

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL PENELITIAN

Judul Penelitian : **ANALISA EKSPRESI microRNA-21 dan microRNA-144-5p pada PASIEN TUBERCULOSIS (TBC) PARU AKTIF dan KONTAK SERUMAH**

Ketua Peneliti:

Nama Lengkap : dr. Pitut Aprilia Savitri, MKK
NIDN : 20.774/0302047003
Prodi : Kedokteran
Alamat Email : pitut_a@yahoo.com

Anggota Peneliti 1:

Nama Lengkap dan Gelar : Dr. dr. Muhammad Fachri, Sp.P., FAPSR., FISR
NIDN : 20.1096/0308097905
Prodi : Kedokteran
Alamat Email : dr.muhammadfachri@gmail.com

Anggota Peneliti 2 :

Nama Lengkap dan Gelar : dr. Sugiarto, Sp.PA
NIDN : 20.1146/0322077003
Prodi : Kedokteran
Alamat Email : sugi.icuk@gmail.com

Tangerang Selatan, 6 Agustus 2023

Mengetahui,
Ketua UPT Penelitian dan
Pengabdian Masyarakat FKK UMJ



Rike Syahniar, S.K.M., M.Biomed.
NIDN: 0316019102

Dekan



Dr. dr. Muhammad Fachri, Sp.P., FAPSR., FISR
NIDN: 0308097905



LAPORAN AKHIR PENELITIAN
HIBAH $\{\text{penyelenggara}\}$, Universitas Muhammadiyah Jakarta
Tahun Usulan $\{2022\}$, Tahun Pelaksanaan $\{2022-2023\}$

1. Judul *)

ANALISA EKSPRESI microRNA-21 dan microRNA-144-5p pada PASIEN TUBERCULOSIS (TBC) PARU AKTIF dan KONTAK SERUMAH

2. Topik *)

Micro RNA sebagai alternatif biomarker pada pasien TBC

3. Bidang Ilmu *)

Kedokteran

4. Identitas Peneliti *)

Peran	Nama	Sinta ID / NIM	Fakultas	Bidang Studi
Ketua Pengusul	Pituit Aprilia Savitri	20.774/0302047003	Kedokteran dan Kesehatan	Kedokteran
Anggota Dosen 1	M. Fachri	$\{\text{sinta_id_ang1}\}$	Kedokteran dan Kesehatan	Kedokteran
Anggota Dosen 2	Sugiarto	$\{\text{sinta_id_ang2}\}$	Kedokteran dan Kesehatan	Kedokteran

5. Pengesahan Usulan Proposal *)

Tanggal Pengajuan	Tanggal Persetujuan	Pimpinan Pemberi Persetujuan	Jabatan	Lembaga/Fakultas
$\{\text{tanggal_pengajuan_prop1}\}$	$\{\text{tanggal_prop_disetujui1}\}$	$\{\text{nama_ketua}\}$	$\{\text{jbt_ketua}\}$	$\{\text{nama_lbg}\}$

Tanggal Pengajuan	Tanggal Persetujuan	Pimpinan Pemberi Persetujuan	Jabatan	Lembaga/Fakultas
$\{\text{tanggal_pengajuan_prop2}\}$	$\{\text{tanggal_prop_disetujui2}\}$	$\{\text{nama_dekan}\}$	$\{\text{jbt_dekan}\}$	$\{\text{nama_fakultas}\}$

6. Riwayat Penelitian Ketua Pengusul *)

Riwayat penelitian

Relationship between expression mRNA gene Treg, Treg, CD4+, and CD8+ protein levels with TST in tuberculosis children: A nested case-control (2021) (Anggota peneliti)
Manifestasi Klinik dan Proses Diagnostik Anak dengan Sindrom Hiper Ig E 2021 (anggota peneliti)
Manifestasi Klinik dan Proses Diagnostik Anak dengan Sindrom Hiper Ig E 2022 (anggota peneliti)
Analisis Faktor Risiko Stres dan Ketahanan terhadap Stres Pada Lansia 2022 (anggota peneliti)

Ringkasan Penelitian Mengingat peran sentral miRNA dalam perkembangan dan penyakit, para peneliti mengusulkan bahwa miRNA tertentu yang bersirkulasi mempengaruhi hasil akhir dari infeksi tuberkulosis, dan ini dapat diukur dengan kadar miRNA dalam darah. Dalam penelitian ini, studi ekspresi miRNA-21 dan miRNA-144-5p dipilih berdasarkan fungsi kedua gen tersebut untuk mendeteksi kelangsungan hidup mikobakterium dalam tubuh manusia yang terpapar kuman tersebut. Penelitian ini menggunakan desain kasus kontrol yang melibatkan 20 orang penderita TBC aktif, 22 orang kontak serumah dengan tes IGRA positif, dan 22 orang kontrol sehat. Ekspresi MiRNA-21 dan miRNA 144-5p diperiksa menggunakan metode PCR kuantitatif waktu nyata. Analisis data dilakukan dengan menggunakan ANOVA. Berdasarkan hasil pemeriksaan miRNA-21 pada tuberkulosis aktif, dan tuberkulosis laten, kelompok kontrol pada penderita TBC paru aktif 37 kali lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat. Sedangkan ekspresi miRNA-21 14 kali lebih tinggi pada tuberkulosis aktif dibandingkan pada tuberkulosis laten. Ekspresi miRNA-21 pada tuberkulosis laten ditemukan 2 kali lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat, sedangkan ekspresi miRNA-144-5p pada pasien TB paru aktif 35 kali lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat. Dibandingkan dengan tuberkulosis laten, ekspresi miRNA-144-5p 51 kali lebih tinggi pada tuberkulosis aktif. Ekspresi MiRNA-144-5p pada tuberkulosis laten ditemukan 0,6 kali lebih rendah dibandingkan pada kontrol sehat. Dengan penelitian ini terdapat peningkatan yang signifikan pada ekspresi miRNA-21 dan miRNA 144-5p pada TB paru aktif dibandingkan dengan TB Laten dan juga miRNA-21 dan miRNA 144-5p dapat digunakan sebagai biomarker yang baik untuk diagnosis penyakit tuberkulosis karena dapat membedakan tuberkulosis aktif dengan tuberkulosis laten

Kata Kunci *micro RNA-21, micro RNA 144-5p, TBC aktif, TBC Laten, Kontak serumah*

Latar Belakang Penelitian Infeksi Mycobacterium tuberkulosis khususnya yang menyerang paru-paru (TB paru) merupakan penyakit yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat global hingga saat ini. Pada individu yang terinfeksi Mycobacterium tuberkulosis sekitar 5 sampai 10% mengembangkan TB aktif pada tahap tertentu. Sisanya sebesar 90% sampai 95% dari orang yang terinfeksi tetap tidak menunjukkan gejala, disebut infeksi TBC laten, yang didefinisikan hanya dengan adanya bukti sensitisasi imunologi terhadap protein mikobakteri tanpa adanya tanda dan gejala klinis dari penyakit aktif. TBC laten merupakan sumber penyakit yang disebabkan oleh reaktivasi, terutama di negara berkembang dengan jumlah kasus TBC yang besar dan angka kejadian TBC yang tinggi. Diagnosis dan penatalaksanaan TBC laten merupakan salah satu tantangan pemberantasan TBC karena belum adanya bukti klinis dan mikrobiologis. Diagnosis TBC masih menjadi masalah global dengan kesalahan diagnosis yang dapat meningkatkan angka kesakitan dan kematian. Program tuberkulosis nasional di negara-negara dimana penyakit ini endemik terus mengandalkan mikroskop smear langsung, kultur padat, tes kulit radiografi, dan Tes Kulit Tuberkulin (TST) [7]. Permasalahan mendasar dalam diagnosis dan penatalaksanaan TBC adalah keakuratan diagnosis, pengobatan yang tepat dan terstandar, pemantauan dan evaluasi pengobatan, serta tanggung jawab kesehatan masyarakat. Peningkatan akurasi diagnosis akan meningkatkan keberhasilan pengobatan dan pengendalian TB sehingga mengurangi kejadian tuberkulosis. Tes Kulit Tuberkulin (TST) tidak spesifik untuk mengidentifikasi Mycobacterium tuberkulosis. Diagnosis dengan kultur Mycobacterium tuberkulosis sebagai standar emas untuk TBC juga sangat memakan waktu dan tidak terlalu cocok untuk TBC luar paru. Diagnosis tuberkulosis BTA-negatif dan tuberkulosis ekstraparu masih menimbulkan tantangan klinis yang besar pada TB anak karena sulitnya pengambilan sampel dahak.

Note : *) jangan diisi/dirubah

Salah satu penanda biologis yang sedang dievaluasi untuk TB adalah miRNA yang telah diperkenalkan sebagai biodiagnostik baru yang banyak terlibat dalam beberapa kasus seperti kanker, penyakit jantung, kehamilan, diabetes, psoriasis, dan penyakit menular. \. miRNA memiliki potensi sebagai biomarker yang berguna untuk diagnosis penyakit, efek terapeutik, dan prognosis. Serta menunjukkan bahwa miRNA berhubungan dengan berbagai penyakit, termasuk kanker dan penyakit jantung, penyakit kekebalan tubuh, dan infeksi [10].

miRNA-21 telah diidentifikasi sebagai pemain kunci dalam infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, menunjukkan peningkatan ekspresi pada makrofag manusia dan murine setelah infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Penelitian ini berupaya memberikan kontribusi wawasan berharga mengenai mekanisme molekuler yang mendasari patogenesis TB dan memberikan kandidat potensial untuk pengembangan biomarker diagnostik dan terapi yang ditargetkan.

Penelitian ini menggunakan desain kasus kontrol yang melibatkan 27 orang penderita tuberkulosis aktif, 24 orang kontak serumah dengan tes IGRA positif, dan 27 orang kontrol sehat. Ekspresi miRNA-21 diperiksa menggunakan metode PCR kuantitatif waktu nyata. Analisis data dilakukan dengan menggunakan ANOVA. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa ekspresi miRNA-21 dan miRNA-144-5p serta kadar IL-1 β dan IL – 6 sebagai biomarker pada pasien Tuberculosis (TBC) paru aktif dan kontak serumah

Tinjauan Pustaka

Pengertian TBC dan Etiologi TBC

Tuberkulosis biasanya menular dari manusia ke manusia lain lewat udara melalui percik renik atau *droplet nucleus* (<5 microns) yang keluar ketika seorang yang terinfeksi TBC paru atau TBC laring batuk, bersin, atau bicara. Percik renik juga dapat dikeluarkan saat pasien TBC paru melalui prosedur pemeriksaan yang menghasilkan produk aerosol seperti saat dilakukannya induksi sputum, bronkoskopi dan juga saat dilakukannya manipulasi terhadap lesi atau pengolahan jaringan di laboratorium. Percik renik, yang merupakan partikel k dapat menampung 1-5 basilli, dan bersifat sangat infeksius, dan dapat bertahan di dalam udara sampai 4 jam. Karena ukurannya yang sangat kecil, percik renik ini memiliki kemampuan mencapai ruang alveolar dalam paru, dimana bakteri kemudian melakukan replikasi. (Panduan tatalaksana TBC Nasional 2020)

Patogenesis TB

Infeksi diawali karena seseorang menghirup basil *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri menyebar melalui jalan napas menuju alveoli lalu berkembang biak dan terlihat bertumpuk. Perkembangan *Mycobacterium tuberculosis* juga dapat menjangkau sampai ke area lain dari paru (lobus atas). Basil juga menyebar melalui system limfe dan aliran darah kebagian tubuh lain (ginjal, tulang dan korteks serebri) dan area lain dari paru (lobus atas). Selanjutnya system kekebalan tubuh memberikan respons dengan melakukan reaksi inflamasi. Neutrofil dan makrofag melakukan aksi fagositosis (menelan bakteri), sementara limfosit spesifik-tuberkulosis menghancurkan (melisiskan) basil dan jaringan normal. (Somantri 2008) Infeksi awal biasanya timbul dalam waktu 2-10 minggu setelah terpapar bakteri. Interaksi antara *Mycobacterium tuberculosis* dan system kekebalan tubuh pada masa awal infeksi membentuk sebuah massa jaringan baru yang disebut granuloma. Granuloma terdiri atas gumpalan basil hidup dan mati yang dikelilingi oleh makrofag seperti dinding. Granuloma selanjutnya berubah bentuk menjadi massa jaringan fibrosa. Bagian tengah dari massa tersebut disebut ghon tubercle. Materi yang terdiri atas makrofag dan bakteri yang menjadi nekrotik yang selanjutnya membentuk materi yang berbentuk seperti keju (necrotizing caseosa). Hal ini akan menjadi klasifikasi dan akhirnya membentuk jaringan kolagen, kemudian bakteri menjadi nonaktif. Tuberkel bakteri akan tumbuh perlahan dan membelah setiap 23- 32 jam sekali di dalam makrofag. *Mycobacterium* tidak memiliki endotoksin ataupun eksotoksin, sehingga tidak terjadi reaksi imun segera pada host yang terinfeksi. Bakteri kemudian akan terus tumbuh dalam 2-12 minggu dan jumlahnya akan mencapai 10^3 - 10^4 , yang merupakan jumlah yang cukup untuk

Note : *) jangan diisi/dirubah

menimbulkan sebuah respon imun seluler yang dapat dideteksi dalam reaksi pada uji tuberkulin *skin test*. Bakteri kemudian akan merusak makrofag dan mengeluarkan produk berupa tuberkel basilus dan kemokin yang kemudian akan menstimulasi respon imun. (Kemenkes RI, 2020)

Diagnosis TBC laten

Diagnosis TBC laten dilakukan menggunakan uji tuberkulin atau IGRA. Diagnosis TBC laten juga harus diikuti upaya membuktikan tidak terdapat TBC aktif melalui anamnesis riwayat pengobatan, foto toraks, pemeriksaan fisis dan bila diperlukan pemeriksaan sputum mikrobiologi, selain uji tuberkulin (TST) atau IGRA. (Ahmad S. 2011) Uji tuberkulin dilakukan dengan menyuntikan intradermal 0,1 ml PPD 5 TU dengan teknik Mantoux selanjutnya pembacaan hasil uji tuberkulin dilakukan dalam 48-72 jam oleh tenaga kesehatan terlatih. Pemeriksaan IGRA yang dapat digunakan saat ini adalah 2 jenis pemeriksaan IGRA yaitu: quantiFERON®-TBC Gold-in-Tube test (QFT-GIT) dan T-SPOT®

Peran MicroRNA infeksi Mycobacterium tuberculosis

M. tuberculosis merupakan organisme purba yang telah terkoordinasi dengan inang manusianya, sehingga telah beradaptasi dengan makrofag dalam sel inang untuk kelangsungan hidupnya (Catalanotto, C *et al.*, 2016) Sampai saat ini, sedikit yang diketahui tentang bagaimana respon imun makrofag berubah selama infeksi tuberkulosis oleh miRNA inang, yang merupakan respon imun fagosit pertama di lingkungan mikro paru relatif terhadap *M. tuberculosis*. Untuk memastikan kelangsungan hidup dan proliferasi, bakteri patogen memanipulasi berbagai jalur dan fungsi seluler inang (Bhavsar AP 2007). Regulasi ekspresi miRNA oleh infeksi karena bakteri patogen, segera setelah infeksi terjadi, adalah sebagai bagian penting dari respon inang terhadap infeksi, serta strategi molekuler baru untuk mengatur jalur sel inang oleh bakteri. Sedangkan makrofag adalah sel target untuk infeksi *Mycobacterium* tetapi tidak terpengaruh oleh miRNA, selama infeksi. Titik kritis dari respon imun yang melekat dan didapat adalah sel dendritik yang dapat mengaktifkan dan mempolarisasi respon sel T topikal, diatur oleh miRNA (Henriksen, M *et al.*, 2014). miRNA memainkan peran penting dalam mengatur fungsi utama makrofag, sel dendritik, dan Natural Killer Cells (NKC) (Beznan NA 2010) Banyak penelitian menunjukkan perubahan ekspresi gen dalam makrofag dan NKC, karena TBC laten dan aktif, dan juga pada individu yang sehat, dibandingkan dengan mereka yang menderita TBC (Maertzdorf J *et al.*, 2011) miRNA mengatur perubahan ekspresi gen dan variasi dalam komposisi seluler. Beberapa miRNA mengatur diferensiasi sel T dan fungsinya (Lui YL *et al.*, 2010) menunjukkan bahwa jalur aktivasi makrofag intrinsik dapat mengubah regulasi, melalui beberapa miRNA.

miRNA-21

miRNA-21 merupakan salah satu dari beberapa miRNA yang pertama sekali ditemukan, dan termasuk miRNA intron (gen coding miR-21 berada di daerah intron). Gen yang mengkode miR-21 berada di kromosom 17q23.2, overlapping dengan gen yang mengkode protein TMEM49 (VMP-1) (Kumarswamy *et al.*, 2011).

Mycobacterium adalah penginduksi ekspresi miR-21, yang menyebabkan melemahnya aktivasi makrofag dan imunitas yang bergantung pada Th1 (Zhai, W *et al.*, 2019) Meskipun mekanisme yang tepat untuk mengatur ekspresi Bcl2 oleh miR-21 tidak diketahui, penghambatan miR-21 menginduksi produksi IL-12 dan menginduksi respons anti-mikobakteri, dan miR-21 dapat dianggap sebagai strategi efektif bagi mikobakteri untuk melarikan diri dari inang, respon imun dan membangun infeksi kronis (Najafi-Shoushtari, S.H *et al.*, 2010).

miRNA-144-5p

MiR-144-5p diekspresikan secara berlebihan dalam darah, PBMC, dan dahak pasien TBC aktif dan kadarnya menurun setelah terapi anti-tuberkulosis (Lv, Y dkk 2016) (Liu, Y. dkk 2016). In vitro, diregulasi dalam makrofag yang diturunkan dari monosit manusia setelah infeksi *M. tuberculosis* (Kim, J.K. dkk 2018). MiR-144-3p secara langsung mengikat wilayah 3'UTR dari DRAM2 mRNA (DNA kerusakan diatur autophagy modulator 2), yang mengkodekan protein lisosom transmembran yang berinteraksi dengan komponen kunci dari mesin autophagy (Kim, J.K dkk 2017). Pada PBMC pasien dengan TBC aktif, miR-144-5p terutama diekspresikan oleh sel T. Ekspresi berlebih miR-144-5p dalam sel T menurunkan proliferasi sel dan mengurangi sekresi IFN γ dan TNF α pada stimulasi TCR. Secara keseluruhan, data ini menunjukkan bahwa peningkatan regulasi miR-144-5p dalam makrofag dan sel T

Note : *) jangan diisi/dirubah

selama Infeksi M. tuberculosis merupakan mekanisme lain untuk menghindari kekebalan anti-tuberkulosis melalui penghambatan pematangan fagosom dan fungsi sel T.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan penelitian potong lintang (*cross sectional*). Populasi penelitian adalah semua pasien yang terdiagnosis TB paru yang datang melakukan pemeriksaan di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Sampel merupakan subyek penelitian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia ikut dalam penelitian ini. Sampel diperoleh secara total sampling, yaitu semua pasien TB yang datang melakukan pemeriksaan ke BBKPM Makassar dan orang yang kontak serumah, yang memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi. Sampel yang dibutuhkan yaitu sampel sputum dan sampel darah pada penderita Tuberkulosis, dan sampel darah untuk kontak serumah.

Prosedur Kerja Penelitian

Langkah-langkah Pengumpulan sampel

1. Penderita TB dan subjek penelitian diwawancarai dengan kuisioner yang sudah terstandarisasi.
2. Sampel darah vena diambil sebanyak 5-10 ml untuk pemeriksaan dengan metode QuantiFERON-TB Gold In-Tube di laboratorium dan sampel sputum untuk pemeriksaan BTA.
3. **Pemeriksaan Sputum**
4. **Dekontaminasi Sputum**
5. **Smear dengan Pewarnaan Ziehl-Neelsen**
6. **Kultur Pada Medium Cair MGIT960 (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*)**
7. **Pemeriksaan IGRA dengan Quanti FERON-TB GoldPlus (QFT-Plus)**
8. **Ekstaksi RNA dari sampel darah**
9. **Lisis Sel**

a. RNA Binding

Pada Filter column ditambahkan 400 ul etanol 70% yang dipreparasi dengan ddH₂O ke dalam tabung lalu pindahkan seluruh campuran ke dalam RB column (pasang RB column dengan collection tube 2 ml terlebih dahulu). Sentrifus 14-16.000 x g selama 1 menit lalu supernatan dibuang dan pasang kembali RB column ke collection tube.

b. Wash

Sebanyak 400 ul W1 Buffer ditambahkan ke dalam RB Column lalu disentrifugasi 14-16.000 x g selama 1 menit, buang dan pasang kembali RB Column kemudian ditambahkan 600 ul Wash Buffer (Pastikan Wash Buffer sudah di tambah Ethanol) ke dalam RB column. Sentrifus 14-16.000 xg selama 30 detik lalu buang dan pasang kembali RB column. Sebanyak 600 ul Wash Buffer ditambahkan ke dalam RB Column kemudian disentrifus 14-16.000 xg selama 30 detik. Buang dan pasang kembali RB column lalu disentrifus kembali 14-16.000 xg selama 3 menit untuk mengeringkan matrix column.

c. RNA Elution

RB Column dipindahkan ke dalam tube effendorf 1.5 ml baru (steril) selanjutnya ditambahkan 50 ul RNase free water (untuk meningkatkan konsentrasi RNA, inkubasi pada suhu ruang selama menit) lalu disentrifus 14-16.000 xg selama 1 menit.

10. Pemeriksaan Ekspresi miRNA menggunakan Real-time PCR

Untuk kuantitasi miRNA-21 dan miRNA-144-5p dilakukan proses real-time PCR (q-PCR) menggunakan primer spesifik. Prinsip pemeriksaan ini adalah sekuens spesifik miRNA-21 dan miRNA-144-5p yang terdapat pada cDNA akan mengalami amplifikasi pada fragmen yang dibatasi sepasang primer spesifik. Amplifikasi dilakukan dengan kit komersial (miRCURY LNA miRNA PCR assay GeneGlobe ID : YP00204698 Qiagen-Cat No : 339306 MIMAT0000086). Sekuens spesifik yang digunakan untuk primer miRNA-21 Urutan primer untuk quantitative real-time PCR miRNA-21

Sebelum dilakukan amplifikasi, master mix disiapkan dengan mencampur 5 µl SsoFastTM EvaGreen[®] Supermix, 1 µl primer forward, 1 µl primer reverse (masing-masing konsentrasi primer 10 nM), volume

Note : *) jangan diisi/dirubah

cDNA sesuai dengan konsentrasi cDNA 150 ng/μl dan volume nuclease free water disesuaikan hingga mencapai 3 μl campuran cDNA dan nuclease free water. Mesin real-time PCR yang digunakan yaitu CFX96 Touch Real-time PCR Detection System (Bio-Rad, California, USA) yang terhubung dengan Software CFX Manager™ Software #1845000 for Windows.

Hasil amplifikasi dideteksi secara real time dan dilaporkan sebagai cycle threshold (CT), yaitu jumlah siklus amplifikasi pada saat ampikon terdeteksi mencapai ambang deteksi (threshold).

Hasil Penelitian Berdasarkan hasil pemeriksaan miRNA-21 pada tuberkulosis aktif, dan tuberkulosis laten, kelompok kontrol pada penderita TBC paru aktif 37 kali lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat. Sedangkan ekspresi miRNA-21 14 kali lebih tinggi pada tuberkulosis aktif dibandingkan pada tuberkulosis laten. Ekspresi miRNA-21 pada tuberkulosis laten ditemukan 2 kali lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat, sedangkan ekspresi miRNA-144-5p pada pasien TB paru aktif 35 kali lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat. Dibandingkan dengan tuberkulosis laten, ekspresi miRNA-144-5p 51 kali lebih tinggi pada tuberkulosis aktif. Ekspresi miRNA-144-5p pada tuberkulosis laten ditemukan 0,6 kali lebih rendah dibandingkan pada kontrol sehat. Dengan penelitian ini terdapat peningkatan yang signifikan pada ekspresi miRNA-21 dan miRNA 144-5p pada TB paru aktif dibandingkan dengan TB Laten

Luaran Penelitian miRNA-21 dan miRNA 144-5p dapat digunakan sebagai biomarker yang baik untuk diagnosis penyakit. tuberkulosis karena dapat membedakan tuberkulosis aktif dengan tuberkulosis laten

Kesimpulan *Ekspresi miRNA-21 14 kali lebih tinggi pada tuberkulosis aktif dibandingkan tuberkulosis laten. Oleh karena itu, ekspresi gen miRNA-21 direkomendasikan sebagai penanda pembeda antara tuberkulosis aktif dan laten.*

- **Daftar Pustaka**
- WHO *Global Tuberculosis Report 2021*; Geneva, 2021;
- Penn-Nicholson, A.; Mbandi, S.K.; Thompson, E.; Mendelsohn, S.C.; Suliman, S.; Chegou, N.N.; Malherbe, S.T.; Darboe, F.; Erasmus, M.; Hanekom, W.A.; et al. RISK6, a 6- gene transcriptomic signature of TB disease risk, diagnosis and treatment response. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 1–21, doi:10.1038/s41598-020-65043-8.
- Zhou, M.; Yu, G.; Yang, X.; Zhu, C.; Zhang, Z.; Zhan, X. Circulating microRNAs as biomarkers for the early diagnosis of childhood tuberculosis infection. *Mol. Med. Rep.* **2016**, *13*, 4620–4626, doi:10.3892/mmr.2016.5097.
- Sinigaglia, A.; Peta, E.; Riccetti, S.; Venkateswaran, S.; Manganelli, R.; Barzon, L. Tuberculosis-Associated MicroRNAs: From Pathogenesis to Disease Biomarkers. *Cells* **2020**, *9*, 1–23, doi:10.3390/cells9102160.

Note : *) jangan diisi/dirubah

*Note : *) jangan diisi/dirubah*