

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan infeksi bakteri yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) yang menyebabkan gangguan pada paru-paru. Jumlah kasus TB pulmonal di Indonesia pada tahun 2022 diperkirakan sebanyak 969.000 kasus, menempati peringkat ketiga di dunia setelah India dan Cina. Etambutol sebagai salah satu obat penting dalam regimen OAT, merupakan obat yang telah digunakan untuk tatalaksana TB pulmonal sejak tahun 1960. Namun demikian, etambutol diketahui berpotensi menyebabkan gangguan fungsi penglihatan seperti neuropati optik atau dikenal dengan *Ethambutol Induced Optic Neuropathy* (EON).^{1,2}

Ethambutol Induced Optic Neuropathy (EON) didefinisikan sebagai kelainan patologis pada saraf optik akibat penggunaan etambutol. Kejadian EON di dunia diperkirakan rendah dengan rerata ditemukan sebanyak 1-2% setiap tahunnya, dan mempengaruhi sekitar 100.000 individu setiap tahun. Data untuk menentukan epidemiologi EON di Indonesia masih terbatas sehingga gambaran diambil dari data rumah sakit di berbagai daerah. Juzmi dkk menemukan insiden EON pada 50% pasien yang menggunakan etambutol > 2 bulan di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan Balai Kesehatan Paru Makassar.^{3,4}

Menurut WHO, prevalensi EON sebanyak 0,3% dengan penggunaan etambutol dosis <15 mg/kgBB/hari, 1-2% kasus dengan dosis umum (15 mg/kgBB/hari) pada usia dewasa, dan 1-5% kasus dengan dosis 25 mg/kgBB/hari

pada usia lebih tua. Umumnya *EON* ditemukan pada penggunaan etambutol setelah 3-5 bulan, namun dapat ditemukan juga pada penggunaan setelah 1 bulan hingga 12 bulan. Secara klinis bahkan dilaporkan bahwa efek samping terjadi setelah penggunaan dua minggu. Penelitian meta analisis menemukan gangguan fungsi penglihatan sementara dan permanen secara kumulatif sebanyak 2,25% kasus pada pasien dalam pengobatan etambutol. *EON* dan komplikasinya dapat ditemukan bervariasi terkait dengan dosis dan durasi penggunaan etambutol.

Mekanisme pasti dari efek neurotoksik etambutol belum sepenuhnya teridentifikasi. Neuropati optik ini dapat menyebabkan kelainan visus ringan hingga atrofi nervus optik jika tidak segera ditatalaksana. Mengingat angka kejadian TB yang terus bertambah, maka dapat dipastikan penggunaan etambutol juga semakin tinggi sehingga dapat meningkatkan risiko kejadian *EON*. Dari data diatas didapatkan walaupun kasus *EON* jarang terjadi, namun risiko komplikasinya merupakan masalah serius yang dapat terjadi pada pasien yang menerima terapi etambutol jangka panjang.⁵

Etambutol diberikan pada penderita TB karena menghambat sintesis asam ribonukleus dan mengganggu sintesa protein mikobakteria dengan menghambat *arabinosyl transferase* yaitu enzim yang berperan penting pada sintesis dinding mikobakteria. Gangguan penglihatan warna merupakan gejala yang pertama kali muncul pada *EON*, namun hal ini seringkali tidak disadari oleh pasien. Setelah pengobatan dihentikan, penglihatan dapat kembali normal seperti semula, namun dapat juga terjadi kehilangan penglihatan permanen. Kerusakan permanen biasanya berhubungan dengan paparan etambutol dalam dosis tinggi serta jangka

penggunaan obat lebih dari 2 bulan, walaupun hal ini juga pernah terjadi pada pasien dengan dosis standar.^{5,6,7}

Tatalaksana saat ini untuk mengatasi EON adalah menghentikan pengobatan jika didapatkan tanda-tanda EON. Mengingat kebutuhan akan terapi TB pulmonal yang lebih mengancam nyawa jika dibandingkan dengan efek samping yang muncul, maka muncul terapi lain meskipun hanya bersifat sebagai adjuvan terhadap efek samping yang muncul akibat penggunaan obat. Penelitian yang pernah dilakukan untuk mengatasi EON diantaranya dengan menggunakan *zinc*. Nelandriani dkk pada tahun 2011 di RS Mata Cicendo mengemukakan bahwa tidak terdapat perbedaan densitas sel ganglion retina dengan dan tanpa suplementasi *zinc* pada tikus yang diberi etambutol.^{8,9}

Coenzyme Q10 (CoQ10) cukup populer penggunaannya dalam bidang kesehatan diantaranya pada pasien dengan gagal jantung kongestif, ensefalopati mitokondrial, penyakit parkinson dan degenerasi makula. CoQ10 bekerja dengan berperan pada transport elektron, produksi ATP di mitokondria dan sebagai antioksidan yang mereduksi radikal bebas, memperbaiki fungsi mitokondria, mengurangi inflamasi, serta mencegah apoptosis sel. Mekanisme ini membuat *coenzyme Q10* menjadi salah satu pilihan utama dalam pencegahan atau pengobatan kondisi yang berhubungan dengan stres oksidatif dan kerusakan mitokondria. Irma dkk menunjukkan tikus yang diberikan etambutol 25 mg/kg/hari setiap harinya dan juga diberikan CoQ10 100mg/kg/hari memiliki RGC yang lebih tebal dan utuh dibandingkan kelompok kontrol.^{8,9,10}

Citicoline (*Citidin-5'-Diphosphocholine/ CDP*) bertindak sebagai

neuroprotektif yang komprehensif melalui berbagai jalur mekanismenya. *CDP-choline* endogen adalah prekursor alami seluler sintesis fosfolipid, terutama *Phtidil Cholin (Ptdcho)*. Peningkatan sintesis *Ptdcho* dapat menghambat proses apoptosis. *Citicoline* bila diberikan akan mengalami tranformasi menjadi *cytidine* dan *choline* yang diyakini masuk kedalam sel otak secara terpisah dan memberikan efek neuroprotektif dengan meningkatkan sintesis *PtdCho*. Manfaat *citicoline* didapatkan pada berbagai kelainan saraf. . Beberapa penelitian *in vitro* dan *in vivo* telah menunjukkan bahwa *citicoline* memiliki sifat neuromodulator dan neuroprotektif pada sel ganglion retina dan mampu mengurangi gangguan morfofungsional pada sel neuronal yang rusak. Terkait dengan manfaatnya pada sistem saraf, termasuk saraf optik inilah *citicoline* dipercaya juga dapat menjadi neuroprotektor pada EON.^{11,12}

Penelitian *in vitro* Huang et al pada hewan coba tikus menunjukkan bahwa etambutol menginduksi terjadinya gangguan autofagi dan apoptosis pada sel ganglion retina/ *retinal ganglion cell (RGC)*. Pada penelitiannya, hewan coba tikus yang diberikan etambutol intraperitoneal didapatkan terjadi peningkatan ekspresi *caspase-3* (apoptosis *marker*) yang selanjutnya menyebabkan apoptosis dari RGC.^{11,13}

Nusanti dkk melaporkan pemberian etambutol 35 mg/kgbb/hari setiap harinya disertai pemberian *citicoline* 1 gram/kgbb/hari selama 1 bulan menunjukan densitas RGC yang lebih tebal dibandingkan yang tidak mendapat terapi *citicoline*.^{12,13}

Berdasarkan mekanisme kerja masing-masing *coenzyme Q10* dan

citicoline diduga keduanya dapat memberikan perbaikan densitas sel ganglion retina yang cukup efektif, oleh karena itu dapat digunakan sebagai terapi adjuvan dalam melindungi sel ganglion retina akibat efek toksik etambutol. Hal ini mendasari peneliti untuk membandingkan densitas sel ganglion retina hewan coba tikus dengan pemberian *coenzyme Q10* dan pemberian *citicoline* pada tikus yang sudah diinduksi etambutol.

1.2 Rumusan Masalah

Ethambutol induced optic neuropathy merupakan salah satu neuropati optik mitokondria dimana etambutol mengganggu fosforilasi oksidatif dan fungsi mitokondria. Sebagai *metal chelator*, etambutol mengganggu subunit kompleks mitokondria I yang mengandung *Iron* dan subunit kompleks mitokondria IV yang mengandung *copper*. Kegagalan produksi energi dan akumulasi dari oksigen reaktif menyebabkan apoptosis dan degenerasi saraf optik. Depleksi energi dan *stress* oksidatif dapat menyebabkan kerusakan mitokondria. Mitokondria juga berperan penting sebagai *buffer* influks kalsium akibat reseptor NMDA yang mengalami overstimulasi sehingga menyebabkan eksitotoksisitas sel ganglion retina oleh glutamat.

Coenzym Q10 berperan dalam transport elektron serta produksi ATP di mitokondria dan sebagai antioksidan yang mereduksi radikal bebas dan mencegah *stress* oksidatif. Peran koenzim Q10 ini khususnya di mitokondria menjadi dasar pemberian suplemen koenzim Q10 pada semua pasien tuberkulosis yang mendapat terapi etambutol untuk mencegah efek toksik okular. Sedangkan *citicoline* bersifat sebagai neuroprotektif dan menghambat proses apoptosis yang

terjadi akibat peningkatan ROS.

World Health Organisation (WHO) melaporkan toksisitas okular ditemukan pada pemberian etambutol dengan dosis 25 mg/kg/hari dimana kasus ditemukan sebanyak 5-6% kasus, sedangkan dengan dosis 35 mg/kg/hari didapatkan 18-33% kasus. Penelitian oleh Irma dkk menunjukkan tikus yang diberikan etambutol 25 mg/kg/hari setiap harinya dan juga diberikan CoQ10 100mg/kg/hari memiliki densitas RGC yang lebih tebal dibandingkan kelompok kontrol. Penelitian oleh Nusanti dkk juga melaporkan pemberian etambutol 35 mg/kgbb/hari setiap harinya disertai pemberian *citicoline* 1 gram/kgbb/hari selama 1 bulan menunjukkan densitas RGC yang lebih tebal dibandingkan yang tidak mendapat terapi *citicoline*.^{6,11-13}

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah dipaparkan dan dari beberapa penelitian yang sebelumnya bahwa dalam waktu 4 minggu sudah tampak perbedaan densitas RGC pada kelompok hewan coba yang diberi CoQ10 dan *citicoline*, maka dari dasar tersebut peneliti ingin melihat perbandingan densitas RGC pada hewan coba tikus yang diberikan etambutol dengan CoQ10 dan *citicoline* selama 4 minggu.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan efek pemberian *coenzyme Q10* dan *citicoline* terhadap densitas sel ganglion retina pada hewan coba tikus yang diinduksi etambutol.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran densitas sel ganglion retina pada hewan coba tikus yang tidak diinduksi dan diinduksi etambutol.
2. Mengetahui perbandingan densitas sel ganglion retina pada hewan coba tikus yang tidak diinduksi dan diinduksi etambutol
3. Mengetahui perbandingan densitas sel ganglion retina pada hewan coba tikus yang tidak diinduksi etambutol dengan hewan coba yang diinduksi etambutol dan diberikan *coenzyme Q10*
4. Mengetahui perbandingan densitas sel ganglion retina pada hewan coba tikus yang diinduksi etambutol dengan hewan coba yang diinduksi etambutol dan diberikan *coenzyme Q10*
5. Mengetahui perbandingan densitas sel ganglion retina pada hewan coba tikus yang tidak diinduksi etambutol dengan hewan coba yang diinduksi etambutol dan diberikan *citicoline*
6. Mengetahui perbandingan densitas sel ganglion retina pada hewan coba tikus yang diinduksi etambutol dengan hewan coba yang diinduksi etambutol dan diberikan *citicoline*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Pendidikan

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan kontribusi terhadap ilmu pengetahuan mengenai pengaruh pemberian *coenzyme Q10* dan *citicoline* sebagai terapi *adjuvant* pada pasien EON melalui hewan coba.

1.4.2 Bidang klinik

Penelitian ini diharapkan dapat dikembangkan untuk penelitian lebih lanjut

mengenai pencegahan terjadinya EON pada pasien TB Pulmonal melalui pemberian *coenzyme Q10* dan *citicoline* sebagai terapi *adjuvant* sehingga diharapkan efek samping akibat etambutol dapat diturunkan. Selain itu, penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk mengetahui *coenzyme Q10* sebagai alternatif terapi *adjuvant* yang dapat diberikan pada EON.

1.4.3 Bidang Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat terutama pasien TB dan keluarga tentang efek samping etambutol serta manfaat *coenzyme Q10* dan *citicoline* untuk pencegahan EON sehingga dapat mencegah gangguan penglihatan dan kebutaan permanen akibat etambutol.

