatur dengan kata kunci pada 5 sumber jurnal, didapatkan 307 studi secara keseluruhan, dimana didapatkan 45 studi yang duplikat. Selanjutnya, ditemukan juga 10 studi yang dieksklusi karena terpublikasi lebih dari 10 tahun terakhir.

Penyaringan selanjutnya dilakukan dengan membaca judul dan abstrak dari 262 studi yang tersisa. Berdasarkan kriteria studi, penulis melakukan eksklusi pada 18 studi karena abstrak yang tak ditemukan, 27 studi memiliki bentuk publikasi yang tidak sesuai (publikasi protokol, *book chapter*), 67 studi memiliki desain penelitian yang tidak sesuai (studi review, *systematic review*, *meta-analysis*), 121 studi yang memiliki populasi yang tidak sesuai (populasi *in-vitro*, *in-vivo*, ataupun penyakit lain), 7 studi menggunakan biomarker yang tidak sesuai (non-miRNA), dan 4 studi yang memiliki kontrol pasien yang tidak sesuai (tanpa kontrol, ataupun selain kontrol orang sehat dan sTBI).

Hasilnya didapatkan 8 studi yang selanjutnya disaring secara full teks untuk melihat data studi. Hasilnya ditemukan 2 studi yang tidak memiliki cukup data. Pada akhirnya, diperoleh 6 final studi inklusi dalam kajian sistematis ini yang akan dilakukan analisa komparasi antar studi/*qualitative synthesis* (Lihat Gambar 1).

Data pada 6 studi inklusi dapat dilihat pada (Tabel 1). Keseluruhan jumlah populasi seluruh studi inklusi adalah 433 orang, diantaranya 172 pasien mTBI, 90

pasien sTBI, dan 171 pasien sehat, dengan metode pengelompokan menggunakan GCS, gejala pada pasien, serta gambaran teknologi *imaging*. Metode *Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction* (qRT-PCR) digunakan pada seluruh studi untuk mendeteksi jenis dan jumlah *circulating* miRNA, dimana terdapat 3 studi menggunakan spesimen serum, 2 studi menggunakan plasma dan 1 studi menggunakan saliva. Hasilnya, terdapat 31 jenis *circulating* miRNA yang terdeteksi berubah pada pasien mTBI yang dibandingkan dengan kontrol.



Gambar 1. Alur PRISMA dari Hasil Penyaringan Studi Inklusi.

Tabel 1. Hasil Koleksi Data dari 6 Studi Inklusi

No	peneliti	Spesimen	Karkteristik Sampel	Umur (tahun)*	Rentang pengambilan Spesimen	Biomeker	Outcome		
							AUC	Sen	Spe
1	Yan J (2019)	Serum	mTBI (58) HC (60)	NR	Dalam 24 jam setelah trauma	miR-103a-3p	0.807	NA	NA
						miR-219a-5p	0.794	NA	NA
						miR-302d-3p	0.798	NA	NA
						miR-422a	0.795	NA	NA
						miR-518f-3p	0.747	NA	NA
						miR-520d-3p	0.847	NA	NA
						miR-627	0.790	NA	NA
						miR-103a-3p	0.574	NA	NA
						miR-219a-5p	0.643	NA	NA
						miR-302d-3p	0.581	NA	NA
						miR-422a	0.616	NA	NA
						miR-518f-3p	0.510	NA	NA
						miR-520d-3p	0.593	NA	NA
						miR-627	0.560	NA	NA
2	Di Pietro (2018)	Saliva	mTBI (22) HC (10)	mTBI: 23,3 (17-31) HC: 25,3 (20-28)	48-72 jam setelah trauma	miR-27b-3p	0.755	68,18%	30%
						let-7i-5p	0.845	86,36%	10%
						miR-142-3p	0.791	72,73%	20%
						miR-107	0.732	68,18%	10%
						miR-135b-5p	0.755	72,73%	20%
3	Qin (2018)	Plasma	mTBI (25) HC (25)	mTBI: 44,9 (24-60) HC: 39,7 (29-59)	Dalam 24 jam setelah trauma	miR-6867-5p	0.765	NA	NA
						miR-3665	0.916	NA	NA
						miR-328-5p	0.855	NA	NA
						miR-762	0.921	NA	NA
						miR-3195	0.859	NA	NA
						miR-4669	0.894	NA	NA
4	Di Pietro (2017)	Serum	mTBI + EC (30) HC (30)	mTBI + EC: 39,2 (18-81) HC: 42 (18-77)	T0-1 jam; T4-12 jam; T48-72 jam; 15 hari setelah trauma	miR-425-5p	1	NA	NA
						miR-502	1	NA	NA
						miR-425-5p	0.911	NA	NA

		mTBI + EC (30) sTBI + EC (30)			miR-502	0.990	NA	NA	
					miR-21	0.960	NA	NA	
					miR-335	0.780	NA	NA	
5	Yang (2016)	Serum	mTBI (25) HC (38)	mTBI: 48,5 HC: 46,6	24 jam dan setiap hari selama 21 hari setelah trauma	miR-93	1	NA	NA
						miR-191	0.742	NA	NA
						miR-499	0.819	NA	NA
						miR-16	0.82	NA	NA
6	Redell (2010)	Plasma	mTBI (11) HC (8)	NR	10 jam setelah trauma	miR-26a	0.73	NA	NA
						miR-92a	0.78	NA	NA
						miR-638	0.51	NA	NA
						miR-765	0.68	NA	NA

Keterangan: EC: Extracranial Injury; miR: MicroRNA; mTBI: Mild Traumatic Brain Injury; sTBI: Severe Traumatic Brain Injury; HC: Healthy Control; NA: Not Available; NR: Not Reported; Sen: Sensitivitas; Spe: Spesifisitas.

Potensi *Circulating* miRNA sebagai Marker Diagnostik Penderita mTBI Dengan Kontrol Sehat

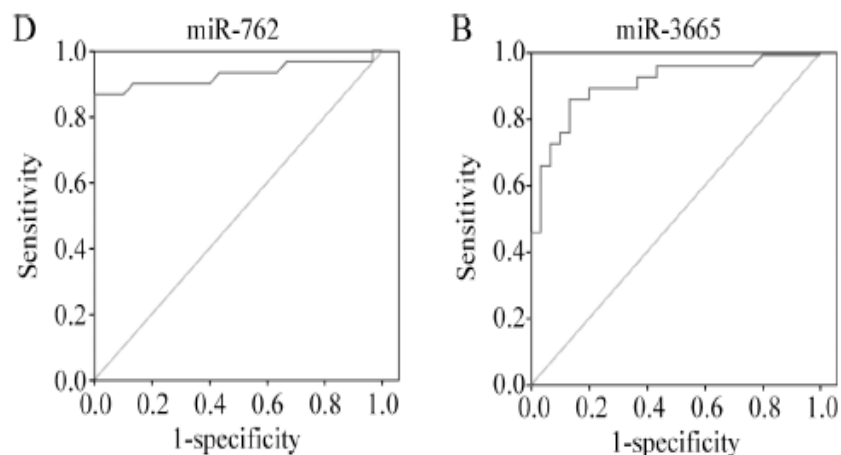
Pada kajian sistematis ini terdapat 6 studi inklusi dengan total 35 miRNA, berfokus pada sampel serum, plasma dan saliva yang diuji nilai prediksinya sebagai kandidat biomarker untuk mTBI dengan analisis spesifisitas dan sensitivitas kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) melalui nilai *Area Under the Curve* (AUC).

5 studi inklusi pada kajian ini oleh Yanetal, DiPietroetal, Qin et.al, DiPietroetal dan Yangetal meneliti kadar miRNA yang secara signifikan meningkat, miR-93 dalam serum ditemukan sangat signifikan dan persisten dengan nilai AUC: 1, mengindikasikan potensi indikator diagnostik yang kuat untuk mTBI.

Studi inklusi lain membandingkan ekspresi miRNA yang unik dan berbeda di 30 pasien mTBI, 30 pasien sTBI dan 30 kontrol sehat. Mereka menemukan 2 miRNA signifikan yang kadarnya menurun di pasien mTBI bila dibandingkan dengan kontrol sehat di jangka waktu awal (0-1 jam

dan 4-12 jam setelah trauma) yaitu miR-425-5p (AUC: 1) miR-502 (AUC: 1). Studi dari miRNA dalam saliva di 32 atlet rugby menunjukkan akurasi diagnostik yang baik dari 5 kandidat miRNA dengan level ekspresi yang berbeda dalam rentang waktu 48-72 jam setelah cedera olahraga. Dari keseluruhan model perbandingan, let-71-5p merupakan pengklasifikasi terbaik dengan sensitifitas 86%, spesifisitas 10% dan nilai AUC: 0.845. Kombinasi miRNA sebagai biomarker juga dilakukan dengan analisis 4 model multivariat (AUC: 0.836).

Selanjutnya, Qin et al pada tahun 2018, menyaring 2549 miRNA dalam plasma dan memilih 7 kandidat dari hasil microarray yang menunjukkan peningkatan kadar. Keseluruhan 7 kandidat miRNA dapat memprediksi pasien mTBI dari baseline pasien sehat dengan miR-3665 (AUC: 0.916) dan miR-762 (AUC: 0.921) menunjukkan akurasi yang lebih tinggi untuk mendiagnosa pasien pada grup ini (Grafik 1). Temuan-temuan ini, mengindikasikan keterikatan miRNA sebagai biomarker yang kuat untuk TBI



Grafik 1. Kurva Analisa ROC dari miRNA untuk Membedakan mTBI dari Kontrol. Nilai miR-3665 (0.916, $P < 0.001$) dan miR-762 (0.921, $P < 0.001$)

Potensi *Circulating* miRNA sebagai Marker untuk Membedakan mTBI Dengan sTBI

Dalam kajian sistematis ini, kami menemukan 2 studi seleksi spesifik yang menguji kandidat biomarker yang membedakan antara mTBI dari sTBI dengan hasil kurva ROC dan 3 studi lainnya yang membandingkan kadar *profiling* miRNA pada kedua kelompok tersebut. Studi inklusi pada 7 pasien sTBI dan 11 mTBI melaporkan miR-16 dan miR-92 signifikan untuk mendiagnosis mTBI dengan kadarnya yang meningkat pada mTBI namun menurun pada sTBI. Hasil yang kontras ini belum jelas, namun mengilustrasikan batasan dalam penggunaan biomarker miRNA dengan memperhitungkan proses patologi yang beragam, yang terjadi di sTBI dan tidak muncul di mTBI. Dalam studi inklusi lain, miR-425-5p (AUC: 0.911) dan miR-502 (AUC: 0.990) (**Tabel 2**), menunjukkan penurunan kadar signifikan pada serum dalam rentang waktu awal terjadinya mTBI dan kembali normal setelah 48 jam, sedangkan kadarnya tidak mengalami penurunan pada kontrol sTBI, hal ini

memberikan gambaran bahwa miRNA tertentu dapat membedakan mTBI dari sTBI.

Tabel 2. Area *Under the Curve* Akurasi Kandidat Biomarker pada Waktu yang Berbeda untuk Membedakan mTBI dari sTBI.

Variabel	Keakuratan (AUC)
miR-425-5p (T0)	0.911
miR-502 (T0)	0.990

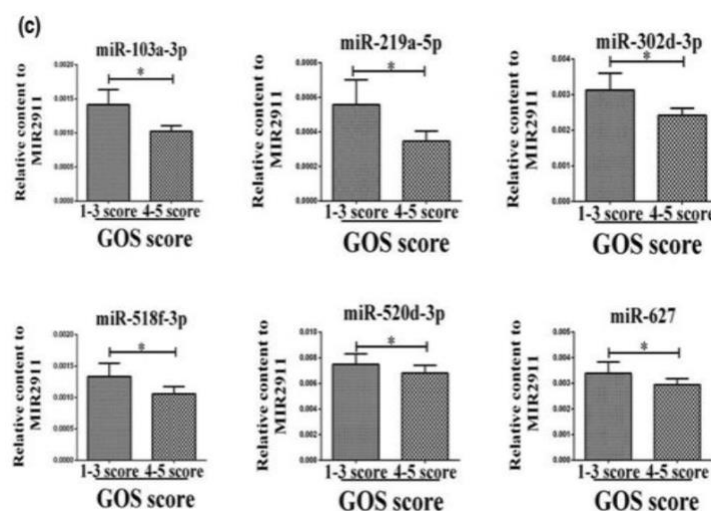
Keterangan: T0: Waktu Awal; AUC: Area Under The Curve

Potensi *Circulating* miRNA sebagai Prediksi Prognosis mTBI

Beberapa studi inklusi telah mengevaluasi miRNA untuk prognosis pasien mTBI. Yan *et al* menggunakan analisis *spearman rank correlation* di 7 serum miRNA yang telah menunjukkan hasil ROC dari rentang 0.747–0.847 dalam mendiagnosis mTBI. Investigasi ini dilakukan dengan pengelompokan prognosis berdasarkan *Glasgow Outcome Scale* (GOS) yang dinilai 6 bulan setelah trauma menjadi 2 kelompok *outcome*, yaitu

outcome buruk (GOS 1-3) dan outcome baik (GOS 4-5). Keseluruhan 7 miRNA (miR-103a-3p, miR-219a-5p, miR-302d-3p, miR-422a, miR-518f-3p, miR-520d-3p, miR-627) mengindikasikan nilai prognostik baik untuk mTBI maupun sTBI dan kadarnya terdeteksi lebih tinggi pada pasien dengan prognosis yang buruk dibandingkan kelompok prognosis baik (Grafik 2). Hasil serupa juga datang dari

penelitian 114 pasien dengan nilai $p < 0,05$ untuk seluruh 3 miRNA (miR-93, miR-191, miR-499) dalam memprediksi prognosis dan lebih tinggi pada pasien dengan prognosis yang buruk. Ekspresi miRNA ini menunjukkan potensi untuk mendukung penanganan klinik tepat lebih awal untuk mencegah kemungkinan terjadinya prognosis penderita mTBI yang buruk.



Grafik 2. Analisa miRNA dan Asosiasinya untuk Memprediksi Prognosis Pasien. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ yang Dibandingkan dengan Kontrol Sehat.

Mekanisme Circulating miRNA Sebagai Biomarker TBI

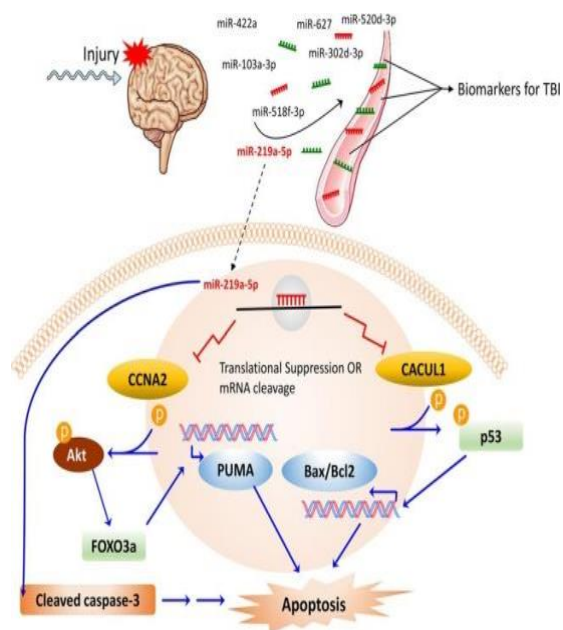
MicroRNAs (miRNA) merupakan salah satu jenis RNA non-koding beruntai pendek (yang terdiri dari 17-22 nukleotida) dan mempunyai peran penting sebagai molekul regulator ekspresi gen pasca transkripsi serta berfungsi dalam beberapa proses biologis, seperti proliferasi, diferensiasi, kelangsungan hidup, dan motilitas sel. Keanekaragaman miRNA terdapat di Sistem Saraf Pusat (SSP), diperkirakan 70% dari total miRNA pada manusia diekspresikan di otak, sumsum tulang belakang, dan di saraf perifer.

Pada axonopati atau keadaan dimana terjadi kemunduran akson saraf dan myelin di sekitarnya, miRNA diketahui dilepaskan ke sirkulasi oleh neuron yang rusak. Mekanisme hubungan perubahan konsentrasi miRNA dengan TBI belum dikonfirmasi, namun dihipotesiskan bahwa miRNA dapat disekresikan secara aktif dan pasif oleh sel otak dan juga sel pembentuk *Blood Brain Barrier* (BBB) pasca TBI.

Terdapat beberapa mekanisme pelepasan miRNA ke ruang ekstraseluler, seperti diangkut oleh vesikel-vesikel ekstraseluler (VE) atau dengan berikatan dengan *argonaute2* (Ago-2), GW182, *nucleophosmin1* (NPM1), dan *high density lipoprotein* (HDL). VE yang mengangkut

miRNA dapat berupa eksosom dan mikrovesikel. Eksosom terbentuk dari *budding* ke dalam membran plasma *multivesicular bodies* (MVB) dan membentuk vesikel intraluminal yang akan terlepas ke ruang ekstraseluler setelah MVB berfusi dengan membran plasma, sedangkan mikrovesikel merupakan vesikel- vesikel kecil yang terbentuk dan terlepas secara spontan dari membran plasma.

Suatu studi telah menunjukkan bahwa tingkat keparahan defisit neurologis pada pasien TBI akan mempengaruhi ekspresi miRNA, sehingga miRNA dapat digunakan dalam membedakan mTBI dan sTBI. Pada suatu penelitian yang menyelidiki peran miR-219a-5p pada cedera saraf, didapatkan bahwa CCNA2 dan CACUL1 merupakan gen target dari miR-21a-5p. CCNA2 berperan dalam meregulasi fosforilasi akt yang akan menyebabkan Foxo3a. Defosforilasi Foxo3a akan meningkatkan ekspresi protein proapoptosis seperti PUMA. Sedangkan CACUL1 yang tidak seimbang akan menyebabkan gangguan siklus sel yang mengarahkannya pada pengaturan protein p5. Aktivasi protein p53 akan mendorong ekspresi BCL-2 yang proapoptosis. Peningkatan konsentrasi miR-219a-5p juga akan meningkatkan ekspresi *caspase-3* yang berperan sebagai eksekutor apoptosis (**Gambar 2**). Adanya perubahan ekspresi MiR-219a-5p mendukung potensi penggunaan miRNA sebagai biomarker pada pasien TBI.



Gambar 2. Ilustrasi Mekanisme Disregulasi miRNA pada Keadaan saat Terjadi Trauma Kepala (TBI)

Selain itu, beberapa penelitian juga telah membuktikan stabilitas miRNA dalam berbagai cairan tubuh dan lingkungan ekstraseluler lainnya, termasuk plasma, serum, saliva, dan CSF. Penyimpanan *circulating* miRNA pada berbagai suhu, atau variasi pH tidak akan menyebabkan perubahan konsentrasi *circulating* miRNA. Sehingga *circulating* miRNA berpotensi sebagai biomarker diagnostik non-invasif untuk mengidentifikasi mTBI.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Circulating miRNA merupakan biomarker baru dengan metode non-invasif yang memiliki potensi sebagai diagnosis mTBI yang seringkali sulit dideteksi dan seringkali menyebabkan efek jangka panjang yang dapat memberikan disabilitas pada penderitanya, serta *circulating* miRNA ini juga mampu menilai prognosis kemungkinan keparahan perjalanan

penyakit penderita TBI. Dari kajian sistematis ini dapat direkomendasikan bahwa miRNA-425 dan miRNA-502 sebagai jenis miRNA yang paling efektif menjadi biomarker dalam mendiagnosis mTBI terhadap orang sehat dan sTBI, serta miRNA-219 untuk menilai prognosis prediksi kerusakan lanjut dari pasien yang menderita *traumatic brain injury*. Sehingga, Biomarker *Circulating MiRNAs* ini diharapkan mampu menjadi solusi untuk meminimalisir kesalahan diagnosis mTBI, memprediksi prognosis, agresivitas dan monitoring keberhasilan terapi mTBI.

Saran

Dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut untuk memperkuat landasan teori dari mekanisme hubungan antara miRNA dan TBI, serta dibutuhkan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan jenis spesimen yang seragam untuk melihat potensi miRNA sebagai upaya inovasi dalam mendiagnosis penyakit TBI yang non-invasif dan memiliki risiko rendah., terutama untuk penderita mTBI yang saat ini masih sulit untuk dideteksi.

DAFTAR PUSTAKA

1. CDC. CDC Works 24/7 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [dikutip 7 Agustus 2020]. Tersedia pada: <https://www.cdc.gov/index.htm>
2. Data Riskesdas 2013.pdf [Internet]. [dikutip 7 Agustus 2020]. Tersedia pada: http://kesga.kemkes.go.id/images/pe_doman/Data%20Riskesdas%202013.pdf
3. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, Andelic N, Bell MJ, Belli A, dkk. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol.* 2017;16(12):987–1048.
4. Omalu B. Chronic traumatic encephalopathy. *Prog Neurol Surg.* 2014;28:38–49.
5. Niftyadmin. Mild TBI Symptoms [Internet]. *Traumatic Brain Injury.* [dikutip 7 Agustus 2020]. Tersedia pada: <https://www.traumaticbraininjury.com/mild-tbi-symptoms/>
6. Pogoda TK, Hendricks AM, Iverson KM, Stolzmann KL, Krengel MH, Baker E, dkk. Multisensory impairment reported by veterans with and without mild traumatic brain injury history. *J Rehabil Res Dev.* 2012;49(7):971–84.
7. De Guzman E, Ament A. Neurobehavioral Management of Traumatic Brain Injury in the Critical Care Setting: An Update. *Crit Care Clin.* Juli 2017;33(3):423–40.
8. Levin HS, Diaz-Arrastia RR. Diagnosis, prognosis, and clinical management of mild traumatic brain injury. *Lancet Neurol.* Mei 2015;14(5):506–17.
9. Maegele M, Schöchl H, Menovsky T, Maréchal H, Marklund N, Buki A, dkk. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2017;16(8):630–47.
10. Zemlan FP, Jauch EC, Mulchahey JJ, Gabbita SP, Rosenberg WS, Speciale SG, dkk. C-tau biomarker of neuronal damage in severe brain injured patients: association with elevated intracranial pressure and clinical

- outcome. *Brain Res.* 23 Agustus 2002;947(1):131–9.
11. Thelin EP, Nelson DW, Bellander B-M. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(2):209–25.
 12. Shen J, Stass SA, Jiang F. MicroRNAs as potential biomarkers in human solid tumors. *Cancer Lett.* 28 Februari 2013;329(2):125–36.
 13. Lindner K, Haier J, Wang Z, Watson DI, Hussey DJ, Hummel R. Circulating microRNAs: emerging biomarkers for diagnosis and prognosis in patients with gastrointestinal cancers. *Clin Sci.* Januari 2015;128(1):1–15.
 14. Liu L, Sun T, Liu Z, Chen X, Zhao L, Qu G, dkk. Traumatic Brain Injury Dysregulates MicroRNAs to Modulate Cell Signaling in Rat Hippocampus. *PLoS One [Internet]*. 4 Agustus 2014 [dikutip 7 Agustus 2020];9(8). Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4121204/>
 15. YanJ,BuX,LiZ,WuJ,WangC, Li D, dkk. Screening the expression of several miRNAs from TaqMan Low Density Array in traumatic brain injury: miR-219a-5p regulates neuronal apoptosis by modulating CCNA2 and CACUL1. *J Neurochem.* 2019;150(2):202–17.
 16. Di Pietro V, Porto E, Ragusa M, Barbagallo C, Davies D, Forcione M, dkk. Salivary MicroRNAs: Diagnostic Markers of Mild Traumatic Brain Injury in Contact- Sport. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:290.
 17. QinX,LiL,LvQ,ShuQ,ZhangY, Wang Y. Expression profile of plasma microRNAs and their roles in diagnosis of mild to severe traumatic brain injury. *PLoS ONE.* 2018;13(9):e0204051.
 18. Di Pietro V, Ragusa M, Davies D, Su Z, Hazeldine J, Lazzarino G, dkk. MicroRNAs as Novel Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Mild and Severe Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 01 2017;34(11):1948–56.
 19. YangT,SongJ,BuX,WangC,Wu J, Cai J, dkk. Elevated serum miR- 93, miR-191, and miR-499 are noninvasive biomarkers for the presence and progression of traumatic brain injury. *J Neurochem.* April 2016;137(1):122–9.
 20. Redell JB, Moore AN, Ward NH, Hergenroeder GW, Dash PK. Human traumatic brain injury alters plasma microRNA levels. *J Neurotrauma.* Desember 2010;27(12):2147–56.
 21. Felekkis K, Touvana E, Stefanou C, Deltas C. microRNAs: a newly described class of encoded molecules that play a role in health and disease. *Hippokratia.* Oktober 2010;14(4):236–40.
 22. Tan W, LiuB,QuS,LiangG,Luo W, Gong C. MicroRNAs and cancer: Key paradigms in molecular therapy. *Oncol Lett.* Maret 2018;15(3):2735–42.
 23. Adlakha YK, Saini N. Brain microRNAs and insights into biological functions and therapeutic potential of brain enriched miRNA-128. *Molecular Cancer.* 21 Februari 2014;13(1):33.
 24. Laterza OF, Lim L, Garrett-Engle PW, Vlasakova K, Muniappa N, Tanaka WK, dkk. Plasma MicroRNAs as sensitive and specific biomarkers of tissue injury. *Clin Chem.* November 2009;55(11):1977–83.

25. Lau LT, Yu AC. Astrocytes produce and release interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon-gamma following traumatic and metabolic injury. *J Neurotrauma*. Maret 2001;18(3):351–9.
26. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse. *Curr Biol*. 30 April 2002;12(9):735–9.
27. Mo M-H, Chen L, Fu Y, Wang W, Fu SW. Cell-free Circulating miRNA Biomarkers in Cancer. *J Cancer*. 2012;3:432–48.
28. Yáñez-Mó M, Siljander PR-M, Andreu Z, Zavec AB, Borràs FE, Buzas EI, dkk. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles*. 2015;4:27066.
29. Akhter R, Sanphui P, Biswas SC. The Essential Role of p53-up-regulated Modulator of Apoptosis (Puma) and Its Regulation by FoxO3a Transcription Factor in β -Amyloid-induced Neuron Death. *J Biol Chem*. 11 April 2014;289(15):10812–22.
30. Zhao G-X, Xu L-H, Pan H, Lin Q-R, Huang M-Y, Cai J-Y, dkk. The BH3-mimetic gossypol and noncytotoxic doses of valproic acid induce apoptosis by suppressing cyclin-A2/Akt/FOXO3a signaling. *Oncotarget*. 16 Oktober 2015;6(36):38952–66.
31. Sharma K, Vu T-T, Cook W, Naseri M, Zhan K, Nakajima W, dkk. p53-independent Noxa induction by cisplatin is regulated by ATF3/ATF4 in head and neck squamous cell carcinoma cells. *Mol Oncol*. 2018;12(6):788–98.
32. BK,NS,GsK,HA,M delaG, Hn C, dkk. Advances in nanomaterial based optical biosensing and bioimaging of apoptosis via caspase-3 activity: a review. *Mikrochim Acta*. 29 Agustus 2018;185(9):434–434.
33. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, dkk. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*. November 2010;56(11):1733–41.
34. Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, Lopez-Berestein G, Sood AK, Calin GA. MicroRNAs in body fluids--the mix of hormones and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol*. 7 Juni 2011;8(8):467–77.
35. Duttagupta R, Jiang R, Gollub J, Getts RC, Jones KW. Impact of Cellular miRNAs on Circulating miRNA Biomarker Signatures. *PLOS ONE*. 17 Juni 2011;6(6):e20769.