

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi tuberkulosis merupakan penyebab utama kematian didunia akibat agen infeksius yaitu *Mycobacterium Tuberculosis* (M.Tb) dengan angka morbiditas sekitar 1,23 juta kasus pada tahun 2024 (termasuk 150.000 orang dengan HIV). Pada tahun 2024 diperkirakan 10,7 juta orang mendertia tuberkulosis diseluruh dunia dengan prevalensi 5,8 juta pria, 3,7 juta wanita dan 1,2 juta anak-anak. Infeksi tuberkulosis sebagian besar bermanifestasi pada penyakit paru, tetapi juga bermanifestasi pada bagian tubuh lainnya, yang disebut tuberkulosis ekstraparu (WHO, 2025a; Thakur *et al.*, 2018). Sekitar 5% dari semua kasus tuberkulosis ekstraparu adalah meningitis tuberkulosis (TBM) yang diakibatkan oleh infeksi *Mycobacterium Tuberculosis* (M.Tb) pada selaput selubung otak dan medula spinalis, sehingga menyebabkan peradangan (Donovan *et al.*, 2019; Christie *et al.*, 2017). Meningitis tuberkulosis adalah infeksi ekstraparu dengan manifestasi yang paling parah dan prognosis yang cukup serius. Tingkat kematian untuk meningitis tuberkulosis 20-67% dengan pengobatan antituberkulosis dan tidak ditatalaksana hampir 100% (Peng *et al.*, 2014; Valori H. Slane *et al.*, 2024)

Derajat keparahan meningitis tuberkulosis oleh *British Medical Research Council* (BMRC) digunakan untuk menentukan prognosis. BMRC mengklasifikasikan meningitis tuberkulosis menjadi tiga derajat, derajat I (pasien sadar penuh dengan *Glassgow Comma Scale* (GCS) 15, tanpa defisit neurologis fokal), derajat II (GCS 11-14 atau GCS 15 namun terdapat defisit neurologis fokal) derajat III (GCS ≤ 10 dengan atau tanpa defisit neurologi fokal) (Tiara A., Salim H., Winugroho W., 2022). Pasien dengan meningitis tuberkulosis derajat I memiliki peluang sekitar 90% untuk bertahan hidup tanpa cacat. Pasien dengan meningitis tuberkulosis derajat II memiliki peluang sekitar 75% untuk bertahan hidup tanpa kecacatan. Pasien dengan meningitis tuberkulosis derajat III memiliki peluang <50% untuk bertahan hidup tanpa kecacatan jangka panjang (Soria *et al.*, 2019; Thwaites, 2017).

Derajat keparahan dan prognosis meningitis tuberkulosis juga dipengaruhi oleh beberapa hal seperti usia, indeks masa tubuh (IMT), dan defisit neurologis. Pada penelitian Gu J *et al.* (2015) melaporkan bahwa 63,3% pasien meningitis tuberkulosis dengan prognosis buruk berusia di atas 60 tahun (Gu J *et al.*, 2015). Selain itu, fungsi neurologis yang dievaluasi pada hari ke-28 rawat inap lebih cenderung menunjukkan prognosis buruk pada pasien yang lebih tua (Zhu *et al.*, 2023). Malnutrisi juga merupakan faktor risiko dikaitkan dengan angka kematian yang lebih tinggi pada pasien TB. Malnutrisi juga sebagai faktor risiko independen untuk kegagalan pengobatan dan reaktivasi terhadap TB (Guo *et al.*, 2025). Salah satu komplikasi meningitis tuberkulosis yaitu stroke, yang dapat menimbulkan manifestasi klinis seperti muntah, paresis nervus kranial, defisit fokal, kesadaran terganggu, hidrosefalus. Pasien meningitis tuberkulosis disertai stroke memiliki angka kematian 3 kali lebih tinggi dibanding tanpa stroke dan pasien dengan hidrosefalus sekunder pada meningitis tuberkulosis juga memiliki prognosis yang buruk walaupun disertai dengan intervensi bedah saraf (Tomidy *et al.*, 2023; Slane and Unakal, 2025).

Manifestasi klinis pada meningitis tuberkulosis yang tidak spesifik serta penggunaan antibiotik yang sangat tinggi dalam pengobatan, sehingga banyak kasus meningitis tuberkulosis yang tidak khas, menyebabkan keterlambatan diagnosis, dan mengaburkan penilaian derajat keparahan TBM sehingga meningkatkan risiko komplikasi yang berat hingga risiko kematian (Oo and K, 2025; Thwaites *et al.*, 2013; Bahr *et al.*, 2018a). Pemeriksaan penunjang pewarnaan Ziehl-Neelsen untuk basil tahan asam dapat dikerjakan dalam waktu yang cepat namun memiliki sensitivitas yang rendah (10–15%) (Bahr *et al.*, 2018a; Ho *et al.*, 2013). Kultur *Mycobacterium Tuberculosis* menunjukkan sensitivitas sekitar 40–80%, namun membutuhkan waktu yang lama sehingga mengakibatkan pengambilan keputusan klinis menjadi telat (Hai *et al.*, 2021; Ho *et al.*, 2013). GeneXpert M.TB /Rif dan GeneXpert M.TB /Rif Ultra termasuk pemeriksaan yang cepat dengan spesifitas tinggi (100%), namun sensitifitas rendah (46,5–71,1%) sehingga sepertiga kasus kemungkinan masih bisa terlewatkan (Wang *et al.*, 2024; Bahr *et al.*, 2018a). Oleh karena itu, akan ada kesulitan diagnosis dan kemungkinan kesalahan diagnosis yang tinggi ketika menggunakan CSS pada pasien yang

dicurigai meningitis tuberkulosis. Metode diagnostik yang cepat dan akurat untuk mendeteksi meningitis tuberkulosis dalam cairan serebrospinal (CSS) kemungkinan besar akan meningkatkan hasil klinis. (Luo *et al.*, 2018). Beberapa upaya sedang dilakukan untuk mendeteksi biomarker pada spesimen yang mudah didapat diantaranya darah. Beberapa penelitian sebelumnya membuktikan bahwa pengukuran biomarker protein inang menggunakan *Delta Like Ligand 1* (DLL-I) memiliki sensitivitas dan spesifitas yang beragam. Selain itu juga DLL-I juga dapat mencerminkan derajat keparahan meningitis tuberkulosis (Peng *et al.*, 2014; Manyelo *et al.*, 2021).

Mycobacterium tuberculosis merupakan bakteri penyebab penyakit tuberkulosis pada manusia. Dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* terdiri dari peptidoglikan, yang terikat dengan arabinogalaktan dan asam mikolat (asam lemak) secara kovalen. Metabolisme asam lemak berkaitan erat dengan kelangsungan hidup, virulensi dan daya tahan *Mycobacterium tuberculosis* dari serangan sistem imun tubuh manusia. Ini menunjukkan pentingnya metabolisme lemak inang terhadap kelangsungan hidup *Mycobacterium tuberculosis* (Donovan *et al.*, 2018; Bansal-Mutalik and Nikaido, 2014). Selain itu, *Lipopolysaccharide* pada dinding sel bakteri menstimulasi produksi IL-6 melalui pensinyalan NF- κ B yang dimediasi TLR. IL-6 akan berikatan dengan IL-6 receptor (IL-6R) dan memstimulasi *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3). STAT3 akan menginduksi ekspresi DLL-I yang akan berikatan dengan reseptor Notch sekitarnya. (Hildebrand D. *et al.*, 2018).

Delta Like Ligand 1 (DLL-I) merupakan protein transmembran tipe-L yang terdiri dari 723 asam amino. DLL-I adalah bagian dari ligan Notch yang merupakan kelompok reseptor transmembran dan terlibat dalam pengembangan banyak organ dan diferensiasi sel. Sinyal Notch1 memengaruhi pembentukan sel lemak dengan mengatur aktivasi asam lemak sehingga memainkan peran penting dalam metabolisme lemak. Pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, terjadi percepatan eksfoliasi ligan DLL-I, yang membantu sinyal Notch1 mempercepat diferensiasi sel lemak. Dengan demikian, karena DLL-I berpartisipasi dalam metabolisme lemak, DLL-I dapat digunakan sebagai indikator infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Peng *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2010).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada meningitis tuberkulosis ditemukan peningkatan DLL-I pada serum dan juga CSS namun dengan spesifitas dan sensitifitas berbeda. Penelitian oleh Peng Yue *et al.*, di Tiongkok dari tahun 2009-2012 didapatkan peningkatan kadar DLL-I dalam CSS pada meningitis tuberkulosis dibandingkan pasien meningitis virus, meningitis bakteri, meningitis kriptokokus dan kelompok control yang menggunakan nilai batas $\geq 0,77$ ng/ml dengan sensitifitas 100 % dan spesifitas 96,9%. (Yue et al., 2013). Penelitian sama yang dilakukan oleh Tao Peng *et al.*, di China Oktober 2008 hingga Februari 2012 membandingkan kadar DLL-I serum dan CSS pada pasien infeksi sistem saraf pusat dengan pasien tumor metastasis intrakranial dengan kanker paru tanpa gejala infeksi sistem saraf pusat, dengan hasil peningkatan DLL-I pada serum (sensitifitas 82,3%; spesifitas 91%) dan CSS (sensitifitas 87%; spesifitas 99%) pada meningitis tuberkulosis dibanding yang lainnya (Peng *et al.*, 2014). Hal yang berbeda didapatkan pada penelitian Nathan C Bahr *et al.*, di Uganda tahun 2018, 139 pasien yang terinfeksi HIV dengan dugaan meningitis ditemukan peningkatan kadar DLL-I pada CSS pasien meningitis tuberkulosis dibanding meningitis jenis lainnya dengan nilai batas > 1150 pg/ml memiliki sensitivitas yang buruk (32%) tetapi spesifitas yang tinggi (98%) (Bahr *et al.*, 2018b).

Penelitian lain oleh Jingling et al di Rumah Sakit Rakyat distrik Xinhui dari September 2021 hingga Juli 2022 didapatkan DLL-I meningkat pada pasien TB aktif, dengan tingkat yang lebih tinggi pada pasien TB sedang/berat dibandingkan dengan pasien TB ringan atau tanpa TB (Xie *et al.*, 2023). Penelitian lainnya juga dilakukan di Cina oleh Jinghong Li *et al.*, dari tahun 2008 hingga 2010, terdapat peningkatan kadar DLL-I serum dan CSS pada kelompok meningitis tuberkulosis dibandingkan dengan meningitis virus, meningitis bakteri dan kelompok kontrol. Kemudian dilakukan pengamatan pada pasien meningitis tuberkulosis yang diberi pengobatan. Pada pasien yang pulih ditemukan penurunan kadar DLL-I CSS, dan terdapat peningkatan kadar DLL-I CSS pada pasien yang mengalami perburukan kondisi. Sehingga DLL-I juga dapat mencerminkan derajat keparahan meningitis tuberkulosis (Li *et al.*, 2012).

Saat ini, penelitian mengenai hubungan kadar *Delta Like I Ligand* (DLL-I) pada serum dan cairan serebrospinal terhadap derajat keparahan meningitis

tuberkulosis, masih terbatas. Hal ini menjadi latar belakang peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai apakah terdapat hubungan antara kadar *Delta Like I Ligand* (DLL-I) serum dan *cairan serebrospinal* terhadap derajat keparahan meningitis tuberkulosis yang rawat inap di RS M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar *Delta Like I Ligand* (DLL-I) serum dan cairan serebrospinal terhadap derajat keparahan meningitis tuberkulosis?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum:

Untuk mengetahui hubungan kadar *Delta Like I Ligand* (DLL-I) serum dan cairan serebrospinal terhadap derajat keparahan meningitis tuberkulosis.

1.3.2 Tujuan Khusus:

- 1.3.2.1 Mengetahui karakteristik dasar pasien meningitis tuberkulosis.
- 1.3.2.2 Mengetahui kadar *Delta Like I Ligand* (DLL-I) serum pada meningitis tuberkulosis
- 1.3.2.3 Mengetahui kadar *Delta Like I Ligand* (DLL-I) cairan serebrospinal pada meningitis tuberkulosis
- 1.3.2.4 Mengetahui hubungan kadar *Delta Like I Ligand* (DLL-I) serum terhadap derajat keparahan meningitis tuberkulosis
- 1.3.2.5 Mengetahui hubungan kadar *Delta Like I Ligand* (DLL-I) cairan serebrospinal terhadap derajat keparahan meningitis tuberkulosis
- 1.3.2.6 Mengetahui hubungan karakteristik dasar terhadap derajat keparahan meningitis tuberkulosis

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Menambah ilmu pengetahuan mengenai patogenesis meningitis tuberkulosis (TBM), terutama hubungan kadar *Delta Like Ligand I* (DLL- I) serum dan cairan serebrospinal terhadap derajat keparahan meningitis tuberkulosis.

1.4.2 Kepentingan Pelayanan

Dengan mengetahui kadar *Delta Like Ligand I* (DLL- I) serum dan cairan serebrospinal terhadap derajat keparahan meningitis tuberkulosis, sehingga dapat digunakan sebagai bagian dari pemeriksaan tambahan meningitis tuberkulosis

1.4.3 Kegunaan bagi Masyarakat

Menambah pemahaman dan pengetahuan masyarakat tentang penyakit meningitis tuberkulosis beserta faktor-faktor yang mempengaruhi derajat keparahan meningitis tuberkulosis.

