

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit tuberkulosis (TB) merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang memiliki peranan penting di dunia ini. Insiden TB bervariasi dari 9 kasus per 100.000 penduduk dalam satu tahun di Amerika Serikat dan 110-165 kasus per 100.000 penduduk dalam satu tahun di negara-negara berkembang seperti Asia dan Afrika. Pada tahun 2011, ada 8,7 juta kasus baru tuberkulosis aktif di dunia (13% diantaranya adalah juga terinfeksi HIV) dan 1,4 juta diantaranya meninggal, termasuk 430 ribu orang yang meninggal karena juga terinfeksi HIV. Banyak kasus penyakit TB baru yang muncul di dunia mencapai 132 kasus per 100 ribu penduduk dan kasus BTA positif sebesar 82 kasus per 100 ribu penduduk dengan angka keberhasilan pengobatan sebesar 91 persen pada tahun 2013. Setiap detik ada satu orang yang terinfeksi bakteri tuberkulosis di dunia ini dan sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi bakteri tuberkulosis (WHO, 2012).

Setiap tahun sekitar 300 ribu orang terdiagnosis tuberkulosis dengan angka kematian mencapai 61 ribu orang di Indonesia. Pada tahun 2012, tercatat 197 ribu kasus baru TB Basil Tahan Asam (BTA) positif. Perinciannya, laki-laki 117 ribu orang dan perempuan 80 ribu orang. Angka ketercatatan kasus TB perempuan lebih rendah dari laki-laki, yakni sekitar 115 banding 151 orang dalam 100 ribu penduduk. Jumlah terbesar kasus TB di dunia terjadi di Asia Tenggara dengan persentase 33 % dari seluruh kasus TB di dunia. Namun bila

dilihat dari jumlah penduduknya, terdapat 182 kasus per 100 ribu penduduk (Lusia, 2013). Indonesia pada tahun 2012 juga telah ditetapkan oleh WHO sebagai negara urutan nomor 4 dengan penderita TB terbanyak setelah India, Cina, dan Afrika Selatan (WHO, 2012)

Penyakit tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini bersifat aerob sehingga membutuhkan oksigen agar dapat hidup. Penyakit Tuberkulosis dapat terjadi apabila seseorang menghirup udara yang terkontaminasi droplet dengan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* di dalamnya. Bakteri TB tadi kemudian membentuk fokus primer/*Ghon focus* di jaringan paru-paru. Fokus primer dapat menimbulkan peradangan di saluran getah bening yang dapat menjalar ke hilus (limfadenitis regional). Peradangan tersebut diikuti oleh pembesaran kelenjar getah bening di hilus (limfadenitis regional). Fokus primer bersama-sama dengan limfadenitis regional dikenal sebagai kompleks primer. Kompleks primer nantinya bisa sembuh tanpa meninggalkan bekas, sembuh dengan meninggalkan bekas (Fokus Rich), atau menyebar ke jaringan atau organ lain (CDC, 2013).

Bakteri TB dapat tetap aktif dan peradangan di sistem limfe menetap bila tidak diobati dengan benar. Kasus penyakit tuberkulosis *multi drug resistant* (MDR) di Indonesia diperkirakan sebanyak 5.900 kasus yang berasal dari penyakit tuberkulosis paru dan 1.000 kasus dari pengobatan ulang penyakit tuberkulosis paru (WHO global report 2013). Bakteri TB nantinya juga dapat menyebar secara hematogen ke organ lain kemungkinan melalui monosit yang terinfeksi dan salah satu organ yang dapat terkena adalah otak. Otak adalah salah satu organ kedua yang cocok selain paru-paru karena mengandung banyak oksigen agar dapat mengatur kerja tubuh (CDC, 2013).

Mycobacterium tuberculosis bersama makrofag dapat menuju ke sistem saraf pusat (SSP) melalui jalur limfohematogen. Mikroglia, yakni jenis makrofag yang ada di SSP, bertugas untuk memfagositosis atau membunuh bakteri tuberkulosis. Apabila bakteri tuberkulosis masih dapat hidup dalam mikroglia, mikroglia akan bertindak sebagai *antigen presenting cell* (APC) yang akan mempresentasikan antigen bakteri tuberkulosis yang diingesti dan mengeluarkan *interleukin-12* (IL-12) ke sel T CD4⁺ naif. Sel T CD4⁺ naif nantinya akan teraktivasi dan mengeluarkan *interferon gamma* (IFN γ) yang berfungsi untuk mengaktivasi mikroglia agar dapat membunuh bakteri tuberkulosis yang ada di dalamnya (Abbas *et al*, 2010).

Mikroglia yang teraktivasi ini juga menghasilkan sejumlah sitokin *pro-inflammatory* / kemokin yang berperan penting dalam infeksi bakteri tuberkulosis di SSP. Selama teraktivasi, mikroglia akan memproduksi dan mensekresikan sitokin *pro-inflammatory* dan kemokin seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), *interleukin 6* (IL-6), *interleukin satu beta* (IL-1 β), *chemokin C-C motif ligand 2* (CCL2), *chemokin C-C motif ligand 5* (CCL5), dan *chemokin C-X-C motif ligand 10* (CXCL 10) (Rock *et al.*, 2004).

Makrofag atau mikroglia yang teraktivasi tadi nantinya juga akan mengeluarkan Matrix Metalloproteinase (MMP) karena MMP disekresi saat terjadi infeksi sistem saraf pusat, kelainan saraf degeneratif/inflamasi, trauma, hipoksia/kekurangan oksigen, atau keracunan. Infeksi dan inflamasi pada sistem saraf pusat mengeluarkan respon proinflammatory seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan *interleukin 1 beta* (IL-1 β) yang dapat mempengaruhi pengeluaran MMP. MMP yang dihasilkan biasanya MMP-2, -3, dan -9. Namun, MMP-2 memiliki peranan pada saat kondisi normal dan patologis sedangkan

MMP-9 hanya dikeluarkan saat proses inflamasi (Gill *et al.*, 2010). Oleh karena itu, MMP-2 digunakan dalam penelitian ini untuk melihat hubungannya dengan faktor-faktor inflamasi lainnya.

Peneliti ingin membuktikan kebenaran tentang peningkatan ekspresi MMP-2 pada infeksi tuberkulosis yang telah menyebar ke otak pada hewan coba *mus musculus*. Waktu yang dipakai adalah 8 dan 16 minggu karena waktu 8 minggu menandai infeksi akut dan waktu 16 minggu menandai infeksi kronis. Waktu 8 minggu juga dipakai karena waktu inkubasi bakteri tuberkulosis ke paru-paru sekitar 8 minggu sehingga rentang waktu yang sama digunakan untuk melihat adakah kelainan pada otak. Bila tidak ada, waktu 8 minggu ditambah menjadi 16 minggu untuk melihat apakah pada 8 minggu berikutnya terjadi perubahan di otak karena bakteri tuberkulosis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas maka penelitian ini diajukan untuk menjawab rumusan masalah sebagai berikut:

Apakah infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang telah menyebar ke otak dapat berpengaruh pada ekspresi MMP-2 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membuktikan bahwa infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang telah menyebar ke otak dapat membuat perubahan jumlah ekspresi *Matrix Metalloproteinase* (MMP) -2 di otak.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui ekspresi *Matrix Metalloproteinase* (MMP)-2 pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang telah menyebar ke otak.
2. Untuk mengetahui sebab perubahan ekspresi *Matrix Metalloproteinase* (MMP)-2 pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang telah menyebar ke otak.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Dapat digunakan sebagai dasar teori untuk menambah ilmu pengetahuan dalam bidang kesehatan tentang kegunaan MMP-2 dalam proses infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang telah menyebar ke otak.

1.4.2 Manfaat Praktis

Dapat diterapkan pada masyarakat sebagai deteksi dini *Mycobacterium tuberculosis* yang telah menyebar ke otak.