



DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
ABSTRAK.....	xix
ABSTRACT.....	xx
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Permasalahan	7
C. Tujuan Penelitian.....	8
D. Manfaat Penelitian	9
E. Keaslian Penelitian.....	10
BAB II.....	15
TINJAUAN PUSTAKA	15
A. Epidemiologi TB Anak	15
B. <i>M. tuberculosis</i>	17
C. Pathogenesis TB	18
C.1 Transmisi	18
C.2 Respon imun alami	20
C.3 Respon imun adaptif.....	21
C.4 Granuloma	21
C.5 Peran kemokin pada pathogenesis TB	23
D. Diagnosis TB anak	26
D.1 Tuberculin skin test (TST).....	27
D.2 Interferon-gamma (INF γ) release assays (IGRA)	28
D.3 Diagnosis Mikrobiologi.....	30
E. IP-10	32
E.1 Struktur Gen IP-10.....	32
E.2 Fungsi IP-10.....	33
E.3 Signal pathway potensial IP-10	33
E.4 Penemuan IP-10 sebagai biomarker infeksi TB.....	35
E.5 Dasar imunologi dari IP-10 sebagai marker pemeriksaan respon imunitas selular	36
E.6 Penelitian IP-10 pada dewasa	36
E.7 Penelitian IP-10 pada anak.....	38
E.8 Penelitian IP-10 pada individu terinfeksi HIV.....	39
F. miRNA	40
F.1 Biogenesis dan Regulasi miRNA.....	41
F.2 Imunomodulasi miRNA pada infeksi <i>M. tuberculosis</i>	42
F.3 Peran miRNA pada TB anak.....	45
F.4 miRNA regulator IP-10.....	45



F.5 Komunikasi miRNA interseluler.....	48
F.6 Profiling miRNA dalam sampel plasma.....	49
F. Kerangka Teori	51
G. Kerangka Konsep	52
H. Hipotesis	52
BAB III	53
METODE PENELITIAN	53
A. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	53
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	53
C. Subyek Penelitian	53
D. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	56
E. Materi/Bahan/Alat Penelitian	58
F. Jalannya Penelitian	60
F.1 Seleksi kasus	60
F.2 Seleksi anak suspek TB	60
F.3 Pemeriksaan TST	60
F.4 Pemeriksaan foto Rontgen dada.....	62
F.5 Pengambilan sampel sputum (sputum langsung, induksi sputum), handling, transportasi, penyimpanan.....	62
F.6 Pemeriksaan mikroskopis sputum BTA.....	63
F.7 Pemeriksaan kultur TB	65
F.8 Pemeriksaan Xpert MTB/RIF	66
F.9 Pengambilan sampel darah, handling, transportasi, penyimpanan	67
F.10 Pemeriksaan IGRA	68
F.11 Pemeriksaan IP-10	70
F.12 Identifikasi miRNA plasma	71
G. Alur penelitian	77
H. Analisis data.....	80
BAB IV	82
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	82
A. Hasil Penelitian.....	82
A.1 Karakteristik subyek penelitian	82
A.2 Kadar IFN γ plasma darah.....	84
A.3 Kadar IP-10 plasma darah	86
A.4 Performa IP-10 pada diagnosis infeksi TB dan diagnosis sakit TB.....	88
A.5 Perbandingan dan kesepakatan hasil pemeriksaan IP-10 dan IFN γ pada TB anak	90
A.6 Skrining miRNA plasma melalui profiling miRNA menggunakan qRT-PCR...92	
A.7 Validasi miRNA regulator IP-10 dan miRNA yang berhubungan dengan pathogenesis TB	94
A.7.a Seleksi miRNA <i>reference</i> pada tahap validasi	95
A.7.b Ekspresi dan performa hsa-miR-15a-5p pada TB anak.....	99
A.7.c Ekspresi dan performa hsa-miR-16-5p pada TB anak.....	102
A.7.d Ekspresi dan performa hsa-miR-21-5p pada TB anak	104
A.7.e Ekspresi dan performa hsa-miR-155-5p pada TB anak.....	107
A.7.f Ekspresi dan performa hsa-miR-181a-5p pada TB anak	109
A.7.g Ekspresi dan performa hsa-miR-30e-5p pada TB anak.....	111
A.8 Nilai diagnosis kombinasi IP-10 dan miRNA.....	113
A.9 Korelasi ekspresi IP-10 dengan miRNA regulator IP-10 pada TB anak.....	113



A.10 Analisis insilico prediksi target mRNA dari miRNA yang berperan dalam pathogenesis TB	113
B. Pembahasan	115
B.1 Kadar IFN γ plasma darah	115
B.2 Kadar IP-10 plasma darah	116
B.3 Pemilihan miRNA reference	119
B.4 Profiling miRNA plasma pada TB anak	121
B.5 Ekspresi dan performa hsa-miR-15a-5p pada TB anak	121
B.6 Ekspresi dan performa hsa-miR-16-5p pada TB anak	125
B.7 Ekspresi dan performa hsa-miR-21-5p pada TB anak	126
B.8 Ekspresi dan performa hsa-miR-155-5p pada TB anak	128
B.9 Ekspresi dan performa hsa-miR-181a-5p pada TB anak	130
B.10 Ekspresi dan performa hsa-miR-30e-5p pada TB anak	131
B.11 Kesimpulan penggunaan keenam miR dalam penelitian untuk diagnosis TB anak	131
B.12 Model peran IP-10 dan miRNA regulator IP-10 pada pathogenesis TB anak	132
B.13 Keterbatasan penelitian	136
BAB V	138
KESIMPULAN DAN SARAN	138
A. Kesimpulan	138
B. Saran	139
RINGKASAN	140
LATAR BELAKANG	140
HASIL	143
A. Karakteristik subyek penelitian	143
B. Kadar IP-10 plasma darah	143
C. Performa IP-10 pada diagnosis infeksi TB dan diagnosis sakit TB	144
D. Perbandingan dan kesepakatan hasil pemeriksaan IP-10 dan IFN γ pada TB anak	144
E. Skrining miRNA plasma melalui profiling miRNA menggunakan qRT-PCR	145
F. Validasi miRNA regulator IP-10 dan miRNA yang berhubungan dengan pathogenesis TB	145
G. Korelasi ekspresi IP-10 dengan miRNA regulator IP-10 pada TB anak	147
DISKUSI	147
KESIMPULAN	152
DAFTAR PUSTAKA	153