

**HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN KEJADIAN
NEUROPATI OPTIK TOKSIK ETAM BUTOL PADA
PASIEN TB MDR DI RSUP DR. MOHAMMAD
HOESIN PALEMBANG PERIODE 2017-2020**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Nurfaidah Usri
04011281722067

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2020**

HALAMAN PENGESAHAN

HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN KEJADIAN NEUROPATI OPTIK TOKSIK ETAMIBUTOL PADA PASIEN TB MDR DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 2017-2020

Oleh:

Nurfaidah Usri
04011281722067

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana kedokteran

Palembang, Januari 2021

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Penguji I

dr. H. Elza Iskandar, Sp.M(K), MARS
NIP. 196006141989011001

(.....)

Penguji II

Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M.Kes
NIP. 199002072015104201

(.....)

Pembimbing I

dr. Hj. Devi Azri Wahyuni, Sp.M(K), MARS
NIP. 196606121997032001

(.....)

Pembimbing II

Pariyana, S.KM., M.Kes
NIP. 198709072015012201

(.....)

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



Dr. dr. Radiyah Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes
NIP. 197207172008012007

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Januari 2021

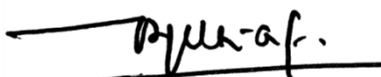
Yang membuat pernyataan



(Nurfaidah usri)

Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Hj. Devi Azri Wahyuni, Sp.M(K), MARS

NIP. 196606121997032001

Pembimbing II



Pariyana, S.KM, M.Kes

NIP.198709072015012201

ABSTRAK

HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN KEJADIAN NEUROPATI OPTIK TOKSIK ETAMBUTOL PADA PASIEN TB MDR DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG PERIODE 2017-2020

(Nurfaidah Usri, Januari 2021, 71 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Neuropati optik toksik etambutol adalah gangguan pada saraf optik akibat efek samping dari penggunaan obat etambutol pada pasien tuberkulosis. TB-MDR (*Tuberculosis Multi Drug Resistant*) adalah suatu keadaan dimana kuman *M. tuberculosis* sudah resisten dengan kedua OAT lini pertama yaitu isoniazid dan rifampisin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi dan hubungan faktor resiko kejadian neuropati optik toksik etambutol pada pasien TB-MDR.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Sampel penelitian ini adalah data rekam medik pasien TB-MDR yang mendapatkan terapi etambutol dan dikonsulkan ke bagian mata di RSMH Palembang. Data di analisis dengan uji *Chi-Square* untuk mengetahui hubungan antar variabel dan analisis regresi logistik untuk menentukan faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap kejadian neuropati optik toksik etambutol.

Hasil: Dari 12 pasien TB-MDR yang mengalami neuropati optik toksik etambutol, ditemukan kebanyakan pasien mengeluhkan penurunan sensitivitas kontras (50,0%) dan memiliki faktor risiko yaitu berusia >60 tahun ($p=0,003$; OR=6,556; 95% CI=1,732-24,820), dosis etambutol <1200 mg/hari ($p=0,389$) dan durasi ≥ 6 bulan ($p=0,126$; OR=3,293; 95% CI=0,669-16,211), riwayat gangguan fungsi ginjal ($p=0,746$; OR=1,455; 95% CI=0,148 – 14,260) dan riwayat DM ($p=0,160$; OR=2,400; 95% CI=0,690-8,344).

Kesimpulan: Secara statistik terdapat hubungan yang signifikan antara faktor risiko Usia lanjut dengan kejadian neuropati optik toksik etambutol. Secara statistik tidak terdapat hubungan yang signifikan antara faktor risiko dosis dan durasi penggunaan etambutol, riwayat gangguan fungsi ginjal dan riwayat DM terhadap kejadian neuropati optik toksik etambutol. Faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap kejadian neuropati optik toksik etambutol yaitu faktor risiko usia lanjut, setelah dikontrol oleh variabel *confounding*.

Kata kunci : *Neuropati optik toksik etambutol, TB-MDR, Etambutol*

ABSTRACT

RELATION RISK FACTORS WITH NEUROPATHY OPTIC TOXIC ETHAMBTOL IN MDR TB PATIENTS IN DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG HOSPITAL PERIOD 2017-2020

(Nurfaidah Usri, January 2021, 71 pages)
Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

Background: Neuropathy optic toxic ethambutol is disorder of the optic nerve as a side effect of using ethambutol in tuberculosis patients. MDR-TB (Multi Drug Resistant Tuberculosis) is a condition which *M. tuberculosis* is resistant to the two first-line OAT, isoniazid and rifampin. This study aims to determine the prevalence and relation of risk factors with incidence of neuropathy optic toxic ethambutol in MDR-TB patients.

Methods: This study was an observational analytic study with a cross sectional study design. The samples were collected from medical record data of MDR-TB patients who received ethambutol and being consulted to Eyes departement in RSMH Palembang. The data were analyzed using *Chi-Square* test to determine the relation between the variables and the Logistic regression test to determine the risk factors that most influence the incidence of neuropathy optic toxic ethambutol.

Results: From 12 patients MDR-TB who shows neuropathy optic toxic ethambutol, the majority of patients showed decrease in sensitivity contrast (50,0%) and had risk factors aged >60 years ($p=0,003$; OR=6,556; 95% CI=1,732-24,820), ethambutol dose <1200 mg/day ($p= 0.389$), duration ≥ 6 months ($p=0,126$; OR=3,293; 95% CI=0,669-16,211), renal dysfunction (($p=0,746$; OR=1,455; 95% CI=0,148-14,260), diabetes mellitus ($p=0,160$; OR=2,400; 95% CI=0,690-8,344).

Conclusion: There is a statistically significant relations between risk factors aged > 60 years with incidence of neuropathy optic toxic ethambutol. There are non-statistically significant relations between risk factors ethambutol dose and duration, renal dysfunction and diabetes mellitus with incidence of neuropathy optic toxic ethambutol. The most influencing risk factors for the incidence of neuropathy optic toxic ethambutol is aged > 60 years, after controlled by confounding variabls.

Key words: *Nuropathy optic toxic ethambutol, MDR-TB, Ethambutol*

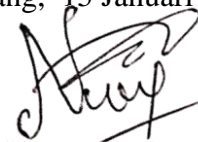
KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang senantiasa memberikan rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “**Hubungan Faktor Risiko dengan Kejadian Neuropati Optik Toksik Etambutol Pada Pasien TB MDR di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 2017-2020**” dengan baik dan lancar. Oleh karena itu penulis mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada :

1. dr. Hj. Devi Azri Wahyuni, Sp.M(K)., MARS dan ibu Pariyana, S.KM, M.Kes selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu serta memberikan bimbingan, nasihat hingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
2. dr. H. Elza Iskandar, Sp.M(K)., MARS dan Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M.Kes selaku dosen penguji atas bimbingan, kritik dan sarannya dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Kedua orangtua tercinta, Bapak Umar Mustari dan Mama Sahri Saiyan yang selalu memberikan dukungan, cinta dan kasih sayang serta doa tiada henti. Saudara kandung saya, Dedi dan Candra yang selalu memberikan motivasi dalam penulisan skripsi ini.
4. Kepada keluarga besar Mustari dan Saiyan yang selalu memberikan semangat, dukungan dan doanya. Kepada sahabat saya Manjalita, Betahistine dan teman-teman PSPD FK UNSRI angkatan 2017 yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas semua dukungan dan kenangan indah selama menjalani 3,5 tahun masa preklinik.

Penulis menyadari bahwa terdapat banyak kekurangan dan ketidaksempurnaan dalam penulisan skripsi ini. Penulis berharap skripsi ini dapat memberi manfaat bagi pembaca.

Palembang, 15 Januari 2021



Nurfaidah Usri

DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN.....	i
LEMBAR PERNYATAAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis.....	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.5.2 Manfaat Praktis	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Neuropati Optik Toksik Etambutol.....	6
2.1.1 Prevalensi	6
2.1.2 Faktor Risiko.....	8
2.1.3 Patogenesis.....	11
2.1.4 Manifestasi Klinis.....	15
2.1.5 Diagnosis.....	17
2.1.4 Tatalaksana.....	18
2.2 Obat Anti Tuberkulosis	19
2.2.1 Etambutol.....	23
2.2.2 TB-MDR	25
2.3 Anatomi Saraf Optik	30
2.4 Kerangka Teori.....	36
2.5 Kerangka Konsep	37
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Jenis Penelitian.....	38
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	38
3.2.1 Waktu	38
3.2.2 Tempat.....	38
3.3. Populasi dan Sampel	38
3.3.1 Populasi	38
3.3.2 Sampel.....	39
3.3.2.1 Besar Sampel	39

3.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel.....	39
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eklusi	40
3.3.3.1 Kriteria Inklusi.....	40
3.3.3.2 Kriteria Eksklusi	40
3.4 Variabel Penelitian	40
3.4.1 Variabel Terikat	40
3.4.2 Variabel Bebas	40
3.5 Definisi Operasional.....	41
3.6 Cara Pengumpulan Data.....	44
3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data	44
3.8 Kerangka Operasional.....	45
3.9 Jadwal Kegiatan	46
3.10 Rencana Anggaran Penelitian	46

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Gambaran Umum.....	47
4.2 Hasil Penelitian.....	47
4.2.1 Analisis Univariat	
4.2.1.1 Distribusi Sosiodemografi dan Karakteristik Subjek Penelitian.....	47
4.2.1.2 Distribusi Frekuensi sampel pasien TB-MDR dengan Nueropati Optik Toksik Etambutol di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 2017-2020.....	52
4.2.1.3 Distribusi Frekuensi Manifestasi Klinis pada Neuropati Optik Toksik Etambutol di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 2017-2020.....	53
4.2.1.4 Distribusi Sosiodemografi dan Karakteristik Pasien Nueropati Optik Toksik Etambutol di RSUP Dr. Mohammmd Hoesin Palembang periode 2017-2020.....	54
4.2.1.5 Distribusi pasien Nueropati Optik Toksik Etambutol berdasarkan Dosis Etambutol.....	55
4.2.1.6 Distribusi pasien Nueropati Optik Toksik Etambutol berdasarkan Dosis Penggunaan Etambutol.....	55
4.2.1.7 Distribusi pasien Nueropati Optik Toksik Etambutol berdasarkan Riwayat Gangguan fungsi Ginjal.....	56
4.2.1.8 Distribusi pasien Nueropati Optik Toksik Etambutol berdasarkan Riwayat Penyakit Penyerta.....	57
4.2.2 Analisis Bivariat	
4.2.2.1. Hubungan Antara Usia Lanjut dengan Neuropati Optik Toksik Etambutol	58
4.2.2.2. Hubungan Antara Dosis Etambutol dengan Neuropati Optik Toksik Etambutol.....	59
4.2.2.3 Hubungan Antara Durasi Penggunaan Etambutol dengan Neuropati Optik Toksik Etambutol.....	59

4.2.2.4. Hubungan Antara Gangguan Fungsi Ginjal dengan Neuropati Optik Toksik Etambutol.....	60
4.2.2.4. Hubungan Antara Riwayat Penyakit Penyerta dengan Neuropati Optik Toksik Etambutol.....	60
4.2.3 Analisis Multivariat.....	61
4.3 Pembahasan.....	62
4.3.1 Analisis Univariat	
4.3.1.1 Distribusi berdasarkan Manifestasi klinis Neuropati Optik Toksik Etambutol.....	63
4.3.1.2 Distribusi pasien Nueropati Optik Toksik Etambutol berdasarkan Usia dan Jenis kelamin.....	64
4.3.1.4 Distribusi pasien Nueropati Optik Toksik Etambutol berdasarkan Dosis dan Durasi Penggunaan Etambutol.....	65
4.3.1.5. Distribusi pasien Nueropati Optik Toksik Etambutol berdasarkan Riwayat Gangguan fungsi Ginjal.....	66
4.3.1.6. Distribusi pasien Nueropati Optik Toksik Etambutol berdasarkan Riwayat Penyakit Penyerta.....	66
4.3.2 Analisis Bivariat	
4.3.2.1. Hubungan Antara Usia Lanjut dengan Neuropati Optik Toksik Etambutol.....	66
4.3.2.2. Hubungan Antara Dosis dan Durasi Penggunaan Etambutol dengan Neuropati Optik Toksik Etambutol.....	68
4.3.2.3. Hubungan Antara Gangguan Fungsi Ginjal dengan Neuropati Optik Toksik Etambutol.....	68
4.3.2.4. Hubungan Antara Riwayat Penyakit Penyerta dengan Neuropati Optik Toksik Etambutol.....	68
4.4 Keterbatasan Penelitian.....	69
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan.....	70
5.2 Saran.....	71
DAFTAR PUSTAKA	72
LAMPIRAN	77
BIODATA	90

DAFTAR SINGKATAN

ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
COX	: <i>Cytochrome c Oxidase</i>
EMB	: <i>Ethambutol</i>
EON	: <i>Ethambutol Optic Neuropathy</i>
MPTP	: <i>Mitochondrial Permeability Transition Pore</i>
OAT	: <i>Obat Anti Tuberkulosis</i>
OCT	: <i>Optical Coherence Tomography</i>
RCG	: <i>Retinal Ganglion Cell</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TB	: <i>Tuberkulosis</i>
TB-MDR	: <i>Tuberculosis Multi Drug Resistant</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Definisi Operasional	45
2. Jadwal Kegiatan.....	46
3. Rencana Anggaran Penelitian.....	46
4. Distribusi Sosiodemografi dan Karakteristik pasien sampel penelitian TB-MDR yang mendapatkan terapi etambutol dan dikonsulkan ke bagian mata di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2017-2020.....	47
5. Distribusi Frekuensi pasien sampel penelitian TB-MDR yang mengalami Nueropati Optik Toksik Etambutol di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada periode 2017-2020.....	53
6. Distribusi Frekuensi Manifestasi Klinis pada Nueropati Optik Toksik Etambutol di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada periode 2017-2020.	53
7. Distribusi Nueropati Optik Toksik Etambutol Berdasarkan Usia.....	54
8. Distribusi Nueropati Optik Toksik Etambutol Berdasarkan Jenis Kelamin.....	54
9. Distribusi Nueropati Optik Toksik Etambutol Berdasarkan Tingkat Pendidikan.....	55
10. Distribusi Nueropati Optik Toksik Etambutol Berdasarkan Dosis Etambutol	55
11. Distribusi Nueropati Optik Toksik Etambutol Berdasarkan Durasi Penggunaan Etambutol.....	56
12. Distribusi Nueropati Optik Toksik Etambutol Berdasarkan Riwayat Penyakit Penyerta	57
13. Distribusi Nueropati Optik Toksik Etambutol Berdasarkan Riwayat Penyakit Penyerta	58
14. Hubungan Antara Usia Lanjut dengan Neuropati Optik Toksik Etambutol	58
15. Hubungan Antara Dosis Etambutol dengan Neuropati Optik Toksik Etambutol.....	59
16. Hubungan Antara Durasi Penggunaan Etambutol dengan Neuropati Optik Toksik Etambutol.....	59
17. Hubungan Antara Gangguan Fungsi Ginjal dengan Neuropati Optik Toksik Etambutol	60
18. Hubungan antara Riwayat DM dengan Neuropati Optik Toksik Etambutol	60
19. Hasil Analisis Multivariat.....	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Jalur Apoptosis Mitokondria.....	13
2. Struktur Molekul Etambutol	24
3. Lapisan Retina.....	31
4. Susunan Saraf pada Retina.....	32
5. Berkas Serabut Saraf Retina.....	34
6. Jarak Visual Anterior dan Posterior Otak.....	34
7. Kerangka Teori	36
8. Kerangka Konsep	37
9. Kerangka Operasional	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil Analisis Spss	77
2. Lembar Konsultasi Skripsi.....	87
3. Sertifikat Etik Penelitian.....	88
4. Surat Izin Penelitian.....	89
5. Lembar Disposisi Izin Penelitian.....	90
6. Surat Selesai Penelitian.....	91
7. Biodata	92

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Neuropati optik toksik adalah gangguan pada penglihatan karena adanya kerusakan pada saraf optik yang dapat berasal dari paparan zat toksik ataupun defisiensi nutrisi. Kondisi pasien umumnya ditandai dengan penglihatan kabur tanpa disertai rasa nyeri, simetris bilateral, gejala berjalan secara bertahap dan progresif. Gejala klinis yang sering ditemukan berupa penglihatan sentral memburuk, penurunan visus, gangguan penglihatan warna atau persepsi warna dan defek lapangan pandang skotoma sentral (American Academy of Ophthalmology, 2019).

Neuropati optik toksik etambutol adalah gangguan pada saraf optik yang merupakan efek samping dari penggunaan obat etambutol pada pasien tuberkulosis. Menurut beberapa hasil studi yang berbeda di India, insiden neuropati optik toksik etambutol pada pasien tuberkulosis yang menerima terapi OAT berada dalam kisaran 0,62% hingga 63% yang tergantung dengan dosis dan lamanya waktu penggunaan etambutol (Ashraf and Bhat, 2017). Penggunaan etambutol dapat menyebabkan beberapa efek samping gangguan pada penglihatan yang bersifat reversibel tergantung penghentian terapi, namun pada beberapa kasus dilaporkan dapat menyebabkan kerusakan permanen pada fungsi penglihatan (Song and Si, 2017). Berdasarkan penelitian Chamberline dkk, (2017), diperkirakan prevalensi kejadian neuropati optik toksik etambutol pada pasien tuberkulosis yaitu sekitar 1-2% sehingga kemungkinan ada sebanyak 100.000 kasus neuropati optik toksik baru setiap tahunnya sesuai dengan data WHO 2018 yang tercatat terdapat 10 juta kasus tuberkulosis pertahun (Chamberlain *et al.*, 2017).

Tuberkulosis adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *mycobacterium tuberculosis* dan merupakan salah satu penyakit infeksi sistemik yang berbahaya di dunia (Song and Si, 2017). Berdasarkan data WHO 2018, diperkirakan terdapat 10 juta orang menderita tuberkulosis di seluruh dunia, dengan rincian 5,7 juta kasus pada laki-laki, 3,2 juta kasus pada wanita dan 1,1

juta kasus pada anak-anak. Terdapat 30 negara dengan kasus tuberkulosis tinggi yang menyumbang 87% dari semua kasus insiden yang diperkirakan di seluruh dunia, dan delapan negara di antaranya yang menyumbang dua pertiga dari total global yaitu India, Cina, Indonesia, Filipina, Pakistan, Nigeria, Bangladesh dan Afrika Selatan. Indonesia menjadi negara ketiga dengan kasus penderita tuberkulosis tertinggi di dunia setelah India dan Cina, dengan perkiraan jumlah kasus tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2018 sebanyak 845.000 orang (WHO, 2019).

TB-MDR (*Tuberculosis Multi Drug Resistant*) adalah suatu keadaan dimana kuman *M. tuberculosis* sudah resisten dengan kedua obat anti tuberkulosis lini pertama yaitu isoniazid dan rifampisin. Berdasarkan data WHO 2018 di dunia terdapat 484.000 (antara 417.000 – 556.000) kasus baru TB-MDR, dengan jumlah kasus TB-MDR di Indonesia pada tahun 2018 diperkirakan terdapat 24.000 kasus (WHO, 2019).

Berdasarkan data Profil Kesehatan Indonesia tahun 2019, jumlah kasus tuberkulosis paru terkonfirmasi bakteriologis yang terdaftar dan diobati di Provinsi Sumatera Selatan tahun 2019 terdapat 8.718 kasus (Kemenkes RI, 2019). Berdasarkan data Profil Kesehatan Provinsi Sumatera Selatan tahun 2018 tercatat jumlah semua kasus tuberkulosis yang terdaftar dan diobati di Palembang sebesar 5.110 kasus (Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Selatan, 2019). Berdasarkan data rekam medik RSUP Dr. Mohammad Hoesin dari Januari 2016 - Juni 2020 tercatat 3.182 kunjungan kasus tuberkulosis paru di Instalasi Rawat jalan dan 280 kunjungan kasus tuberkulosis paru di Instalasi Rawat inap.

Pemerintah Republik Indonesia bekerjasama dengan WHO membuat program Obat Anti Tuberkulosis (OAT) sebagai upaya penanggulangan kasus tuberkulosis yang semakin tinggi. Salah satu obat lini pertama anti-tuberkulosis yaitu etambutol (Song and Si, 2017). Etambutol (EMB) merupakan bagian dari empat regimen obat anti tuberkulosis lini pertama yaitu selain Rifampisin(R), Isoniazid(INH), dan Pirazinamid(Z). Etambutol merupakan obat bakteriostatik yang diberikan dalam dosis standar 15-30 mg/kg dan diberikan dalam pengobatan tuberkulosis fase intesif selama 2 bulan terapi (Dias-freedman *et al.*, 2017).

Pengobatan OAT untuk pasien tuberkulosis resisten obat standar jangka pendek (9-11 bulan) menggunakan dosis standar etambutol yaitu kira-kira 15-25 mg/kgBB/hari, namun dosis tersebut berbeda pada tiap pasien karena disesuaikan dengan berat badan pasien (Kementrian Kesehatan, 2016). Semakin meningkatnya kasus tuberkulosis tiap tahunnya, maka akan meningkatkan angka kejadian neuropati optik toksik akibat terapi obat anti tuberkulosis pada pasien tuberkulosis. Tidak seperti penyakit Neuropati optik toksik akibat zat lain, hingga saat ini belum ada pemeriksaan skrining pre-toksik untuk neuropati optik toksik etambutol, sehingga perlu diketahui kelompok pasien yang memiliki faktor risiko tinggi kejadian neuropati optik toksik etambutol (Chamberlain *et al.*, 2017).

Berdasarkan penelitian oleh Talbert Estlin and Sadun, (2010) menyatakan bahwa faktor risiko Neuropati optik toksik etambutol yaitu usia lanjut yaitu lebih dari 65 tahun, durasi terapi etambutol yaitu lebih dari 2 bulan (2-6 bulan), dosis penggunaan etambutol yaitu lebih dari 15 mg/kgBB/hari, dan riwayat gangguan fungsi ginjal (Talbert Estlin and Sadun, 2010). Sesuai dengan faktor risiko pada studi sebelumnya, menurut Chamberlain dkk, (2017), pada dosis etambutol 20mg, 25mg, atau lebih dari 35 mg/kgBB perhari dapat meningkatkan risiko kejadian neuropati optik toksik sebanyak 3%, 5-6% dan 18-38%. Gangguan fungsi ginjal (*Glomerular Filtration Rate*) menjadi salah satu faktor risiko utama yang dapat menyebabkan neuropati optik toksik karena etambutol di ekskresi oleh ginjal (Chamberlain *et al.*, 2017). Berdasarkan penelitian *case-control* oleh Hamdan, M. *et al.* (2020) menyatakan pada 231 pasien TB-MDR yang mengalami neuropati optik toksik ditemukan 70,6% kasus telah menerima pengobatan etambutol selama ≥ 6 bulan dan 29,4% kasus selama < 6 bulan, dan ditemukan 49,8% kasus dengan dosis etambutol < 800 mg, 38,1% dengan dosis 800-1199 mg dan 12,1% kasus dengan dosis ≥ 1200 mg/hari (Hamdan *et al.*, 2020).

Dalam studi observasional ini, peneliti ingin mengidentifikasi hubungan faktor risiko dengan kejadian Neuropati optik toksik etambutol pada pasien TB-MDR di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang dengan harapan dapat mengenali secara dini faktor risiko neuropati optik toksik etambutol.

1.2. Rumusan Masalah

1. Berapa prevalensi pasien TB-MDR yang mengalami neuropati optik toksik etambutol di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2017-2020?
2. Apa saja faktor risiko untuk terjadi neuropati optik toksik etambutol pada pasien TB-MDR di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2017-2020?
3. Berapa besar pengaruh faktor risiko terhadap kejadian neuropati optik toksik etambutol pada pasien TB-MDR di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2017-2020?
4. Apa gejala kelainan yang paling banyak ditemukan pada pasien TB-MDR yang mengalami neuropati optik toksik etambutol di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2017-2020?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui prevalensi dan hubungan faktor resiko kejadian neuropati optik toksik etambutol pada pasien TB-MDR yang diterapi OAT di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2017-2020.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui prevalensi pasien TB-MDR yang mengalami neuropati optik toksik etambutol di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2017-2020.
2. Mengetahui gejala kelainan yang paling banyak ditemukan pada pasien TB-MDR yang mengalami neuropati optik toksik etambutol di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2017-2020.

3. Mengidentifikasi faktor risiko untuk terjadi neuropati optik toksik etambutol pada pasien TB-MDR di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2017-2020.
4. Mengidentifikasi hubungan faktor risiko terhadap kejadian neuropati optik toksik etambutol pada pasien TB-MDR di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2017-2020.
5. Menentukan faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap kejadian neuropati optik toksik etambutol pada pasien TB-MDR di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2017-2020.

1.4. Hipotesis

Terdapat hubungan yang signifikan antara faktor risiko dengan kejadian neuropati optik toksik etambutol pada pasien TB-MDR di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2017-2020.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan tentang prevalensi dan faktor risiko, serta faktor risiko apa saja yang paling berpengaruh untuk terjadinya neuropati optik toksik etambutol pada pasien TB-MDR di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2017-2020.

1.5.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data prevalensi dan faktor risiko untuk terjadi neuropati optik toksik etambutol pada pasien TB-MDR di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sehingga dapat digunakan sebagai landasan pengembangan upaya pencegahan peningkatan kejadian neuropati optik toksik akibat penggunaan obat etambutol pada pasien TB-MDR.

DAFTAR PUSTAKA

- American Academy of Ophthalmology. Neuro-Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course. The Foundation of AAO. San Fransisco: 2019-2020, 166-167.
- Ashraf, A. and Bhat, M. A. (2017) 'Visual Field Changes in Patients Receiving Antitubercular Drug Therapy at Tertiary Care Hospital: An Analytical Observational Study', *International Journal of Contemporary Medical Research*, 4(2), pp. 346–349.
- Ayanniyi, A. A. and Ayanniyi, R. O. (2011) 'A 37-year-old woman presenting with impaired visual function during antituberculosis drug therapy: A case report', *Journal of Medical Case Reports*. BioMed Central Ltd, 5(1), p. 317. doi: 10.1186/1752-1947-5-317.
- Balaji, O., Dipanjan, B. and Navin, P. (2017) 'Isoniazid the culprit behind toxic optic neuropathy', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(7), pp. 1–2. doi: 10.22159/ajpcr.2017.v10i7.17797.
- Badrinath, Madhuri. (2020). *Isoniazid Toxicity*. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531488/> (Accessed: 5 August 2020).
- Bertram G, Susan B, A. J. (2013). *Farmakologi Dasar & Klinik, Journal of Chemical Information and Modeling*. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- Chamberlain, P. D., Sadaka, A., Berry, S., & Lee, A. G. (2017). Ethambutol optic neuropathy. *Current opinion in ophthalmology*, 28(6), 545-551.
- Chen, S. C., Lin, M. C., & Sheu, S. J. (2015). Incidence and prognostic factor of ethambutol-related optic neuropathy: 10-year experience in southern Taiwan. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 31(7), 358-362.
- Chen, H. Y. *et al.* (2012) 'Ethambutol-induced optic neuropathy: A nationwide population-based study from Taiwan', *British Journal of Ophthalmology*, 96(11), pp. 1368–1371. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-301870.
- Chan RYC, Kwok AKH. (2006). Ocular toxicity of ethambutol. *Hong Kong Med J*. 12:56-60.
- Challa., S. B. B. S. Q. R. H. J. (2020). *Renal Failure*, StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519012/#:~:text=CKD classified based on grade,Grade 3a%3A 45 to 59> (Accessed: 15 September 2020).
- Dias-freedman, I. *et al.* (2017) 'crossm Ethambutol Partitioning in Tuberculous Efficacy', 61(9), pp. 1–12.
- De Moraes, C. G. (2013). 'Anatomy of the visual pathways', *Journal of Glaucoma*, 22(5 SUPPL.1), pp. 2–7. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182934978.

- Fang, J. T., Chen, Y. C., & Chang, M. Y. (2004). Ethambutol-Induced Optic Neuritis in Patients with End Stage Renal Disease on Hemodialysis: Two Case Reports and Literature Review. *Renal failure*, 26(2), 189-193.
- Frans, F. (2018) 'Evaluasi Uji Pemeriksaan Sensitivitas Kontras Sebagai Deteksi Dini Kerusakan Saraf Optik pada Penderita Tuberkulosis yang Menggunakan Etambutol'.
- Hamdan, M. *et al.* (2020) 'Correlation between the duration of ethambutol therapy and the toxic optic neuropathy occurene in patients with multidrug-resistance tuberculosis', *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*, 14(2), pp. 1694–1698.
- Hardhana, B. *et al.* (2019) 'Profil Kesehatan Indonesia 2019'.
- Jin, K. W., Lee, J. Y., Rhiu, S., & Choi, D. G. (2019). Longitudinal evaluation of visual function and structure for detection of subclinical Ethambutol-induced optic neuropathy. *PloS one*, 14(4), e0215297.
- Kementrian Kesehatan. (2019). 'Profil Kesehatan Provinsi Sumatera Selatan Tahun 2019', p. 100.
- Kementrian Kesehatan. (2016) 'Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 Tahun 2016 Tentang Penanggulangan Tuberkulosis'.
- Kementrian Kesehatan RI. (2016). 'Elderly Condition in Indonesia', *Report*, p. 8.
- Komar, P. (2019) 'Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis', p. 373426.
- Koul, P. A. (2015). Ocular toxicity with ethambutol therapy: Timely recaution. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*, 32(1), 1.
- Khonsary, S. (2017) *Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology, Surgical Neurology International*. doi: 10.4103/sni.sni_327_17.
- Kwon, B. S. *et al.* (2020) 'The high incidence of severe adverse events due to pyrazinamide in elderly patients with tuberculosis', *PloS one*, 15(7), p. e0236109. doi: 10.1371/journal.pone.0236109.
- Kim, S. J., Lee, E., & Yu, Y. (2007). The Clinical Features of Ethambutol Induced Toxic Optic Neuropathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(13), 2461-2461.
- Kanaujia, V. *et al.* (2019) 'Ethambutol-induced optic neuropathy in renal disorder: a clinico-electrophysiological study', *Canadian Journal of Ophthalmology*. Elsevier Inc., 54(3), pp. 301–305. doi: 10.1016/j.jcjo.2018.06.013.

- Llases, M. E., Morgada, M. N. and Vila, A. J. (2019) 'Biochemistry of copper site assembly in heme-copper oxidases: A theme with variations', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15). doi: 10.3390/ijms20153830.
- Libershteyn, Y. (2016). 'Ethambutol/Linezolid Toxic Optic Neuropathy', *Optometry and Vision Science*, 93(2), pp. 211–217. doi: 10.1097/OPX.0000000000000783.
- Macintosh, P. W., Balian, D. and Kumar, K. (2020) 'Ethambutol Optic Neuropathy Visual Function and Visual Evoked Potentials', pp. 10–13. doi: 10.24966/OCR-8887/100071.
- Masland, R. H. (2012). 'The Neuronal Organization of the Retina', *Neuron*, 76(2), pp. 266–280. doi: 10.1016/j.neuron.2012.10.002.
- Mehta, S. (2019). Patterns of Ethambutol Ocular Toxicity in Extended Use Therapy. *Cureus*, 11(4).
- Mustak, H., Rogers, G. and Cook, C. (2013) 'Ethambutol induced toxic optic neuropathy in HIV positive patients', *International Journal of Ophthalmology*, 6(4), pp. 542–545. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.04.25.
- Munandar, M. A. (2019) 'Karakteristik Pasien Neuropati Optik Toksik Etambutol DI Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata CICENDO', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), pp. 1689–1699. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- N., S. and M., A. (2019). 'Ethambutol induced optic neuritis: a case series', *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 9(1), p. 207. doi: 10.18203/2319-2003.ijbcp20195788.
- Nahid, P. *et al.* (2019). *American Thoracic Society Treatment Of Drug-Resistant Tuberculosis*. doi: 10.1164/rccm.201909-1874ST.
- Nursalamah, M. (2018). *Anatomi Jaras Visual Aferen*. Universitas Padjadjaran.
- Rianto Setiabudy (2012). 'Tuberkulostatik dan Leprostatik', *Farmakologi dan Terapi*, p. 597.
- ReyPineda G, D. (2014) 'Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Tuberculosis', *Mycobacterial Diseases*, 4(2), pp. 2–7. doi: 10.4172/2161-1068.1000144.
- Rasool, M. *et al.* (2015) 'Determination of potential role of antioxidative status and circulating biochemical markers in the pathogenesis of ethambutol induced toxic optic neuropathy among diabetic and non-diabetic patients', *Saudi Journal of Biological Sciences*. King Saud University, 22(6), pp. 739–743. doi: 10.1016/j.sjbs.2014.09.019.

- Solá, E. *et al.* (2016) ‘Diabetes mellitus: An important risk factor for reactivation of tuberculosis’, *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports*, 2016(July). doi: 10.1530/EDM-16-0035.
- Sadun, A. A. and Wang, M. Y. (2008) ‘Ethambutol optic neuropathy: How we can prevent 100,000 new cases of blindness each year’, *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 28(4), pp. 265–268. doi: 10.1097/WNO.0b013e31818f138f.
- Sharma, P. and Sharma, R. (2011) ‘Symposium Toxic optic neuropathy’, (485). doi: 10.4103/0301-4738.77035.
- Setiabudy, R. (2012). ‘Tuberkulostatik dan Leprostatik’, *Farmakologi dan Terapi*, pp. 597.
- Si, M. *et al.* (2018). ‘Ethambutol and isoniazid induced severe neurotoxicity in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis’, pp. 1–5. doi: 10.1136/bcr-2017-223187.
- Song, W., & Si, S. (2017). The rare ethambutol-induced optic neuropathy: a case-report and literature review. *Medicine*, 96(2).
- Sophie Y. Lin (2020) *Toxic Optic Neuropathy, American academy of ophthalmology*.
Available at: https://eyewiki.aaopt.org/Toxic_Optic_Neuropathy#cite_ref-libershteyn7_14-0 (Accessed: 30 July 2020).
- Stosic, M. *et al.* (2018) ‘Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients in Serbia: A case-control study’, *BMC Public Health*, 18(1), pp. 91–96. doi: 10.1186/s12889-018-6021-5.
- Salmon, J. F., Carmichael, T. R. and Welsh, N. H. (1987) ‘Use of contrast sensitivity measurement in the detection of subclinical ethambutol toxic optic neuropathy’, *British Journal of Ophthalmology*, 71(3), pp. 192–196. doi: 10.1136/bjo.71.3.192.
- Sihombing, F. F. (2018). Evaluasi Uji Pemeriksaan Sensitivitas Kontras Sebagai Deteksi Dini Kerusakan Saraf Optik pada Penderita Tuberkulosis yang Menggunakan Etambutol.
- Talbert Estlin, K. A. and Sadun, A. A. (2010) ‘Risk factors for ethambutol optic toxicity’, *International Ophthalmology*, 30(1), pp. 63–72. doi: 10.1007/s10792-009-9293-z.
- Turner, J. (2017). ‘Tuberculosis in the elderly: Why inflammation matters’, *Physiology & behavior*, 176(3), pp. 139–148. doi: 10.1016/j.exger.2017.12.021.Tuberculosis.
- WHO. (2019). Global tuberculosis report 2019. World Health Organization.

- Yang, T. W. *et al.* (2017) ‘Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea’, 28(June).
- Yu, D. Y. *et al.* (2013). ‘Retinal ganglion cells: Energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability’, *Progress in Retinal and Eye Research*. Elsevier Ltd, 36, pp. 217–246. doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.07.001.
- Zhao, H. *et al.* (2020). ‘Drug-induced liver injury from anti-tuberculosis treatment: A retrospective cohort study’, *Medical Science Monitor*, 26, pp. 1–8. doi: 10.12659/MSM.920350.