

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi pada saluran pernapasan yang disebabkan oleh bakteri *mycobacterium tuberculosis*. TB hingga saat ini masih menjadi masalah bagi masyarakat dunia. TB diperkirakan diderita oleh sepertiga dari populasi dunia. Sejak tahun 1993, *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa TB merupakan kedaruratan global bagi kemanusiaan. Tahun 2003 masih terdapat sekitar 9,5 juta kasus baru TB dan sekitar 0,5 juta orang meninggal akibat TB di seluruh dunia. Indonesia sekarang berada pada peringkat kelima negara dengan beban TB tertinggi di dunia. Prevalensi TB di Indonesia sebesar 660.000 (WHO, 2010) dan angka insidensi berjumlah 430.000 kasus baru per tahun. Jumlah kematian akibat TB diperkirakan 61.000 kematian per tahunnya.^{1,2,3}

Seiring dengan semakin meningkatnya penemuan kasus baru tuberkulosis, Indonesia telah membuat kebijakan program pengendalian TB yang berjalan bersamaan dengan program WHO, yaitu dalam hal strategi pengendalian TB. Strategi pengendalian penyakit TB tersebut mencakup pengobatan rejimen obat anti-tuberkulosis (OAT), yang terdiri dari beberapa kombinasi obat diantaranya rifampisin (R), isoniazid (H), pirazinamid (Z), streptomisin (S) dan etambutol (E). Program TB nasional merekomendasikan rejimen pengobatan standar selama 6 bulan untuk mencapai tingkat keberhasilan pengobatan TB.^{4,5}

Rejimen OAT merupakan komponen terpenting dalam pengobatan dan penanggulangan penyakit TB karena paling efisien dalam mencegah penyebaran lebih lanjut dari bakteri penyebab *Mycobacterium tuberculosis*. Program strategi pengobatan TB yang direkomendasikan WHO dengan rejimen OAT yang bersifat komprehensif dan berkesinambungan telah terbukti memberikan angka kesembuhan yang tinggi, bahkan mencapai 97%. Peningkatan angka keberhasilan pengobatan TB di Indonesia juga dilaporkan telah mencapai 91% sejak tahun 2005 sampai tahun 2008, dibandingkan dengan angka keberhasilan pada tahun 2003 (87%).^{3,5,6}

Walaupun demikian, pengobatan OAT ini sering ditemukan efek samping obat yang mempersulit sasaran pengobatan. Pengobatan yang adekuat terhadap penyakit TB ini memerlukan waktu yang cukup lama (6-8 bulan). Hal ini juga menjadi suatu masalah kesehatan dan pemikiran para ahli di seluruh dunia. Pasien TB yang mengkonsumsi OAT sebagian besar dapat menyelesaikan pengobatan tanpa efek samping, namun sebagiannya lagi dapat memiliki efek samping dari obat tersebut. Pemantauan efek samping OAT harus dilakukan selama pasien mendapatkan pengobatan. Salah satu efek samping yang relatif umum terjadi adalah intoksikasi etambutol terhadap saraf optik. Etambutol dapat bersifat toksik terhadap saraf optik, yang mengakibatkan neuropati optik, atau dikenal dengan *ethambutol-induced optic neuropathy* (EON). Etambutol digunakan sebagai salah satu jenis OAT lini pertama fase intensif 2 bulan untuk kategori 1 (pasien baru) dan kategori 2 (pasien BTA positif yang pernah diobati sebelumnya). Etambutol juga digunakan pada fase lanjutan (4-5 bulan) dalam terapi tuberkulosis. Etambutol merupakan salah satu obat anti-tuberkulosis yang

efektif dan paling jarang terjadi resistensi, sehingga penggunaannya sering juga pada kasus *Multidrug-Resistant Tuberculosis* (TB-MDR).^{7,9,10,11}

Toksisitas terhadap saraf optik termasuk dalam efek merugikan yang paling serius terkait penggunaan etambutol. WHO memperkirakan sekitar 9,2 juta kasus baru TB setiap tahunnya, 55% diantaranya menggunakan obat etambutol sebagai pengobatan TB. Jika dilakukan perkiraan konservatif, sekitar 2%-6% dari pasien akan mengalami kehilangan penglihatan yang signifikan dan ireversibel, dan perkiraan terjadinya insiden komplikasi yang serius diperkirakan sekitar 100.000 kasus tiap tahunnya. Etambutol memiliki efek toksisitas pada saraf optik yang menyebabkan penurunan tajam penglihatan dan gangguan persepsi warna serta defek lapangan pandang. Kondisi ini dalam beberapa kasus biasanya masih dapat bersifat reversibel apabila pengobatan etambutol dihentikan, namun sampai sekarang hal ini masih menjadi *issue* yang kontroversial.^{9,10,11}

Perbaikan (*recovery*) dapat terjadi dan memerlukan waktu bisa dalam hitungan minggu ataupun sampai berbulan-bulan setelah penghentian etambutol, namun kasus EON ini juga tidak sedikit yang melaporkan menjadi ireversibel serta terjadi defek lapang pandang progresif yang mengakibatkan gangguan visual permanen. Beberapa penelitian melaporkan bahwa pasien mengalami kerusakan yang progresif dari fungsi penglihatan dan bahkan kebutaan walaupun setelah penghentian pemberian etambutol. Ketika intoksikasi pada saraf optik telah terjadi, untuk kembalinya keadaan saraf optik seperti semula tidak dapat dipastikan. Bahkan pada pasien yang melaporkan peningkatan perbaikan visus

setelah penghentian penggunaan etambutol, *recovery* sempurna tidak selalu terjadi.^{9,10,11}

Insiden toksisitas etambutol terhadap saraf optik telah dilaporkan pada berbagai penelitian di dalam pertemuan ilmiah tingkat internasional. Banyak penekanan yang disampaikan dalam hal gangguan visual dan kebutaan dengan pemakaian etambutol jangka panjang. Dalam komite respirologi *Lung India*, Garg *et al* juga telah mengingatkan terhadap ancaman lanjutan dari efek samping obat etambutol terhadap saraf optik. Penelitian yang dilakukan di India melaporkan hanya 42,2% kasus yang mengalami perbaikan fungsi penglihatan setelah menghentikan pemberian etambutol selama 2-8 bulan. Penelitian lain juga menyatakan bahwa pasien dengan intoksikasi etambutol mengalami defek lapang pandang yang berat dan persisten, walaupun pasien tersebut menerima dosis sesuai anjuran dan segera menghentikan obat setelah timbul gejala.^{11,12,13}

Efek samping intoksikasi etambutol ini dikatakan berhubungan dengan dosis dan lamanya pengobatan, namun tidak ada yang menyatakan "dosis aman" (*safe-dosage*) etambutol untuk tidak menimbulkan toksisitas terhadap saraf optik. Penelitian yang dilakukan Chan dan Kwok di Hong Kong melaporkan kejadian EON yang ditemukan setelah terapi etambutol 2 bulan adalah 18% pada pasien yang menerima dosis etambutol lebih dari 35 mg/kgBB/ hari, 5-6% pasien pada dosis 25 mg/kgBB/hari dan kurang dari 1% pada dosis 15 mg/kgBB/hari. Penelitian ini juga mengemukakan bahwa manifestasi klinis intoksikasi etambutol pada saraf optic terjadi paling sering antara 3-5 bulan pengobatan. Suatu jurnal neuro-oftalmologi (*Journal of Neuro-Ophthalmology*), Eun Ji Lee *et al* di Korea

melaporkan analisis retrospektif dari 857 pasien yang telah diberi etambutol didapatkan 89 pasien (10%) mengeluhkan gangguan visual, dimana 13 pasien (1,5%) didiagnosis EON. Tiga belas pasien ini menerima dosis harian etambutol rata-rata 18 mg/kgBB (dosis dalam batas yang dianjurkan) dan mengalami gangguan fungsi penglihatan setelah rata-rata 7 bulan pengobatan, dimana hanya sepertiga dari pasien ini yang mengalami *recovery* penglihatan setelah penghentian etambutol selama *follow up* 5 bulan.^{14,15,16}

Pandangan mengenai *issue* reversibilitas dari intoksikasi etambutol masih dalam perdebatan. Meskipun secara klasik digambarkan reversibel saat penghentian penggunaan etambutol (dalam beberapa minggu sampai bulan), gangguan fungsi penglihatan yang menetap tanpa *recovery* juga telah dilaporkan dalam periode *follow up* 6 bulan sampai 3 tahun setelah penghentian segera obat etambutol. Tidak ada faktor resiko yang teridentifikasi pada kasus *recovery* visus yang jelek, meskipun penelitian lain menunjukkan terdapat perbedaan *recovery* visus yang signifikan secara statistik antara kelompok pasien usia tua (20%) dan usia muda (80%).^{14,16}

Efek samping etambutol telah diketahui sejak pertama kali etambutol digunakan untuk pengobatan tuberkulosis pada tahun 1960. Meskipun toksisitas etambutol dapat bersifat potensial terhadap saraf optik, obat etambutol masih merupakan obat anti-tuberkulosis yang sangat berperan dalam pengobatan TB karena efektif dan paling jarang terjadi resistensi. Pedoman internasional tentang pencegahan dan deteksi dini intoksikasi etambutol terhadap saraf optik telah dipublikasikan, namun opini mengenai tingkat efektivitas pemeriksaan klinis

penglihatan secara reguler untuk memungkinkan deteksi dini toksisitas masih dalam perdebatan. Penghentian penggunaan etambutol merupakan satu-satunya penanganan intoksikasi etambutol terhadap saraf optik untuk mencegah progresifitas hilangnya tajam penglihatan dan pemulihannya.^{14,15,16}

Mekanisme pasti dari efek neurotoksik etambutol belum sepenuhnya teridentifikasi. Dua mekanisme utama dari toksisitas etambutol terhadap saraf optik yang dihipotesiskan adalah gangguan produksi energi sel dan kerusakan langsung pada membran sel. Salah satu teori pertama dari toksisitas ini adalah efek *chelator* ion logam dari etambutol dan zat metabolitnya. Sifat-sifat *chelating* etambutol telah dihipotesiskan berkontribusi pada toksisitas saraf, menyebabkan influks kalsium (Ca^{+2}) ke dalam mitokondria. Metabolit dari etambutol membentuk kompleks dengan ion logam yang memasuki akson RGC dan meningkatkan proses dilatasi (*vacuolation*) aksonal. Adanya vakuola pada gambaran histopatologis menunjukkan degenerasi aksonal diinduksi oleh etambutol, yang dimediasi dari peningkatan influx Ca^{+2} mengaktifkan enzim intraseluler tertentu yang menyebabkan kerusakan membran sel, *digestion* protein sitoskeletal dan penipisan (*depletion*) ATP. Hal ini menyebabkan kegagalan dari pompa $\text{Na}^+ \text{K}^+$ yang menyebabkan pembengkakan sel (*cellular swelling*), gangguan sintesis protein membran sel dan akumulasi lipid di dalam sel yang secara mikroskopik tampak berupa vakuola.^{14,17,21}

Etambutol menurunkan potensial membran mitokondria, menyebabkan pelepasan *cytochrome c-oxidase* serta memicu terjadinya apoptosis melalui jalur intrinsik mitokondria yang merangsang kaskade apoptosis. Jalur biokimia

memediasi kerusakan toksik yang mengarah ke efektor apoptosis *caspase-3* dan *caspase-6* dan mengaktifkan jalur eksitotoksik. Disfungsi mitokondria yang mengarah ke proses apoptosis menyebabkan kondisi spektrum dari neuropati optik.^{14,17,21}

Mekanisme terjadinya EON diyakini disebabkan oleh gangguan fungsi dari mitokondria (*mitochondrial optic neuropathy*), dimana penelitian pada hewan coba tikus telah menunjukkan toksisitas etambutol terjadi pada *retinal ganglion cells* (RGC). Gangguan pada fungsi mitokondria merupakan kunci terjadinya proses apoptosis. Apoptosis terjadi pada banyak kelainan neurologis, termasuk pada neuropati optik toksik yang diinduksi etambutol. Apoptosis yang berlebihan dan tidak terkontrol merupakan tanda terjadinya neurodegenerasi. Neuron yang mengalami apoptosis ditandai dengan perubahan morfologi dan berkurang atau menyusutnya sel, kromatin dan fragmentasi intraselular. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa setelah diinduksi neuropati optik, sel ganglion retina yang iskemik mengalami proses kematian sel (apoptosis), mirip dengan yang dilaporkan pada penelitian *traumatic optic neuropathy* dengan model hewan coba lain.^{17,20,22}

Apoptosis atau dikenal dengan proses kematian sel yang terprogram, umumnya ditandai dengan perubahan karakteristik morfologi sel dan perubahan mekanisme biokimia yang bergantung pada energi. Apoptosis dianggap sebagai komponen penting dari berbagai proses termasuk pergantian sel normal dan kematian sel yang disebabkan oleh bahan toksik kimia. Apoptosis yang berlebihan merupakan faktor dalam berbagai kondisi penyakit neurodegeneratif dan

kerusakan iskemik. Kemampuan untuk memodulasi sebuah sel hidup atau mati menunjukkan efek terapeutik yang potensial. Oleh karena itu, penelitian berkelanjutan terus difokuskan pada analisis siklus sel dan jalur pensinyalan yang mengontrol apoptosis.²²

Secara fisiologis pemahaman peranan apoptosis pada fungsi saraf masih jauh dari sempurna. Penelitian eksperimental di bidang toksikologi secara *in vivo* telah banyak dipublikasikan. Gambaran histopatologis dapat mewakili adanya suatu keadaan toksisitas dan apoptosis yang dialami sel jaringan. Penelitian mengenai mekanisme dan morfologi apoptosis menunjukkan bahwa apoptosis mewakili ekspresi morfologi dari jaringan biokimia yang meliputi penurunan ketersediaan kaspase dan intraseluler ATP. Apoptosis merupakan proses alami dimana terjadinya kematian sel yang terus menerus. Sel mengalami kemunduran dan kematian yang kemudian difagositosis oleh makrofag yang mengelilinginya. Namun sejumlah sel dapat terus berlanjut untuk bertahan hidup selama beberapa hari, dimana hal ini menunjukkan potensi terapi untuk mencegah kerusakan yang lebih lanjut.^{22,23,24}

Dalam hal ini, salah satu cara untuk mencegah terjadinya kematian sel saraf adalah dengan menghambat proses apoptosis. Pembahasan neuroproteksi sudah menjadi topik ilmiah yang menarik dalam beberapa dekade terakhir. Topik neuroproteksi ini awalnya mulai diteliti pada tahun 1970an. Hal ini timbul berdasarkan konsep bahwa sel saraf normal yang mengelilingi daerah iskemik sangat rentan untuk terjadinya degenerasi neuron sekunder. Pada tahun 1990 neuroproteksi telah mulai diaplikasikan dalam intervensi farmakologi

neuroprotektan uji klinis dan eksperimen untuk membuktikan kemungkinan melindungi saraf optik dari kerusakan dan memperbaiki kerusakan sel neuron.^{22,23,24}

Citicoline telah menjadi fokus penelitian laboratorium *neuroscientific* yang berkelanjutan dan telah menjadi penelitian uji klinis neurologis selama lebih dari 4 dekade terakhir. *Citicoline* terbukti memberikan efek yang menguntungkan pada penyakit neurodegenerasi. Dalam perkembangan penelitian eksperimental dan klinis, *citicoline* dianggap sebagai molekul yang menjanjikan untuk strategi neuroprotektif dan anti-apoptotik. Dalam beberapa penelitian uji klinis, *citicoline* telah diberikan baik secara oral maupun intravena. Penelitian pada manusia, *citicoline* adalah satu-satunya neuroprotektan yang menunjukkan hasil yang signifikan dalam berbagai jenis penelitian dan telah menunjukkan efikasi dalam meta-analisis dengan keamanan (*safety*) yang mirip dengan plasebo. Efek *citicoline* dalam memperbaiki membran sel mitokondria untuk memproduksi ATP sel dan stimulasi sintesis fosfolipid membran sel telah ditinjau secara menyeluruh. Adapun beberapa efek *citicoline* lain diantaranya stimulasi sintesis kardiolipin dari struktur membran fosfatidilkolin pada mitokondria, pemeliharaan peningkatan sintesis *glutathione* dan perbaikan (*restoration*) aktivitas Na^+/K^+ - ATPase serta efek anti-apoptotik (*antiapoptotic effects*) dengan menghambat pengeluaran efektor yang mengaktifkan *caspase* apoptosis.^{24,25,26}

Penelitian *citicoline* pada hewan coba tikus telah banyak dipublikasikan dan *citicoline* telah terbukti menginduksi efek anti-apoptotik. Penelitian *citicoline* pada manusia dalam menilai patologi visual neurodegeneratif seperti pada

penyakit glaukoma atau NAION menunjukkan penurunan cedera RGC yang signifikan setelah pemberian *citicoline*. Dengan berkurangnya RGC yang cedera (disfungsi RGC), konduksi saraf menjadi lebih baik di sepanjang jalur visual pasca-retina yang ditandai dengan perbaikan defek lapangan pandang.

Citicoline merupakan obat neuroprotektan yang telah banyak diteliti dan telah menunjukkan harapan terbesar sebagai agen neuroprotektif dan anti-apoptotik. Berdasarkan pada pemikiran di atas, peneliti tertarik untuk menyelidiki secara *in vivo* efek neuroprotektif *citicoline* terhadap *ethambutol-induced optic neuropathy* melalui pengembangan model hewan coba tikus.

1.2 Rumusan Masalah

Kebijakan pengendalian TB dengan rejimen OAT dalam strategi pengendalian tuberkulosis terbukti memberikan angka kesembuhan yang tinggi. Namun pengobatan OAT sering dihadapkan dengan efek samping obat etambutol yang mempersulit sasaran pengobatan, dikarenakan durasi pengobatan yang cukup lama dan efek toksik potensial dari etambutol yang dapat menyebabkan neuropati optik. Penghentian etambutol merupakan satu-satunya penanganan yang efektif. Perbaikan dapat terjadi dan memerlukan waktu dalam minggu sampai berbulan-bulan setelah penghentian etambutol, namun tidak sedikit yang melaporkan menjadi ireversibel serta terjadi defek lapang pandang yang progresif dan permanen. Beberapa ahli tidak pasti dalam manajemen dan menghadapi kesulitan dalam merekomendasikan tindakan pencegahan terhadap toksisitas etambutol. Selain menghentikan obat, belum ada pengobatan khusus yang tersedia untuk *ethambutol-induced optic neuropathy*. Hal ini membuat peneliti tertarik

ingin mengetahui efek pemberian obat *citicoline* oral terhadap *ethambutol-induced optic neuropathy* dengan cara meneliti bagaimana perbandingan gambaran histopatologis vakuola saraf optik tikus yang diberikan dosis toksik etambutol dengan dan tanpa pemberian obat *citicoline* oral.

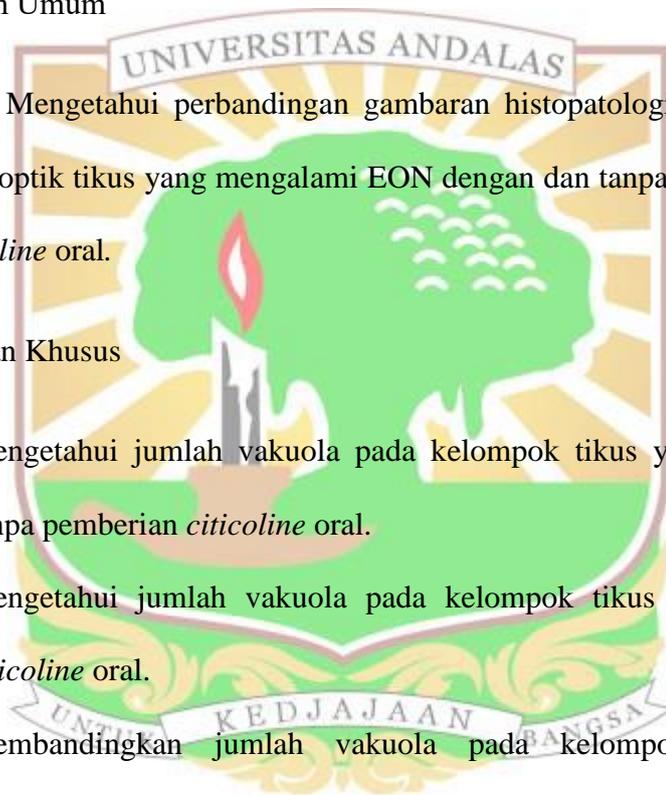
1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan gambaran histopatologis vakuola pada saraf optik tikus yang mengalami EON dengan dan tanpa pemberian obat *citicoline* oral.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui jumlah vakuola pada kelompok tikus yang diobservasi tanpa pemberian *citicoline* oral.
2. Mengetahui jumlah vakuola pada kelompok tikus yang diberikan *citicoline* oral.
3. Membandingkan jumlah vakuola pada kelompok tikus yang diobservasi tanpa pemberian *citicoline* dengan kelompok tikus yang diberikan *citicoline* oral.



1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Klinis

Hasil penelitian ini dapat dipakai sebagai bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pemberian obat *citicoline* oral sebagai manajemen *ethambutol-induced optic neuropathy* secara kllinis.

1.4.2 Bidang Ilmu Pengetahuan

Memberikan kontribusi terhadap ilmu pengetahuan mengenai manfaat pemberian obat *citicoline* oral terhadap vakuolisasi saraf optik pada tikus yang mengalami *ethambutol-induced optic neuropathy*.

