

BAB 1

PENDAHULUAN

1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TBC) adalah yang terbanyak kedua setelah HIV / AIDS sebagai pembunuh terbesar di seluruh dunia karena agen menular tunggal. Pada tahun 2012, 8,6 juta orang jatuh sakit dengan TBC dan 1,3 juta meninggal akibat TBC. Lebih dari 95% kematian akibat TB terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah, dan di antara tiga penyebab kematian bagi wanita usia 15 sampai 44. Pada tahun 2012, diperkirakan 530.000 anak-anak menjadi sakit dengan TB dan 74.000 anak HIV-negatif meninggal karena TBC. TBC merupakan pembunuh utama orang yang hidup dengan HIV menyebabkan seperempat dari seluruh kematian. TBC resisten multi-obat (MDR-TB) hadir di hampir semua negara yang disurvei. Perkiraan jumlah orang yang jatuh sakit dengan TB setiap tahun menurun, meskipun sangat lambat, yang berarti bahwa dunia berada di jalur untuk mencapai Tujuan Pembangunan Milenium untuk menurunkan penyebaran TBC pada tahun 2015. Angka kematian TBC menurun 45% antara tahun 1990 dan 2012. Diperkirakan sekitar 22 juta jiwa diselamatkan melalui penggunaan DOTS dan strategi Stop TBC yang direkomendasikan oleh WHO (WHO, 2013).

Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit yang dapat menyebabkan kematian, mulai dari anak – anak hingga dewasa, dan cara penularannya pun mudah yaitu melalui droplet yang dikeluarkan melalui bersin maupun dahak dari penderita. TBC tidak hanya terjadi di paru saja, melainkan dapat terjadi di bagian tubuh yang lain. TBC ini menyebar dapat melalui pembuluh darah maupun kelenjar getah bening dan dapat menginfeksi kulit, tulang, otak (Konstantinos A, 2010).

Ada banyak faktor resiko yang dapat menyebabkan tuberkulosis. Seperti imunitas yang rendah, kemudian mendapatkan paparan BTA (Bakteri tahan asam) positif dari penderita tuberkulosis yaitu melalui percikan dahak. Paparan BTA positif memberikan pengaruh lebih besar dari pada BTA negative yang dapat diperiksa melalui sputum penderita. Orang dengan daya tahan tubuh buruk akan lebih mudah terpapar, seperti penderita HIV / AIDS atau bisa juga dalam kondisi malnutrisi / gizi buruk (Lawn, 2011).

Pada saat *Mycobacterium tuberculosis* masuk ke tubuh pertama kali, maka akan terjadi infeksi primer. Droplet yang terhirup sangat kecil ukurannya, sehingga dapat melewati sistem pertahanan mukosiler bronkus dan terus berjalan sehingga sampai di alveolus serta menetap di sana. Waktu antara terjadinya infeksi sampai pembentukan kompleks primer adalah sekitar 4-6 minggu. Apabila tidak diobati, maka bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dapat menyebar ke organ tubuh yang lain melalui jalur limfogen maupun aliran darah. (Golden et al., 2005)

Mycobacterium tuberculosis ini dapat memasuki otak dengan melewati sawar otak atau *blood brain barrier* (BBB) sebagai organisme bebas atau melalui neutrofil atau monosit yang terinfeksi. Untuk tuberkulosis di sistem saraf pusat, penyakit ini dimulai dengan pengembangan rich fokus di otak, sumsum tulang belakang, atau meningen. Lokasi dari fokus ini dan kemampuan untuk mengendalikan mereka akan menentukan bentuk tuberkulosis yang terjadi. Tuberkulosis yang terjadi di system saraf pusat disebut meningitis tuberkulosis dan sebutan lain seperti ensefalitis, atau abses otak tuberkulosis kurang umum sebagai tuberkulosis di system saraf pusat (Rom, 2004).

Oksida nitrat adalah radikal bebas reaktif yang bertindak sebagai mediator biologis (Petruson, 2005). Terdapat tiga macam yaitu N-NOS (*Neuronal Nitric Oxide Synthase*), E-NOS (*Endothelial Nitric Oxide*), iNOS (*Inducible Nitric*

Oxide Synthase), iNOS sendiri merupakan bagian dari sistem imun tubuh manusia yang dikeluarkan oleh mikroglia dan akan berpartisipasi dalam kegiatan anti mikroba dan dapat sebagai anti tumor (Mungrue *et al.*, 2002). Ketika *Mycobacterium tuberculosis* masuk ke dalam otak melalui jalur limfogen, maka mikroglia yang merupakan jenis makrofag yang ada di sistem saraf pusat akan melakukan tugasnya untuk memfagositosis atau membunuh *Mycobacterium tuberculosis*. Mikroglia yang teraktivasi akan menghasilkan sitokin – sitokin proinflamasi seperti Interleukin-1, Tumor necrosis factor alpha and Interferon gamma. Selain menghasilkan sitokin proinflamasi, mikroglia juga mengeluarkan iNOS. Dengan bantuan dari *L-Arginine* dan *L-Citrulline*, iNOS akan mengeluarkan *nitric oxide* sebagai anti mikroba (Andrew, 1999). Sedangkan E-NOS hanya terbatas dalam endotel sel saja yang bertugas sebagai vasodilator dan N-NOS juga terbatas dalam jaringan saraf yang bertugas sebagai komunikator antar sel (Stuehr, 1999).

Oleh karena itu, Peneliti ingin membuktikan kebenaran perubahan pada ekspresi iNOS yang akan diperiksa pada penderita tuberkulosis karena pengaruhnya yang fatal. Peneliti sendiri memilih iNOS karena iNOS memiliki kemampuan sebagai antimikrobal yang akan keluar jika terjadi infeksi, oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui bagaimana perubahan iNOS ini di tinjau dari perubahan iNOS pada awal infeksi, kemudian mulai dari inkubasi 8 minggu dari waktu penderita terinfeksi. Dilanjutkan menjadi 16 minggu untuk melihat perubahan yang lebih lanjut. Penelitian ini mungkin dapat digunakan sebagai marker untuk mendiagnosa tuberkulosis di otak. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui peningkatan atau penurunan protein INOS yang terjadi di otak penderita tuberkulosis.

1. 2. Rumusan Masalah

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

Apakah infeksi *Mycobacterium tuberculosis* menyebabkan perubahan ekspresi iNOS pada jaringan otak mencit?

1. 3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

1. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi iNOS pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada jaringan otak mencit.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi iNOS pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada jaringan otak tikus pada masa inkubasi 0 minggu.
2. Mengetahui ekspresi iNOS pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada jaringan otak tikus pada masa inkubasi 8 minggu.
3. Mengetahui ekspresi iNOS pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada jaringan otak tikus pada masa inkubasi 16 minggu.

1. 4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Dapat mengetahui peningkatan atau penurunan ekspresi iNOS pada infeksi sekuensial *Mycobacterium tuberculosis* pada jaringan otak mencit.

1.4.2 Manfaat Klinis

1. Dapat mengetahui kegunaan lain dari ekspresi iNOS pada penyakit *Mycobacterium tuberculosis* seperti marker atau diagnosa dini.