

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan masalah kesehatan utama di dunia, dari laporan WHO tahun 2012 diperkirakan sekitar 8,7 juta penduduk dunia mengidap infeksi tuberkulosis. Nilai ini setara dengan sepertiga dari jumlah populasi seluruh dunia. Angka kematian yang terjadi tercatat sekitar 1,4 juta per tahun. TB banyak dijumpai di negara-negara berkembang atau berpenghasilan rendah seperti Asia (59%) dan Afrika (29%). Indonesia menduduki peringkat ketiga yaitu sekitar 0,68 juta jiwa. Biaya yang diperlukan untuk pemberantasan TB di seluruh dunia mencapai 8 milyar dollar AS per tahun, termasuk untuk pengobatan dan pencegahan. Keterlibatan sistem saraf pusat adalah bentuk yang paling parah dari tuberkulosis. Kasus TB melibatkan sistem saraf pusat (SSP) tercatat hanya 1% dari kasus TB keseluruhan. Walaupun angka kejadian TB melibatkan SSP jarang terjadi, namun memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Di amerika serikat pada tahun 2005, tercatat 6,3 % pasien TB di luar paru melibatkan SSP (meningitis tuberkulosis) (WHO, 2012).

Tuberkulosis SSP disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis (M.tb)* yang menyebar dan belum dapat dihancurkan dengan sempurna oleh makrofag alveolar (Rock *et al.*, 2008). Diyakini penyebaran *M.tb* menyebar dalam bentuk penyebaran hematogenik tersamar (*occult hematogenic spread*). Berawal dari perkembangan *M.tb* yang menembus sawar darah otak yang tersusun atas sel *endothelial mikrovascular monolayer* (Tarakad, 2013). Pada penelitian Jain *et al*,

(2006), dengan menggunakan model invitro sel endothel sawar darah otak, menunjukkan bahwa *Mycobacterium tuberculosis* mempunyai sebuah kemampuan secara aktif untuk menginfeksi dan melintasi sel endotel yang melapisi sawar darah otak (Beamer and Turner, 2005).

*M.tuberculosis* strain H37Rv memiliki kemampuan invasi serta merubah struktur dari kompleks sel endotel di otak manusia. Kemampuan invasi pada kompleks sel endotel otak manusia ditengarai karena adanya tonjolan-tonjolan mikrovili pada pintu masuk, yang mendorong keterlibatan sel aktin pada sitoskeleton inang untuk melakukan penyusunan ulang. Kondensasi F-aktin juga terjadi selama serangan *mycobacterium* dan invasi *M. tuberculosis* pada kompleks sel endothelial di otak yang dihambat oleh *cytochalasin D*. Selain itu, gen *Rv0986* dan *Rv0987* yang dimiliki oleh *Mycobacterium tuberculosis* memiliki potensi untuk meningkatkan virulensi dan adhesi pada sel inang (Rock *et al.*, 2008).

*Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv dapat merekonstruksi ulang sitoskeleton sehingga membuat bentuk sel menjadi tidak bulat lagi, sawar darah otak juga berubah bentuk sehingga *M.tb* mampu masuk sendiri ataupun menembus masuk bersama makrofag. Pada penelitian sebelumnya juga telah membuktikan bahwa tidak ada perubahan ekspresi *VE Chaderin* pada *adherence junction* yang artinya sawar darah otak masih intact, tidak terjadi kerusakan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa leukosit dan makrofag mampu masuk menembus sawar darah otak tanpa merusak strukturnya, yaitu dengan cara diapadesis (Beamer and Turner, 2005).

Masuknya *M.tuberculosis* menembus *Blood Brain Barrier* memicu terbentuknya fokus kecil lesi kaseosa (*Rich* fokus) pada korteks dan meningen otak. Seiring berjalannya waktu, lesi *Rich* fokus akan membesar dan ruptur, sehingga menyebabkan *M.tb* menyebar ke ruang subarachnoid dan

menyebabkan meningitis. Inflamasi yang terjadi pada cairan serebrospinal (CSF) menyebabkan obstruksi bahkan infark. Selain itu, dinding pembuluh darah kortikomeningeal juga mengalami peradangan (vasculitis) yang menyebabkan menurunnya aliran darah ke jaringan otak (iskemia) dan menyebabkan sel-sel neuron kekurangan oksigen dan faktor pertumbuhan (Tarakad, 2013).

Terjadinya iskemia dan berkurangnya pasokan glukosa, memicu terjadinya influx  $\text{Ca}^{2+}$  ke dalam sel neuron dan ekspresi glutamat yang meningkat. Metabolisme glukosa pun beralih ke proses yang anaerobik sehingga membuat ATP semakin terkuras dan terjadilah asidosis. Influx  $\text{Ca}^{2+}$  mengakibatkan mitokondria menjadi “*overloaded*”, sehingga terjadi kegagalan metabolik mitokondria. Hal ini mengakibatkan sel neuron terpicu untuk melakukan program kematian sel via apoptosis (Husada, 2004).

Apoptosis merupakan program kematian sel (*programmed cell death*) yang dapat terjadi secara intraseluler dan ekstraseluler dengan melibatkan *caspase* dalam prosesnya atau melalui jalur yang tidak melibatkan *caspase*, yang dinamakan *Caspase-Independent Pathways* (Kumar *et al.*, 2007; Husada, 2004). Sel yang mengalami apoptosis ditandai dengan kondensasi kromatin dan fragmentasi DNA kromosomal (Sudoyo *dkk.*, 2009). Sekilas proses apoptosis memiliki kemiripan dengan nekrosis, namun pada apoptosis tidak terjadi ruptur membran plasma (Gauthier, 2004). Proses apoptosis tidak menginduksi terjadinya reaksi inflamasi, namun prosesnya diinduksi oleh reaksi inflamasi sebelumnya (Krijnen *et al.*, 2002).

Oleh karena itu, peneliti ingin membuktikan kebenaran bahwa infeksi *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv di jaringan otak dapat mengakibatkan apoptosis sel neuron otak mencit (*Mus musculus*). Peneliti memilih meneliti apoptosis sel neuron dikarenakan apoptosis merupakan respon fisiologis sel terhadap adanya suatu kelainan, salah satunya karena infeksi. Penelitian ini

dilakukan dengan cara menginfeksi mencit dengan *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv selama 8 dan 16 minggu. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh dari infeksi *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv terhadap peningkatan jumlah apoptosis sel neuron pada otak mencit (*Mus musculus*).

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah infeksi *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv di otak dapat mengakibatkan apoptosis sel neuron otak mencit (*Mus musculus*) ?
2. Apakah terjadi peningkatan jumlah apoptosis sel neuron pada otak mencit (*Mus musculus*) yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv selama selama 8 dan 16 minggu ?
3. Bagaimana hubungan antara lama infeksi *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv di otak dengan jumlah apoptosis sel neuron otak mencit (*Mus musculus*) ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

1. Mengetahui adanya apoptosis sel neuron pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv di jaringan otak mencit (*Mus musculus*).

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui bahwa infeksi *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv di otak dapat mengakibatkan apoptosis sel neuron otak mencit (*Mus*

*musculus*).

2. Mengetahui adanya peningkatan jumlah apoptosis sel neuron pada otak mencit (*Mus musculus*) yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv selama 8 dan 16 minggu.
3. Mengetahui hubungan antara lama infeksi *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv di otak dengan jumlah apoptosis sel neuron otak mencit (*Mus musculus*).

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Akademik**

1. Mengetahui bahwa infeksi *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv dapat mengakibatkan apoptosis sel neuron pada otak mencit (*Mus musculus*).
2. Memberikan dasar informasi bagi pengembangan dan penelitian berikutnya mengenai apoptosis sel neuron pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv.

##### **1.4.2 Manfaat Klinis**

1. Dapat dijadikan sebagai dasar informasi untuk pengembangan terapi untuk infeksi *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv di sistem saraf pusat.

2. Dapat dijadikan sebagai dasar informasi untuk pencegahan apoptosis sel neuron pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv di sistem saraf pusat.