

## HUBUNGAN EKSPRESI MICRO RIBONUCLEIC ACID (miRNA) 654-5P DENGAN DERAJAT KOLATERAL ISKEMIA TUNGKAI KRONIS KRITIS

Mufidati, L., Ismail, M. T., Kusuma, A. D.

**Latar Belakang:** Iskemia tungkai kronis kritis (ITKK) merepresentasikan penyakit arteri perifer kronis dengan keparahan lebih berat, yang menunjukkan adanya luaran klinis yang buruk apabila tidak dilakukan intervensi. Meski dengan perkembangan tatalaksana terapi intervensi maupun medikamentosa, penyakit arteri perifer masih menjadi masalah kesehatan masyarakat. Beberapa studi melaporkan bahwa miRNA berperan dalam arteriogenesis melalui beberapa jalur sinyal yang berbeda. Salah satu miRNA novel yang diperoleh dari hasil studi *profiling* adalah miR-654-5p. Secara khusus literatur yang mengaji biomarka miRNA 654-5p dan kaitannya terhadap ITKK masih sangat terbatas dan belum ada studi yang menghubungkan kadar ekspresinya dengan derajat kolateral ITKK.

**Tujuan Penelitian:** Tujuan primer dari penelitian ini ialah untuk menganalisis perbedaan ekspresi miRNA 654-5p pada kelompok dengan ITKK dan tanpa ITKK serta berdasarkan derajat kolateral pada pasien di RSUP Dr. Sardjito. Luarannya sekunder penelitian ini ialah untuk mengetahui perbedaan derajat kolateral pada kelompok usia, jenis kelamin, hipertensi, DM, merokok, dislipidemia, dan penyakit ginjal kronis.

**Metode Penelitian:** Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan rancang bangun potong lintang menggunakan data sekunder dari penelitian sebelumnya oleh Ismail *et al.* (2025) yang dilakukan pada Februari - Oktober 2023 pada pasien ITKK dewasa sesuai kriteria dari pedoman ESVS tahun 2019 yang telah dilakukan arteriografi dan dilakukan pengambilan sampel darah untuk menilai ekspresi miRNA 654-5p.

**Hasil Penelitian:** Dari 33 subjek didapatkan 2 kelompok subjek, yaitu kelompok dengan ITKK ( $n = 15$ ) dan kelompok tanpa ITKK ( $n = 18$ ). Nilai ekspresi miRNA 654-5p mengalami peningkatan dengan nilai *fold change* 3,45. Analisis kurva ROC didapatkan nilai AUC 57% dengan nilai titik potong optimal berdasar indeks Youden yaitu 28,56 dengan sensitivitas 80% dan spesifisitas 50% ( $p = 0,492$ , IK 95% 0,370 – 0,771). Berdasarkan nilai titik potong tersebut, tidak didapatkan kemaknaan signifikan (OR 4; IK 95% 0,835 – 19,162;  $p$ -value 0,074). Didapatkan perbedaan bermakna antara ekspresi miRNA 654-5p dengan derajat kolateral ( $p$ -value 0,001). Pada analisis bivariat dengan variabel perancu tidak didapatkan nilai yang bermakna secara statistika terhadap derajat kolateral.

**Kesimpulan:** Ekspresi miRNA 654-5p lebih tinggi didapatkan pada subjek dengan ITKK dibanding pada subjek tanpa ITKK, meskipun secara statistika tidak signifikan. Ekspresi miRNA 654-5p lebih tinggi didapatkan pada subjek dengan ITKK pada derajat kolateral yang lebih tinggi.

**Kata kunci:** miRNA 654-5p, Iskemia tungkai kronis kritis

## ASSOCIATION OF MICRO RIBONUCLEIC ACID (miRNA) 654-5P EXPRESSION WITH COLLATERAL DEGREE IN CHRONIC LIMB THREATENING ISCHEMIA

Mufidati, L., Ismail, M. T., Kusuma, A. D.

**Background:** Chronic Limb-Threatening Ischemia (CLTI) represents most severe form of chronic peripheral arterial disease, which is associated with poor clinical outcomes if left untreated. Despite advances in interventional and pharmacological therapies, peripheral arterial disease remains a major public health issue. Several studies have reported that miRNA play a role in arteriogenesis through multiple signaling pathways. One of the novel miRNAs identified through profiling studies is miRNA 654-5p. However, literature specifically analysing miRNA 654-5p as a biomarker and its association with CLTI remains very limited, and no previous studies have linked its expression levels with the degree of collateral formation in CLTI.

**Objectives:** The primary objective of this study was to analyze the difference in miRNA 654-5p expression between patients with and without CLTI, as well as according to the degree of collateral formation among patients treated at Dr. Sardjito General Hospital. The secondary objective was to determine the differences in collateral degree based on age, sex, hypertension, diabetes mellitus, smoking status, dyslipidemia, and chronic kidney disease.

**Methods:** This was an analytical observational study with a cross-sectional design using secondary data from a previous study by Ismail *et al.* (2025), conducted from February to October 2023. The study included adult patients diagnosed with CLTI according to the 2019 ESVS Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. These subjects had undergone arteriography and blood sample was taken for miR-654-5p expression analysis.

**Results:** A total of 33 subjects were included, consisting of two groups: CLTI (n = 15) and non-CLTI (n = 18). miRNA 654-5p expression was found to be upregulated with a fold change value of 3.45. The ROC curve analysis yielded an AUC of 57%, with an optimal cut-off point based on the Youden index was 28.56 with 80% sensitivity and 50% specificity (p = 0.492, 95% CI 0.370–0.771). Based on this cut-off, there was no statistically significant association between miRNA 654-5p expression and the presence of CLTI (OR 4; 95% CI 0.835–19.162; p = 0.74). However, a significant difference was found between miRNA 654-5p expression and collateral grade (p = 0.001). On bivariate analysis, the association between collateral grade and confounders were not statistically significant.

**Conclusion:** miRNA 654-5p expressions were higher in subjects with CLTI, although with weak statistical power. Higher miRNA 654-5p expression were higher in subjects with a worse collateral grade.

*Keywords: miRNA 654-5p, Chronic Limb-Threatening Ischemia*