

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas infeksi di seluruh dunia, dengan lebih dari 10,4 juta kasus baru dan 1,7 juta kematian dilaporkan setiap tahun.^{1,2} Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) sekitar sepertiga dari 2 miliar penduduk populasi dunia terinfeksi TB, dan 95% kasus terjadi pada negara berkembang.^{2,3} Secara geografis, pada tahun 2019 presentase kasus TB di wilayah WHO yaitu Asia Tenggara (44%), Afrika (25%) dan Pasifik Barat (18%), dengan persentase yang lebih kecil di Mediterania Timur (8,2%), Amerika (2,9%) dan Eropa (2,5%). Delapan negara menyumbang dua pertiga dari total global: India (26%), Indonesia (8,5%), Cina (8,4%), Filipina (6,0%), Pakistan (5,7%), Nigeria (4,4%), Bangladesh (3,6%) dan Afrika Selatan (3,6%).³ Pusat data dan Informasi kementerian Kesehatan Republik Indonesia melaporkan Angka prevalensi TB Indonesia pada tahun 2014 sebesar 297 per 100.000 penduduk. Jumlah kasus baru TB di Indonesia sebanyak 420.994 kasus pada tahun 2017.⁴

Toxic Optic Neuropathy (TON) adalah gangguan penglihatan akibat 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 gangguan penglihatan sentral, penurunan visus, gangguan penglihatan warna atau persepsi warna dan defek lapangan pandang skotoma sentral.^{1,2} Penyebab TON bersifat multifaktorial, sering dikaitkan dengan penggunaan metanol, etilen glikol, pelarut organik, timbal, tembakau, etambutol, linezolid, amiodarone, obat-obatan antibiotik, antineoplastik.¹

Etambutol merupakan antibiotik bakterostatik golongan makrolid yang spesifik digunakan untuk mengobati infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.² Efek samping dari etambutol diantaranya dapat berupa TON dan gangguan hati. Pada ETON, terjadi gangguan penglihatan dapat kembali pulih setelah dihentikannya pemakaian etambutol, namun beberapa pasien masih ada yang mengalami kehilangan visus yang berat bahkan permanen, meskipun menggunakan dosis standar etambutol.⁵

Pengobatan kasus baru TB yang saat ini direkomendasikan adalah 2 bulan isoniazid (INH), rifampicin (RMP), pyrazinamide (PZA) dan etambutol (EMB), diikuti dengan 4 bulan INH dan RMP.⁶ Chen *et al* melaporkan insidensi ETON di Taiwan selatan sebesar 1.29% dengan penurunan visus $0,86 \pm 0,69$ logMAR.⁷ Jin KW *et al* pada penelitian retrospektif di Korea Selatan melaporkan

insidensi ETON 13% terjadi pada pasien yang mendapatkan terapi etambutol.⁸ Di Indonesia, Munandar *et al* melakukan penelitian di Rumah Sakit Cicendo Bandung dilaporkan karakteristik pasien ETON sebagian besar diderita oleh laki-laki dengan umur rata-rata $41,1 \pm 15,6$ tahun, dengan visus kurang dari 6/18 hingga 6/60. Dialika *et al* melakukan penelitian di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta didapatkan penurunan ketebalan *Retinal Nerve Fiber Layer* (RNFL) peripapil setelah mengkonsumsi etambutol selama 2 bulan terapi.⁹ Insiden terjadinya E-TON sebesar 50% pada dosis 60-100 mg/kg/hari, 18% pada dosis >35 mg/kg/ hari, 5-6% pada dosis 25 mg/kg/hari, dan <1% pada dosis 15 mg/kg/ hari. Keterlibatan saraf optik jarang terjadi dengan durasi pengobatan kurang dari 2 bulan, dan meskipun fungsi visual dapat membaik setelah penghentian obat, dalam beberapa kasus ireversibel jika gangguan fungsi visual ringan dan tidak dijumpai papil atrofi.^{2,8}

Kerusakan serabut saraf retina terjadi terutama pada sel ganglion retina pada pemakaian etambutol. Penyebab kematian diduga karena proses apoptosis yang patologis pada sel ganglion retina akan tetapi mekanisme secara pasti apa saja yang paling berpengaruh masih belum dapat dijelaskan. Penelitian pada hewan coba menunjukkan adanya toksisitas etambutol pada neuron ganglion retina tikus akibat adanya pengikat *zinc* pada etambutol dan metabolitnya pada berbagai enzim mitokondria yang mengandung logam dan akibat jalur eksitotoksik. Pada jalur eksitotoksik yang dimediasi glutamat merupakan

mekanisme toksisitas etambutol terutama bagi kerusakan sel ganglion retina. Eksitotoksisitas memediasi efek ini melalui produksi *reactive oxygen species* (ROS), yang mengakibatkan kerusakan dan kematian sel yang terpengaruh. Hal ini dapat dilihat pada kematian sel yang diinduksi eksitotoksisitas glutamat melalui aktivasi reseptor N – Methyl D- aspartate (N-MDA) dikaitkan dengan kelebihan kalsium yang diikuti disfungsi mitokondria, pembentukan radikal bebas, dan stres oksidatif.⁹

Malondialdehid adalah senyawa metabolit hasil peroksidasi lipid oleh radikal bebas dan merupakan produk akhir peroksidasi lipid dalam tubuh. Konsentrasi MDA tinggi menunjukkan proses oksidasi dalam membran sel. Kadar MDA eritrosit dan plasma telah digunakan sebagai *marker* kerusakan jaringan akibat radikal bebas *in vivo*. Sifat MDA yang lebih stabil secara kimiawi membuat senyawa ini lebih sering digunakan sebagai *marker* stres oksidatif dibanding senyawa lain. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa MDA merupakan komponen pengukuran peroksidasi lipid yang bersifat stabil dan akurat dan telah membantu menjelaskan peranan stres oksidatif pada sejumlah penyakit termasuk penyakit mata.¹⁰⁻¹³

Ekspresi MDA saat ini digunakan sebagai biomarker terjadinya proses peroksidasi lipid dari asam lemak omega 3 dan omega 6 dan sebagai biomarker untuk mengevaluasi tingkat proses stres oksidatif. Berbagai macam teknik

digunakan untuk memeriksa kadar MDA pada sampel yang berbeda meliputi serum, plasma atau jaringan. Meningkatnya MDA pada plasma ditentukan sebagai indikator iskemia dan reperfusi pada tikus dan manusia dengan menggunakan tehnik kromatografi dan hasil penelitian menunjukkan kekurangan oksigen dapat menyebabkan terbentuknya MDA yang dapat terdeteksi meski dalam jumlah yang rendah, sedangkan reperfusi akan menyebabkan jumlah MDA yang semakin meningkat.^{13,14}

Vitamin D adalah hormon multifungsi, dengan bentuk metabolit aktifnya, 1,25-dihidroksi vitamin D₃, memiliki banyak fungsi biologis yang beragam dan berperan dalam homeostasis kalsium dan tulang, termasuk kontrol tekanan darah, imunoregulasi, penghambatan apoptosis, dan antiangiogenesis. Selain itu, vitamin D₃ berperan dalam menjaga fungsi endotel dan memberikan efek antioksidan dan antiinflamasi.¹⁵ Payne *et al* melaporkan bahwa pasien dengan diabetes, terutama dengan *Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR), memiliki kadar 25(OH)D yang lebih rendah dibandingkan mereka yang tidak menderita diabetes.¹⁶ Secara khusus, vitamin D dapat menurunkan proliferasi imunosit dan ekspresi sitokin proinflamasi dan menurunkan aktivitas transkripsi faktor-1 yang diinduksi hipoksia serta gen targetnya, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Mekanisme bagaimana vitamin D₃ menghambat penyakit pada retina masih membutuhkan studi lanjut.¹⁵ Vitamin D₃ dikaitkan sebagai antioksidan yang menghambat lipid yang diinduksi besi peroksidasi

liposom otak. Vitamin D₃ sistemik menekan lipid yang tinggi. Aktivitas peroksidasi diamati pada tikus kekurangan vitamin D₃. Sebuah analog vitamin D₃ telah ditemukan dapat menghambat endotoksin melalui regulasi pembentukan radikal bebas. Selanjutnya, vitamin D₃ melemahkan aktivitas nitrat oksida yang dapat diinduksi dan dengan demikian terjadi penurunan pembentukan radikal bebas pada astrosit primer tikus. Selain itu, vitamin D₃ telah dilaporkan mengurangi stres oksidatif dengan menaikkan pertahanan antioksidan sistem, termasuk kandungan glutathion, glutathion peroksidase, dan superoksida dismutase pada astrosit dan di hati. Berdasarkan latar belakang diatas perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian vitamin D₃ oral terhadap ekspresi malondialdehid dan densitas sel ganglion retina pada tikus Wistar yang diberikan Etambutol.

1.2. Rumusan Masalah

1.2.1. Rumusan Masalah Umum

Apakah terdapat pengaruh pemberian Vitamin D₃ oral terhadap ekspresi MDA dan densitas sel ganglion retina pada tikus Wistar yang diberikan etambutol?

1.2.2. Rumusan Masalah Khusus

1. Apakah ekspresi MDA sel ganglion retina lebih rendah pada tikus Wistar yang diberikan etambutol dan Vitamin D₃ oral dibandingkan kelompok kontrol?

2. Apakah densitas sel ganglion retina lebih tinggi pada tikus Wistar yang diberikan etambutol dan Vitamin D3 oral dibandingkan kelompok kontrol?
3. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi MDA dan densitas sel ganglion retina pada tikus Wistar yang diberikan etambutol dan Vitamin D3 oral?

1.3.Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh pemberian Vitamin D3 oral terhadap ekspresi MDA dan densitas sel ganglion retina pada tikus Wistar yang diberikan etambutol.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis ekspresi MDA sel ganglion retina pada tikus Wistar yang diberikan etambutol dan vitamin D3 oral dibandingkan kelompok kontrol.
2. Menganalisis densitas sel ganglion retina pada tikus Wistar yang diberikan etambutol dan vitamin D3 oral dibandingkan kelompok kontrol.
3. Menganalisis hubungan antara ekspresi MDA dan densitas sel ganglion retina pada tikus Wistar yang diberikan etambutol dan

Vitamin D3 oral.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

1. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan data ilmiah mengenai pengaruh pemberian vitamin D3 oral pada tikus Wistar yang diberikan etambutol.
2. Memberikan landasan ilmiah mengenai kemungkinan pengembangan dan pemanfaatan pemberian vitamin D3 oral pada manusia di bidang Ilmu Kesehatan Mata.

1.4.2. Manfaat bagi Klinisi

Memberikan masukan dan tambahan informasi mengenai manfaat pemberian vitamin D3 oral pada manusia yang mendapatkan terapi etambutol.

1.4.3. Manfaat bagi Penelitian

Memberikan manfaat sebagai landasan untuk penelitian selanjutnya mengenai manfaat Vitamin D3 oral pada manusia yang mendapatkan terapi etambutol.

1.5. Orisinalitas Penelitian

Upaya penelusuran pustaka telah dilakukan penulis dan tidak dijumpai adanya penelitian atau publikasi sebelumnya yang dapat menjawab permasalahan penelitian.

Tabel 1. Orisinalitas penelitian

No.	Peneliti/ Publikasi/ Tahun	Judul penelitian Desain penelitian	Hasil penelitian	Perbedaan / persamaan
1.	Li Lu <i>et al.</i> /2018	Vitamin D3 Protects against Diabetic Retinopathy by Inhibiting High-Glucose-Induced Activation of the ROS/TXNIP/NLRP3 Inflammasome Pathway: Experimental Study	Vitamin D3 secara signifikan menurunkan regulasi ROS intraseluler, dan mengurangi ekspresi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF).	Penelitian yang sudah dilakukan pada Retinopati Diabetika. Penelitian ini dilakukan pada tikus Wistar yang diberikan etambutol.
2.	Ponnalagu Murugeswari, <i>et al.</i> 2020	Vitamin-D3 (α -1, 25(OH) 2D3) Protects Retinal Pigment Epithelium From Hyperoxic Insults: Experimental Study	Vitamin D dapat memproteksi sel RPE yang terpapar stres hiperoksia.	Penelitian yang sudah dilakukan pada Kultur RPE kadaver. Penelitian ini dilakukan pada tikus Wistar yang diberikan etambutol.

3.	Alatawi FS, <i>et al.</i> 2018	Effect of treatment with vitamin D plus calcium on oxidative stress in streptozotocin- induced diabetic rats: Experimental Study	Terdapat penurunan aktivitas <i>superoksida</i> <i>dismutase</i> (SOD), <i>glutathione</i> <i>peroxidase</i> (GPO), katalase, dan MDA pada tikus diabetika yang mendapat permbelian vitamin D3 dan kalsium dibandingkan dengan tikus kontrol.	Penelitian yang sudah dilakukan pada tikus yang diinduksi diabetika. Pemeriksaan MDA dievaluasi pada kadar serum. Penelitian ini dilakukan pada tikus Wistar yang diberikan etambutol, kadar MDA dilihat dengan pemeriksaan imunohistokimia
----	--------------------------------------	--	--	---

Pada penelitian ini akan dinilai efek pemberian vitamin D3 oral terhadap ekspresi MDA dan densitas sel ganglion retina pada tikus Wistar yang diberikan

etambutol 32mg/200gramBB/hari dikarenakan pada teori terdahulu menyatakan bahwa vitamin D3 dapat menurunkan pembentukan ROS pada retinopati diabetika.

Penelitian ini dilakukan dengan pemberian vitamin D3 oral dosis 72 IU/200gramBB/hari pada tikus yang akan diberikan bersamaan dengan pemberian etambutol dosis 32mg/200gramBB/hari pada tikus Wistar dengan berat badan 200-300 gram. Pemilihan dosis vitamin D3 oral dan etambutol disesuaikan dengan pemberian dosis vitamin D3 oral sebagai anti oksidan dan dosis maksimal etambutol pada manusia dengan konversi dosis menurut *Laurance Bacharach*. Pemilihan waktu pemberian etambutol dilakukan selama 30 hari dikarenakan sudah dibuktikan bahwa apoptosis sel ganglion retina pada ETON sudah terjadi pada kurun waktu 30 hari.^{16,17} Pemilihan waktu pemberian vitamin D3 oral menyesuaikan waktu pemberian terapi etambutol.

Penelitian ini merupakan studi eksperimental dengan rancangan penelitian *post-test only randomized controlled group design*, dimana akan diteliti ekspresi MDA dan densitas sel ganglion retina dengan pemeriksaan imunohistokimia dan histopatologi pada tikus Wistar yang diberikan etambutol 32mg /200gramBB/hari. Pemilihan ekspresi MDA berdasarkan penelitian atau teori sebelumnya bahwa peningkatan MDA sebagai biomarker meningkatnya stres oksidatif yang akan menginduksi apoptosis sel saraf dimana proses apoptosis sel ganglion retina sama dengan apoptosis sel saraf pada umumnya.