

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang menjadi penyebab utama masalah kesehatan dan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia. Sebelum pandemi *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19), TB merupakan penyebab utama kematian akibat infeksi tunggal, bahkan melampaui *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). TB disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yang menyebar ketika orang yang sakit TB mengeluarkan bakteri ke udara (misalnya, saat batuk). Sekitar seperempat dari populasi global diperkirakan telah terinfeksi TB, namun sebagian besar dapat dieliminasi oleh daya tahan tubuh.¹

Menurut *World Health Organization* (WHO), diperkirakan terjadi sekitar 10,4 juta kasus baru TB pada tahun 2016. Lebih dari 60% dari kasus yang diperkirakan adalah orang dewasa (90%) dan pria (65%). India, China, Filipina, Indonesia, dan Pakistan mencatat insiden tertinggi. Wilayah Asia Tenggara (45%), wilayah Afrika (25%), dan wilayah Pasifik Barat (17%) menyumbang sebagian besar kasus. Koinfeksi TB/HIV terdeteksi pada 10% (rentang 8%–12%) dari perkiraan kasus TB pada tahun 2016. Insiden yang diperkirakan di Wilayah Eropa adalah 290.000 (rentang 251.000–333.000) pada tahun 2016.²

Dari total orang yang menderita TB setiap tahun, sekitar 90% adalah orang dewasa, dengan lebih banyak kasus pada pria dibandingkan wanita. Penyakit ini umumnya memengaruhi paru-paru (TB paru) tetapi juga dapat memengaruhi bagian tubuh lain. Tanpa pengobatan, tingkat kematian akibat penyakit TB sangat tinggi (sekitar 50%). Dengan pengobatan yang direkomendasikan saat ini sekitar 85% orang dapat disembuhkan. Jumlah orang yang terinfeksi dan yang menularkan penyakit juga dapat dikurangi melalui tindakan multisektor untuk mengatasi faktor yang memengaruhi penyebaran TB seperti kemiskinan, kekurangan gizi, infeksi HIV, merokok, dan diabetes.¹

Ethambutol adalah salah satu pengobatan lini pertama untuk TB. Ethambutol digunakan dalam pengobatan tuberkulosis sejak tahun 1960-an. Obat

ini digunakan bersama dengan rifampisin (RMP), isoniazid (INH), dan pirazinamid (PZA). Ethambutol dalam kombinasi dengan isoniazid, rifampisin, dan pirazinamid digunakan sebagai alternatif streptomisin. Ethambutol disebut sebagai obat bakteriostatik karena mengganggu biosintesis dinding sel sehingga dapat menghentikan perkembangan bakteri berkali-kali lipat. Pemberian ethambutol digunakan bersamaan dengan obat antituberkulosis lainnya selama dua bulan, diikuti dengan lanjutan isoniazid dan rifampisin dan/atau ethambutol selama empat bulan.^{3,4}

Tujuan terapi TB adalah untuk menyembuhkan pasien secara individu, mengurangi risiko morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan pengobatan, mengurangi penularan *Mycobacterium tuberculosis* kepada orang lain, dan mencegah munculnya resistensi obat yang signifikan secara klinis pada bakteri tuberkulosis. Pemberian obat TB dilakukan melalui metode *Directly observed therapy* (DOT) yaitu petugas kesehatan mengamati pasien mengonsumsi obat antituberkulosis di klinik, rumah sakit, atau di tempat lain dengan tujuan meningkatkan kepatuhan terhadap pengobatan dimana ethambutol diberikan sebagai salah satu pengobatan terapi.⁵

Ethambutol adalah obat sintetis yang diberikan secara oral dan menyebar luas di seluruh tubuh, termasuk ke cairan serebrospinal. Sebagian besar ethambutol tidak berubah saat diekskresikan melalui urine. Ethambutol mengurangi sintesis polisakarida dinding sel, seperti *arabinogalactan*, untuk menghambat pertumbuhan sel mikobakteri. Ethambutol adalah obat yang bersifat bakteriostatik dengan efek samping salah satunya adalah neuropati optik. Neuropati optik ini atau lebih dikenal dengan *Ethambutol-induced optic neuropathy* (EON) yang merupakan toksisitas utama terkait pemakaian obat ethambutol. Pasien biasanya mengeluhkan penglihatan kabur bersamaan dengan perubahan persepsi warna merah-hijau. Evaluasi oftalmologi sebelum pengobatan diikuti oleh pemeriksaan berkala selama pengobatan disarankan oleh para ahli untuk memantau perubahan ketajaman penglihatan untuk memantau gejala dari neuropati optik. Pemeriksaan diskus optik biasanya akan terlihat normal; namun, seiring dengan perkembangan penyakit, akhirnya berkembang menjadi diskus optik yang pucat. Tes lapang pandang

biasanya menunjukkan skotoma sentral atau parasentral, jarang menunjukkan gambaran *altitudinal field defects* dan *bilateral temporal field defects*.^{6,7}

Ethambutol-induced optic neuropathy merupakan kejadian yang jarang pada pasien yang menerima pengobatan ethambutol untuk tuberkulosis. Beberapa studi sebelumnya melaporkan bahwa EON berkaitan dengan dosis. EON dapat pulih segera setelah penghentian ethambutol, tetapi pada sebagian kasus menunjukkan kerusakan yang terjadi tidak dapat diperbaiki. Gangguan visus bahkan dapat terjadi pada 2 minggu setelah terapi ethambutol. Sedangkan kerusakan pada sel ganglion retina pasien dapat terjadi sebelum gejala klinis dirasakan pasien. Karena dampak kepada visual yang berpotensi sangat merusak dan merugikan dari EON, banyak studi menekankan pentingnya deteksi dini penyakit ini dan tanda-tanda faktor risikonya.^{8,9}

Pada penelitian yang dilakukan Grzybowski *et,al* , Ethambutol mempunyai risiko EON lebih tinggi pada dosis 25 mg/kg/hari atau lebih. Studi lain melaporkan toksisitas ethambutol umumnya terjadi dengan dosis lebih dari 15 mg/kg, tetapi juga telah dilaporkan pada dosis yang lebih rendah. Sebuah studi melaporkan insiden neuropati optik ethambutol dengan 50% pasien yang mengonsumsi 60-100 mg/kg/hari mengalami neuropati optik, 5-6% pada 25 mg/kg/hari, dan 1% dengan dosis ≤ 15 mg/kg/hari.^{10,11}

Menurut Kementerian Kesehatan di Indonesia, dosis rekomendasi lini pertama terapi antituberkulosis untuk kasus baru tuberkulosis pada dewasa termasuk Isoniazid (5 mg/kg/hari), rifampisin (10 mg/kg/hari), pirazinamid (25 mg/kg/hari), ethambutol (15-20 mg/kg/hari) dengan dosis harian selama dua bulan yang dilanjutkan dengan terapi isoniazid dan rifampisin selama empat bulan. Namun, pasien dengan obat anti-tuberkulosis yang resisten biasanya menerima 9-11 bulan pengobatan dengan ethambutol sebagai salah satu obat yang direkomendasikan. Dosis rekomendasi ethambutol didasarkan pada berat badan yang berkisar antara 600 mg-1200 mg.¹²

Patofisiologi pasti dari efek EON belum sepenuhnya diketahui. Para peneliti telah mempelajari bahwa adanya sifat *chelating* tembaga dari ethambutol dan metabolitnya merupakan mekanisme yang terjadi pada proses toksisitas. Ethambutol mengganggu fosforilasi oksidatif dan fungsi mitokondria dengan

mengganggu kompleks I dan kompleks IV yang mengandung tembaga. Akibatnya adalah munculnya *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang mengakibatkan kerusakan jaringan dan apoptosis seluler serta penurunan produksi *Adenosine triphosphate* ATP.¹³

Ethambutol merupakan obat pilihan pertama yang telah lama digunakan untuk mengobati *Mycobacterium tuberculosis* dan merupakan penyebab neuropati optik toksik pada pasien yang mendapat OAT. Neuropati optik yang disebabkan oleh ethambutol dilaporkan terjadi pada 1% hingga 5% dari seluruh pasien, dengan total sekitar 100.000 kasus baru per tahun. Seringkali terjadi keterlambatan mendiagnosis EON yang meningkatkan risiko kerusakan penglihatan ireversibel, sehingga deteksi dini EON dan penghentian lebih awal ethambutol menjadi diperlukan. Chan *et.al* dalam penelitiannya menyatakan bahwa pada tahap awal EON tidak terdapat temuan yang mencolok dalam pemeriksaan fundus. Banyak penelitian lain telah dilakukan dalam menyelidiki perubahan struktural pada lapisan retina tertentu untuk memungkinkan deteksi dini EON. Penelitian yang dilakukan Sheng *et. Al* menyatakan adanya penipisan sel ganglion retina atau *Retinal Ganglion Cell* (RGC) pada 1 bulan setelah pemberian ethambutol^{14,7,14,15}

Beberapa peneliti sudah mempelajari terapi untuk mengurangi toksisitas ethambutol. Salah satunya dilakukan oleh Josiah *et.al* pada penelitian tentang koenzim Q10 pada ganglion retina tikus. Koenzim Q10 adalah *endogenous lipophilic quinone* yang terdapat di membran biologis, di mana ia berperan sebagai kofaktor kompleks respirasi mitokondria yang mendukung aktivitas bioenergetika seluler. Ubiquinol adalah bentuk tereduksi dari koenzim Q10. Ubiquinol memiliki aktivitas antioksidan baik sebagai penangkap radikal bebas dan berperan sebagai antioksidan seluler. Penelitian tersebut menunjukkan efek protektif terhadap toksisitas Ethambutol pada sel ganglion retina tikus. Kesimpulannya, koenzim Q10 menunjukkan efek protektif pada berbagai penyakit retina dengan mengurangi stres oksidatif, dan mempertahankan fungsi mitokondria, sehingga menjadi salah satu molekul penting dalam kesehatan mata.^{16,17}

Koenzim Q10 dilaporkan memiliki efek menguntungkan pada penderita penyakit neurodegeneratif akibat oksidatif. Koenzim Q10 memperbaiki degenerasi sel ganglion retina dengan mencegah stres oksidatif dan kerusakan pada

mitokondria. Koenzim Q10, karena sifat antioksidannya, melindungi kematian sel ganglion retina, mengurangi stres oksidatif dan mencegah ekspresi protein penyebab apoptosis.¹⁶

Sel-sel di jaringan retina memiliki tingkat konsumsi oksigen tertinggi (per gram jaringan) di tubuh, yang menghasilkan produksi ROS yang berisiko menyebabkan kerusakan jaringan retina. Terapi antioksidan dapat berperan dalam melawan degenerasi retina. Kadar koenzim Q10 di dalam tubuh dipertahankan melalui dua jalur, yaitu jalur eksogen melalui asupan makanan dan sintesis endogen melalui siklus mevalonat. Koenzim Q10 secara alami ditemukan dalam jumlah kecil di berbagai makanan, tetapi dalam jumlah signifikan dalam sayuran seperti bayam dan dalam kacang-kacangan seperti brokoli, biji-bijian seperti kedelai dan kacang tanah, almond daging serta beberapa ikan seperti makarel dan sarden.¹⁸

1.2 Rumusan Masalah

Ethambutol-induced neuropathy (EON) merupakan efek samping ethambutol yang bermanifestasi ke organ mata. Komplikasi ini walau dapat sembuh kembali namun kadang dapat terjadi kerusakan yang tidak dapat kembali normal. Angka kejadian EON berkisar antara 1% hingga 5% dari seluruh pasien. Jika terdeteksi dini, penghentian terapi ethambutol akan menunjukkan perbaikan pada gangguan penglihatan 30% sampai 64% pasien. Dengan perkembangan teknologi, pemeriksaan deteksi dini EON dapat dilakukan secara non-invasif menggunakan *Spectral Domain Optical Coherence Tomography* (SD-OCT). Pemeriksaan ini dinilai mampu mendeteksi adanya kerusakan terutama pada *Retinal Ganglion Cell* (RGC), sebelum adanya manifestasi klinis pada mata seperti penurunan tajam penglihatan/ visus, gangguan penglihatan warna dan kontras pada pasien EON. Koenzim Q10 dilaporkan memiliki efek menguntungkan pada penderita penyakit neurodegeneratif akibat oksidatif. Koenzim Q10 memperbaiki degenerasi sel ganglion retina dengan mencegah stres oksidatif dan kerusakan pada mitokondria.^{7,19,20}

Berdasarkan latar belakang masalah yang sudah dipaparkan di atas, peneliti tertarik untuk menganalisis ketebalan sel ganglion retina melalui pemeriksaan SD-OCT pada pasien yang mendapat terapi ethambutol dengan yang mendapat terapi

ethambutol dan koenzim Q10 dengan memeriksa dan membandingkan antar hasil pemeriksaan. Untuk itu maka dirumuskan beberapa masalah penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana pengaruh ethambutol terhadap ketebalan sel ganglion retina pasien setelah 2 minggu dan 1 bulan mendapat terapi?
2. Bagaimana pengaruh ethambutol terhadap ketebalan sel ganglion retina pada pasien yang mendapat terapi ethambutol dan koenzim Q10 setelah 2 minggu dan 1 bulan mendapat terapi?
3. Bagaimana perbandingan ketebalan sel ganglion retina antara pasien yang mendapat terapi Ethambutol dan yang mendapat ethambutol dengan koenzim Q10 setelah 2 minggu dan 1 bulan mendapat terapi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan ketebalan lapisan sel ganglion retina melalui pemeriksaan SD-OCT pada pasien yang mendapat terapi ethambutol dan ethambutol dengan koenzim Q10 setelah 2 minggu dan 1 bulan mendapat terapi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh ethambutol terhadap ketebalan sel ganglion retina pasien setelah 2 minggu dan 1 bulan mendapat terapi.
2. Mengetahui pengaruh ethambutol terhadap ketebalan sel ganglion retina pasien yang mendapat terapi ethambutol dan koenzim Q10 setelah 2 minggu dan 1 bulan mendapat terapi.
3. Mengetahui perbandingan ketebalan sel ganglion retina antara pasien yang mendapat terapi ethambutol dan yang mendapat ethambutol dengan koenzim Q10 setelah 2 minggu dan 1 bulan mendapat terapi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Pendidikan

Penelitian ini dapat dijadikan informasi ilmiah mengenai perbandingan ketebalan lapisan sel ganglion retina pada pasien yang mendapat terapi ethambutol dan ethambutol + koenzim Q10 sebelum dan sesudah terapi.

1.4.2 Bidang Klinik

- a) Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai pentingnya pemeriksaan rutin, skrining dan pemeriksaan berkala untuk mendeteksi adanya kerusakan sel ganglion retina pada penderita TB yang mendapat terapi ethambutol serta anjuran terapi tambahan untuk mencegah kerusakan neurodegeneratif terutama pada pasien yang rentan.
- b) Dengan mengetahui bahwa koenzim Q10 dapat melindungi ketebalan sel ganglion retina, dokter dapat lebih proaktif dalam mencegah dan mengelola efek samping pengobatan TB sehingga akan memberikan keuntungan tambahan bagi pasien yang berisiko tinggi mengalami kerusakan retina akibat ethambutol.

1.4.3 Bidang Masyarakat

- a) Penelitian ini dapat menjadi acuan dalam peningkatan kesadaran masyarakat tentang pentingnya menjaga kesehatan mata selama pengobatan TB paru.
- b) Temuan penelitian ini dapat digunakan oleh pembuat kebijakan dan pihak berwenang dalam bidang kesehatan untuk mengembangkan pedoman dan regulasi terkait penggunaan koenzim Q10 dalam pengobatan TB paru. Hal ini akan bertujuan agar pengobatan yang diberikan kepada pasien lebih komprehensif dan mempertimbangkan efek samping jangka panjang.