

**PENGARUH PEMBERIAN "ZINC" TERHADAP NILAI
SENSITIVITAS KONTRAS PADA PENDERITA TUBERKULOSIS
YANG MENDAPAT ETAMIBUTOL**

Tesis

**Diajukan sebagai salah satu syarat
Untuk mendapatkan gelar Dokter Spesialis Mata**

Oleh

RINDA WATI

No. CHS : 19164



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS**

PADANG

2010

**PENGARUH PEMBERIAN "ZINC" TERHADAP NILAI
SENSITIVITAS KONTRAS PADA PENDERITA TUBERKULOSIS
YANG MENDAPAT ETAM BUTOL**

Tesis

**Diajukan sebagai salah satu syarat
Untuk mendapatkan gelar Dokter Spesialis Mata**

Oleh

RINDA WATI

No. CHS : 19164



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG**

2010

LEMBARAN PENGESAHAN

PENGARUH PEMBERIAN "ZINC" TERHADAP NILAI SENSITIVITAS KONTRAS PADA PENDERITA TUBERKULOSIS YANG MENDAPAT ETAM BUTOL

Tesis

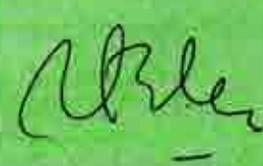
Oleh :

RINDA WATI

No. CHS : 19164

Telah disetujui oleh Pembimbing Tesis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Pembimbing Tesis

Nama	Jabatan	Tanda Tangan
Dr. M. Hidayat, SpM	Pembimbing I	
Dr. Hendriati, SpM	Pembimbing II	

KATA PENGANTAR

Assalammu'alaikum Wr. Wb.

Bismillahirrahmanirrahim

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tugas akhir yang berjudul :

PENGARUH PEMBERIAN "ZINC" TERHADAP NILAI SENSITIVITAS KONTRAS PADA PENDERITA TUBERKULOSIS YANG MENDAPAT ETAMIBUTOL

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa hormat dan ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada:

1. Prof. Dr. H. Khalilul Rahman, SpM(K), selaku Ketua Program Study (KPS) Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang, yang telah banyak membimbing penulis selama mengikuti pendidikan serta membagi pengalaman dan nasehat yang sangat berguna bagi penulis
2. Dr. Ardizal Rahman, SpM(K), selaku Ketua Bagian / SMF Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang, yang telah banyak memberikan bimbingan selama mengikuti pendidikan dan pelaksanaan penelitian ini
3. Dr. Hj. Getry Sukmawati, SpM(K), selaku Sekretaris Program Studi (SPS) Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu Kesehatan Mata Fakultas

- Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang, yang telah banyak membimbing penulis selama mengikuti pendidikan serta membagi pengalaman, masukan, saran dan nasehat yang sangat berguna bagi penulis
4. Dr. H.M Hidayat, SpM sebagai pembimbing I yang telah memberikan bimbingan dan meluangkan waktu dalam memberikan bimbingan selama pendidikan, persiapan, pelaksanaan penelitian hingga penyusunan tugas akhir ini
 5. **Dr. Hj. Hendriati, SpM sebagai pembimbing II** yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan selama pendidikan, persiapan, pelaksanaan penelitian hingga penyusunan tugas akhir ini
 6. Prof. Dr. H. Ibrahim S, SpM(K) yang telah banyak membimbing penulis selama mengikuti pendidikan
 7. Prof. Dr. H. Marias Marianas, SpM(K) yang telah banyak membimbing penulis selama mengikuti pendidikan
 8. Dr. H. Muslim, SpM, Dr. H.Yaskur Syarif, SpM, Dr. Hj. Kemala Sayuti, SpM(K), Dr. Irayanti, SpM, Dr. Heksan, SpM, Dr. Harmen, SpM, Dr. SpM, Dr. Marjis, SpM, Dr. Azwin Aziz, SpM, Dr. Sri Handayani Mega Putri, SpM, Dr.Weni Helvinda, SpM, Dr. Mardijas Efendi, SpM dan Dr. Andriani Ariesti, SpM yang telah banyak membimbing penulis selama mengikuti pendidikan, membagi pengalaman dan nasehat yang sangat berguna
 9. Dr. Hj.Ellyta Thafer, SpM, Dr.H. Zuhri Zainun, SpM, Dr. Sri Hartanti, SpM, sebagai staf pengajar di BKMM yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan selama mengikuti pendidikan

10. Direktur RS Dr. M. Djamil Padang yang telah menyediakan fasilitas selama penulis mengikuti PPDS di Bagian Ilmu Kesehatan Mata
11. Bapak Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang yang telah menyediakan fasilitas selama mengikuti PPDS di Bagian Ilmu Kesehatan Mata
12. Teman-teman sejawat residen di Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RS Dr M Djamil Padang atas bantuan serta kerjasama yang telah terbina selama ini
13. Rekan-rekan paramedik bangsal dan poliklinik Bagian Ilmu Kesehatan Mata RS Dr. M Djamil Padang atas kerjasana yang telah terbina selama ini

Disamping itu terima kasih yang tak terhingga penulis ucapkan kepada :

14. Papi H.Anwar dan Mami Hj. Desniar yang telah melahirkan, membesarkan, mendidik dengan penuh perjuangan, pengorbanan dan memberikan kasih sayang yang sangat luar biasa, serta tak henti-hentinya memberikan dorongan dan doa kepada penulis dalam menyelesaikan pendidikan ini
15. Suamiku tercinta Budi Akbarsyah, SE yang telah mendampingi penulis dalam suka dan duka selama menjalani pendidikan. Memberikan dorongan dan doa dengan penuh cinta, kasih sayang, kelembutan hati, kesabaran, pengertian dan pengorbanan, yang menjadikan sumber inspirasi dan semangat penulis dalam menyelesaikan pendidikan
16. Kakak-kakakku tersayang Ir. Feri Anda Jaya, MM, Ir. Triyoki Anda Jaya, MM, dan adik-adikku tercinta Hendriko, SSos, Hendrika SE Akt, Msc, yang

telah membantu dan memberi dukungan moril dan doa dalam penyelesaian pendidikan

17. Terakhir kepada semua pihak yang namanya tidak dapat dicantumkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan moril selama mengikuti pendidikan ini. Semoga semua bantuan Bapak, Ibu, Sejawat dan rekan-rekan mendapat pahala disisi Allah SWT

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan. Untuk itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang konstruktif untuk kesempurnaan tesis ini.

Semoga penelitian ini memberikan kontribusi yang bermanfaat bagi Bagian/ SMF Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RS Dr. M Djamil Padang pada khususnya serta dunia kedokteran pada umumnya. Amin.....

Padang, Desember 2010

(P e n u l i s)

EFFECT OF "ZINC" VALUE OF CONTRAST SENSITIVITY IN PATIENTS WHO HAVE TUBERCULOSIS ETHAMBUTOL

Rinda Wati

Department of Ophthalmology Faculty of Medicine
Andalas University/Dr M Djamil Hospital Padang

ABSTRACT

Objective : To evaluate the efficacy of zinc sulfarte to contrast sensitivity of tuberculosis patient who get etambutol therapy

Methods : An eksperimental study of tuberculosis patient which done during July to November 2010. Seventy two patients (seventy two eyes) that been investigated, divided at random as intervention group and control group. Thirty patients in intervention group are provided with zinc sufate 40 mg orally once a day during 2 months while patients in control group wthrough zinc sulfate 40 mg during 2 months. Basic of ophthalmology and sensitivity contrast were examined on both eyes before using of zinc sulfate 40 mg

Result :

In the intervention group contrast sensitivity values beginning the second week got the most points is the value of settling, then the value of improved 1 line. At each subsequent control changes the amount of contrast sensitivity values in line with the reduced number of values that persist with increasing values improved. After 2 months there were changes in the value of contrast sensitivity in the category of most improved 2 lines, and found no decrease in of contrast sensitivity in this group.

While in the control group got settled contrast sensitivity value, decreased and improved. The most points after 2 months is a settled value, followed by decreasing value of 1 and 2 lines of each of the three subjects, while the value of improved 1 line of 6 subjects and 2 lines only 1 subject.

Conclusion :

There was a statistically significant difference between intervention and control groups after 2 months with $p = 0.000$ ($p < 0.05$).

There is improved contrast sensitivity values that were statistically significant, the intervention group after being given zinc sulfate 40 mg orally for 2 months. There were no impairment of contrast sensitivity in patients who received the intervention 40 mg oral zinc sulfate. There was no statistically significant difference. against the value of contrast sensitivity in the control group.

Keywords :

Tuberculosis, Zinc Sulfate, Contrast Sensitivity, Ethambutol.

PENGARUH PEMBERIAN "ZINC" TERHADAP NILAI SENSITIVITAS KONTRAS PADA PENDERITA TUBERKULOSIS YANG MENDAPAT ETAMIBUTOL

Rinda Wati

Bagian Ilmu Kesehatan Mata
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr M Djamil Padang

ABSTRAK

Tujuan : Mengetahui pengaruh pemberian zinc terhadap nilai SK pada penderita TB paru yang baru mendapat etambutol

Metode : Penelitian eksperimental terhadap pasien Tuberkulosis paru baru yang dilakukan selama bulan Juli sampai November 2010. Tujuh puluh dua pasien (tujuh puluh dua mata) yang diteliti dibagi secara random menjadi kelompok intervensi dan kelompok kontrol. Tiga puluh enam pasien pada kelompok intervensi diberi zinc sulfat 40 mg oral satu kali sehari selama 2 bulan sedangkan pada kelompok kontrol tanpa pemberian zinc sulfat.

Semua sampel dilakukan pemeriksaan dasar dan sensitivitas kontras mata, bila terdapat perbedaan nilai pada kedua mata, nilai yang diambil adalah nilai yang terendah. Selanjutnya pasien diberi zinc sulfat 40 mg kemudian dikontrol setiap 2 minggu

Hasil :

Pada kelompok intervensi nilai sensitivitas kontras awal minggu ke dua didapatkan nilai terbanyak adalah nilai menetap, kemudian nilai membaik 1 baris. Pada setiap kontrol selanjutnya terjadi perubahan jumlah nilai sensitivitas kontras seiring dengan berkurangnya jumlah nilai yang menetap dengan bertambahnya nilai yang membaik. Setelah 2 bulan terdapat perubahan nilai sensitivitas kontras terbanyak pada kategori membaik 2 baris, dan tidak ditemukan penurunan nilai sensitivitas kontras pada kelompok ini.

Sementara pada kelompok kontrol didapatkan nilai sensitivitas kontras menetap, menurun dan membaik. Nilai terbanyak setelah 2 bulan adalah nilai menetap, diikuti dengan nilai menurun 1 dan 2 baris masing-masing tiga subyek, sedangkan nilai membaik 1 baris sebanyak 6 subyek dan 2 baris hanya 1 subyek.

Kesimpulan :

Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara kelompok intervensi dan kontrol setelah 2 bulan dengan $p = 0,000$ ($p < 0,05$).

Terdapat nilai sensitivitas kontras membaik yang bermakna secara statistik, pada kelompok intervensi setelah diberi zinc sulfat 40 mg oral selama 2 bulan. Tidak didapatkan penurunan nilai sensitivitas kontras pada pasien yang mendapat intervensi zinc sulfat 40 mg oral. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik terhadap nilai sensitivitas kontras pada kelompok kontrol

Kata Kunci :

Tuberkulosis, Zinc Sulfate , Sensitivitas Kontras, Etambutol

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	i
Daftar Isi	v
Daftar Tabel	vii
Daftar Grafik	viii
Daftar Gambar	ix
Daftar Lampiran	x
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tuberkulosis	7
2.1.1. Penularan Tuberkulosis	7
2.1.2. Standar Terapi Tuberkulosis	8
2.2 Toksisitas Etambutol	8
Manajemen Toksisitas Etambutol	15
2.3 Peranan <i>Zinc</i>	16
2.4. Sensibilitas Kontras	19
2.4.1 Tes Sensibilitas Kontras	22
2.4.2. Sensitivitas Kontras pada Toksik etambutol	25
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA	
3.1 Kerangka Konsep	26

3.2	Definisi Operasional	26
3.3	Hipotesa	27

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1	Desain Penelitian	28
4.2	Populasi Penelitian	28
4.3	Waktu dan Tempat Penelitian	29
4.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	29
4.5	Alur Penelitian	30
4.6	Bahan dan Alat	31
4.7	Cara dan Prosedur Kerja	31
4.8	Pengolahan dan Analisa Data	32

BAB V ANALISIS HASIL PENELITIAN

33

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

48

DAFTAR PUSTAKA

49

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Dosis Pemberian <i>Zinc</i>	17
Tabel 2.2	Perbandingan kadar <i>zinc</i> serum penderita tuberkulosis dengan kontrol..	19
Tabel 2.3	Perbandingan kadar <i>zinc</i> sebelum terapi tuberkulosis dengan selama dan setelah terapi etambutol berdasarkan stadium penyakit.	19
Tabel 5.1	Distribusi frekuensi jenis kelamin kelompok kontrol dan intervensi. . .	34
Tabel 5.2	Rata-rata umur sampel pada kelompok intervensi dan kontrol.	34
Tabel 5.3	Nilai SK berdasarkan kelompok umur kelompok intervensi.	35
Tabel 5.4	Nilai SK berdasarkan kelompok umur kelompok kontrol.....	36
Tabel 5.5	Nilai sensitivitas kontras pada kelompok intervensi.	37
Tabel 5.6	Perubahan nilai sensitivitas kontras pada kelompok kontrol.	39
Tabel 5.7	Nilai sensitivitas kontras pada kelompok intervensi dan kontrol sebelum terapi etambutol	40
Tabel 5.8	Jumlah perubahan nilai sensitivitas kontras sebelum dan sesudah terapi etambutol pada kelompok intervensi.	42
Tabel 5.9	Jumlah perubahan nilai sensitivitas kontras sebelum dan sesudah terapi etambutol pada kelompok kontrol.	42
Tabel 5.10	Nilai sensitivitas kontras sebelum mendapat etambutol.	43
Tabel 5.11	Nilai sensitivitas kontras selama mendapat etambutol.	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.2	Patofisiologi toksisitas etambutol.....	13
Gambar 2.4.1	Pelli Robson Chart dan lembaran penilaian sensitivitas kontras.	25
Gambar 3.1	Kerangka konsep penelitian	26
Gambar 4.5	Alur penelitian.....	30
Gambar 5.1	Nilai SK pasien tuberkulosis sebelum terapi etambutol.....	43
Gambar 5.2	Perbedaan nilai sensitivitas kontras selama terapi etambutol.....	45
Gambar 5.3	Trend perbedaan nilai sensitivitas kontras pada kelompok Intervensi dan kontrol	46

DAFTAR LAMPIRAN

- LAMPIRAN I** : Data dasar visus dan nilai sensitivitas kontras kelompok intervensi
- LAMPIRAN II** : Data dasar visus dan nilai sensitivitas kontras kelompok kontrol
- LAMPIRAN III** : Kuesioner dan Status Penelitian Pemeriksaan sensitivitas kontras pada pasien terapi etambutol Lembar Informasi
- LAMPIRAN IV** : Lembaran informasi
- LAMPIRAN V** : Formulir Persetujuan Tertulis
- LAMPIRAN VI** : Uji Hipotesa

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini ditemukan secara endemik hampir diseluruh dunia. Anti tuberkulosis telah dikembangkan selama lebih dari 50 tahun, dan salah satu obat yang saat ini merupakan obat pilihan utama dalam terapi TB adalah etambutol. ^(1,2,3)

Diperkirakan sekitar sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi oleh *M. tuberculosis*. Pada tahun 1995, diperkirakan terdapat 9 juta pasien TB baru dan 3 juta mengalami kematian akibat TB diseluruh dunia. ⁽⁴⁾ Di Indonesia, TB masih merupakan masalah utama kesehatan masyarakat sampai saat ini. WHO (2006) menyatakan bahwa, Indonesia merupakan negara dengan pasien TB terbanyak ke-3 di dunia (10%) setelah India dan Cina. Pada tahun 2004, setiap tahun ada 539.000 kasus baru dan kematian 101.000 orang. Insidensi kasus TB BTA positif sekitar 110 per 100.000 penduduk. ⁽⁴⁾

Toksik Optik Neuropati merupakan suatu kelainan akibat terpapar oleh bahan toksik yang biasanya muncul secara *slowly progressive*, simetris bilateral, dengan kehilangan visus tanpa nyeri dan dapat menyebabkan skotoma. ⁽⁵⁾ Toksik ini bersifat individual dan dapat terjadi pada semua umur dan ras.

Etambutol pertama kali dikenalkan sebagai *first-line* terapi TB pada tahun 1961. ^(6,7,8,9) Etambutol sendiri bersifat bakteriostatik dengan cara merusak dinding sel kuman. Etambutol juga mempunyai efek samping terhadap mata dengan manifestasi toksisitas yang lebih dikenal dengan toksik optik neuropati. ⁽¹⁰⁾

Kelemahan etambutol adalah sifat *chelating* dari etambutol yang mengganggu proses *oxidative phosphorylasi* dan metabolisme mitokondria pada saraf optik. ^(6,11)

Menurut WHO terdapat lebih kurang 9,2 juta kasus TB baru setiap tahunnya dan 55 % diantaranya mendapat terapi dengan etambutol. Terjadinya efek samping etambutol pertama kali dilaporkan oleh Carr dan Henkind pada tahun 1962 yang salah satunya adalah neuritis. Efek samping ini sebagian besar bersifat *reversible* walaupun dalam beberapa kasus dapat bersifat *irreversible* bahkan menimbulkan kebutaan. Penyakit ginjal merupakan faktor resiko penting untuk berkembangnya toksisitas pada okuler. ^(6,12,13,14)

Baron dkk (1974) menyatakan dosis awal etambutol 25 mg/kgbb/hr selama 60 hari kemudian diturunkan menjadi dosis 15 mg/kgbb/hr untuk waktu yang tidak dibatasi, namun tetap berdasarkan organ tubuh yang dikenai oleh kuman TB tersebut. Toksisitas etambutol juga dilaporkan dapat terjadi pada dosis yang dinyatakan aman (15-25 mg/kgbb/hr). Beberapa ahli melaporkan bahwa usia yang lebih tua berperan dalam toksisitas etambutol walaupun pada dosis rendah, sehingga dikatakan tidak ada dosis yang aman untuk etambutol. ^(6,12) Laporan kasus dari Tan AK dkk, (2008), melaporkan, seorang wanita umur 71 tahun mengeluhkan penurunan penglihatan setelah 2 minggu mendapatkan terapi etambutol dengan dosis 15 mg/kgbb/hr ⁽¹⁵⁾

Gejala klinis toksik etambutol berupa penurunan visus, penurunan Sensitivitas Kontras (SK), skotoma sentral dan sekosentral, hilangnya kemampuan deteksi warna merah-hijau atau biru-kuning. Gejala ini dapat terjadi segera setelah pemakaian etambutol. ^(11,16)

Kontras adalah suatu variasi kecepatan objek yang dapat dibedakan secara kuantitas. ⁽¹⁷⁾ Pengukuran diskriminasi kontras dengan menggunakan target yang

ukurannya bervariasi (menghasilkan ruang antara garis kontras terang dan gelap) tapi ditampilkan pada kontras level tunggal yang tinggi. ⁽¹⁸⁾

Dari beberapa macam penilaian dalam pemeriksaan mata pasien diantaranya dapat melalui pemeriksaan visus dan SK. ⁽¹⁹⁾ Sebagaimana diketahui kualitas kehidupan seseorang dalam melaksanakan aktifitas sehari-hari dipengaruhi oleh SK. Meskipun visus menjadi variabel utama dalam mengevaluasi berbagai kegiatan di klinik mata dan penelitian namun gambaran *optotype* berwarna hitam dengan latar belakang putih tidak mencerminkan fungsi penglihatan yang ada pada kehidupan nyata. Keadaan ini menjadi alasan pemeriksaan SK dalam menilai fungsi penglihatan seseorang. ⁽²⁰⁾

Dari beberapa penelitian sehubungan dengan terjadinya toksik etambutol sampai saat ini masih bersifat hipotesa-hipotesa. Hipotesa-hipotesa tersebut menghubungkan toksisitas yang terjadi melalui gangguan pada *oxidative phosphorylation* sehingga terjadi gangguan metabolisme di mitokondria *Retinal Ganglion Cells* (RGCs). *Zinc chelate* yang terdapat pada etambutol juga mengganggu *oxidative phosphorylasi*, dengan cara tidak diikatnya *zinc* oleh mitokondria, sehingga terjadi gangguan metabolisme mitokondria dalam pembentukan ATP. Keadaan ini mengakibatkan terjadinya perubahan potensial membran mitokondria, selanjutnya terjadi peningkatan fragmentasi jaringan mitokondria sehingga terbentuknya vakuol-vakuol pada mitokondria. ^(21,22)

Zinc merupakan suatu logam yang disebut "*essential trace element*" karena walaupun hanya dalam jumlah yang sangat sedikit tetapi penting untuk kesehatan manusia. *Zinc* dibutuhkan untuk pembentukan struktur protein dan membran sel tubuh manusia, sehingga *zinc* diperlukan untuk pertumbuhan dan pertahanan tubuh. Pada mata *zinc* memegang peranan dalam mempertahankan penglihatan. Terjadinya

defisiensi *zinc* dapat mengubah penglihatan dan pada defisiensi yang berat dapat menyebabkan perubahan pada retina. ⁽²¹⁾ Beberapa tahun terakhir banyak penelitian yang dilakukan terhadap peranan *zinc* dalam toksisitas etambutol. Penelitian-penelitian tersebut mengatakan bahwa *zinc* berperan dalam toksik etambutol dengan cara yang memicu terjadinya apoptosis (*gene-directed cell death*) mitokondria pada *RGCs*.

Kadar *zinc* pada pasien TB dikatakan menurun, Ghulam Hassan,(2009) dan Boloursaz MR,(2007) dari hasil penelitian mereka menyebutkan penurunan kadar *zinc* dalam serum penderita TB disebabkan karena redistribusi *zinc* dari plasma ke jaringan lainnya yang terjadi pada penderita TB kronis, berkurangnya produksi atau sintesis *zinc* pada fase akut dengan berkurangnya *carrier* protein X-2 makroglobulin yang bertugas membawa transpor *zinc* ke hati, dan juga *zinc* ini digunakan oleh kuman TB untuk pertumbuhan dan membelah diri. ^(23,24)

1.2. Rumusan Masalah

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang endemik di Indonesia dan Indonesia menduduki peringkat ke 3 di dunia setelah Cina dan India. Penderita TB harus mendapat obat anti tuberkulosis yang salah satu first line nya adalah etambutol. Etambutol sendiri mempunyai efek samping pada mata berupa toksisitas terhadap saraf mata. Toksisitas ini terjadi karena adanya *chelating metal* pada etambutol yang merusak enzim *arabinosa transferase* pada dinding sel mikobakterium, nantinya dapat menghambat proses sintesa dinding mikobakterium. Karena ada kesamaan struktur dinding sel mikobakterium dengan dinding mitokondria mamalia, maka sintesis mitokondriapun dihambat. Kerusakan ini diperberat dengan adanya *zinc chelator* tadi pada etambutol dapat mengakibatkan *zinc* tidak diikat oleh mitokondria,

sebagaimana diketahui *zinc* merupakan mineral yang diperlukan oleh tubuh. Walaupun dalam jumlah kecil *zinc* ini sangat diperlukan untuk metabolisme dalam sel tubuh manusia termasuk oleh mitokondria RGCs untuk proses sintesa dan metabolisme. Kekurangan *zinc* dalam mitokondria ditambah dengan kerusakan dinding mitokondria yang sudah ada dapat memperberat terganggunya sintesa dan metabolisme mitokondria dalam pembentukan ATP di RGCs. Sebagaimana diketahui RGCs mempunyai sel-sel yang berfungsi untuk deteksi SK sehingga apabila terjadi kerusakan dari RGCs dapat menurunkan penilaian terhadap SK. Untuk itu perubahan nilai SK dapat digunakan untuk deteksi awal dari toksisitas etambutol. Dari proses terjadinya toksisitas ini, terdapatnya peranan penting *zinc* pada mitokondria RGCs maka, apakah dengan pemberian *zinc* dapat mempengaruhi nilai SK sehingga dapat digunakan sebagai deteksi dini toksisitas dari etambutol?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum :

Mengetahui pengaruh pemberian *zinc* terhadap nilai SK pada penderita TB paru yang baru mendapat etambutol

2. Tujuan khusus :

- a. Mengetahui nilai SK pada pasien TB sebelum mendapat terapi etambutol
- b. Mengetahui pengaruh penambahan *zinc* terhadap nilai SK selama terapi etambutol pada pasien TB.
- c. Mengetahui perubahan nilai SK tanpa penambahan *zinc* pada pasien TB selama terapi etambutol
- d. Membandingkan nilai SK pada intervensi *zinc* dengan tanpa *zinc*.

1.4. Manfaat Penelitian

Dari penelitian ini diharapkan:

- Dapat mengetahui peranan *zinc* terhadap nilai SK pada pasien TB yang mendapat terapi etambutol
- Dapat mengetahui deteksi dini terhadap toksisitas etambutol pada pasien yang mendapat terapi etambutol
- Dapat mengetahui manfaat pemberian "*zinc*" pada penderita TB yang mendapat terapi etambutol sehingga gangguan nilai SK yang akan muncul dapat dicegah.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah penyakit yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang ditularkan secara langsung. Kuman ini secara primer berterbangan bebas di udara dari orang yang terinfeksi ke orang yang tidak terinfeksi, kuman masuk pada host melalui paru. Awalnya infeksi TB biasanya laten atau *dormant* pada host yang mempunyai fungsi sistem imun yang baik. *M.Tuberculosis* berkembang lambat secara obligat aerob dan sebagai parasit fakultatif intraseluler. Kuman TB ini memakai *zinc* yang ada pada tubuh host untuk pertumbuhan dan perkembangannya. Karena kemampuannya yang unik untuk bertahan dan berproliferasi dalam fagosit mononuklear, kuman ini dapat menyerang nodus limf lokal dan menyebar ke ekstrapulmonar, biasanya melalui rute hematogen^(25,26,27)

2.1.1. Penularan Tuberkulosis

Sebagian besar kuman TB menyerang paru, tetapi dapat juga mengenai organ lain.⁽⁴⁾

• Cara penularan

- Sumber penularan adalah pasien TB BTA positif.
- Pada waktu batuk atau bersin, pasien menyebarkan kuman ke udara dalam bentuk percikan dahak (*droplet nuclei*).
- Umumnya penularan terjadi dalam ruangan dimana percikan dahak berada dalam waktu yang lama..

2.1.2. Standar Terapi Tuberkulosis

Paduan OAT (Obat anti tuberculosis) yang digunakan oleh Program Nasional Penanggulangan TB di Indonesia:⁽⁴⁾

- Kategori 1 : 2(HRZE)/4(HR)3.
- Kategori 2 : 2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3.

Keterangan:

H: INH.

Z: Pirazinamid.

R: Rifampisin.

E: Etambutol

Dosis OAT yang biasa diberikan pada kategori 1:

Rifampisin : 150mg /hr

INH : 75mg/hr

Pirazinamid : 400mg/hr

Kategori-1

Paduan OAT ini diberikan untuk pasien baru:

- Pasien baru TB paru BTA positif.
- Pasien TB paru BTA negatif foto toraks positif
- Pasien TB ekstra paru

Kategori-2 diberikan pada pasien yang kambuh atau gagal pengobatan kategori-1

2.2 Toksisitas Etambutol

Mikobakterium TB pada umumnya sensitif terhadap etambutol. Etambutol tidak mempunyai efek terhadap bakteri jenis lain. Etambutol menekan pertumbuhan berkel basil yang resisten terhadap isoniazid dan streptomisin. Resistensi terhadap etambutol secara invitro berjalan sangat lambat.^(3,28)

Pada kultur kuman dikatakan, pada fase pertumbuhan mikobakterium dapat menyerap etambutol dengan cepat. Bagaimanapun, pertumbuhan belum sepenuhnya dihambat sebelum 24 jam, obat ini bersifat tuberkulostatik. Meskipun mekanisme pasti kerja etambutol belum diketahui, diduga obat ini menghambat penggabungan asam mikolat ke dalam dinding sel mikobakteri. (3,28)

Etambutol merupakan kemoterapi yang di indikasikan dalam terapi TB. Obat ini sebaiknya tidak digunakan sebagai terapi pada mikroorganisme resisten. Kerja obat ini menghambat metabolisme sel mikobakterium dan menyebabkan kematian sel mikobakterium. Obat ini cepat diserap oleh traktus gastrointestinal dengan metabolisme pada hepar dan diekresikan pada urin dan feces.

Obat ini biasa diberikan dengan dosis 15-25 mg mg/kg peroral dengan dosis tunggal dalam sehari. (2,29) Diberbagai literatur dikatakan tidak ada dosis yang aman untuk etambutol. (2,8,30) Terjadinya toksisitas etambutol dihubungkan dengan jumlah dosis yang digunakan dan lama pemakaian obat. Toksisitas ini dapat *reversible* bila segera penghentian pemakaian etambutol, untuk itu perlu follow up yang cermat pada pasien TB yang mendapat etambutol melalui pemeriksaan visus, SK ataupun tes warna. Pada kasus-kasus toksik yang berat dan berlangsung lama dapat mengenai daerah kiasma dapat bersifat *irreversible* (9,31,32,33) Kasus ini biasanya ditemukan pada toksik dengan dosis 35 mg/kgbb/hr. Kasus toksisitas etambutol bergantung pada dosis dan waktu etambutol yang diberikan: (27,28)

- Etambutol dosis 35 mg/ kgbb/hr : 18%
- Etambutol dosis 25 mg/ kgbb/hr : 5-6%
- Etambutol dosis 15 mg/kgbb/hr : 1%

Pemberian dosis diatas ditemukannya manifestasi toksik rata-rata dalam waktu 2 bulan. ⁽¹⁷⁾ Dilaporkan dosis yang aman pada etambutol diberikan 15 mg/kgbb/hr, dan dengan toksisitas serendah mungkin pada dosis 12,3 mg/kgbb/hr ⁽²⁸⁾

Walaupun dikatakan toksik dapat terjadi kurang dari 2 bulan pemberian etambutol, Namun RYC Chan, 2006 mengatakan secara umum manifestasi toksik tidak berkembang sampai 1,5 bulan setelah terapi. Gejala dan tanda toksik etambutol dapat terjadi mulai 1-2 bulan setelah terapi dimulai. Manifestasi sebagai gangguan visus pada kedua mata. Tanda klinis dapat timbul secara akut atau kronis, toksik etambutol ini pada dasarnya bersifat bilateral dan akan progresif apabila obat tidak dihentikan. ^(26,29)

Sekitar 75 % sampai 80 % dari dosis oral etambutol akan diserap pada traktus gastrointestinalis. Konsentrasi dalam plasma mencapai puncaknya setelah 2 sampai 4 jam pemberian obat. Dosis tunggal 25 mg/kg akan menghasilkan konsentrasi dalam plasma sebesar 2 sampai 5 µg/ml dalam 2 sampai 4 jam. Waktu paruh eliminasi 3 – 4 jam. Kadar etambutol dalam eritrosit 1 – 2 kali kadar dalam plasma. Oleh karena itu eritrosit dapat berperan sebagai depot etambutol yang kemudian melepaskannya sedikit-sedikit ke dalam plasma. ⁽²⁹⁾

Dalam 24 jam, sebesar 75 % dosis etambutol yang diserap akan diekskresi melalui urin tanpa perubahan bentuk obat, sekitar 15 % diekskresi dalam bentuk metabolit yaitu derivat aldehyd dan dicarboxylic acid. Renal clearance dari etambutol adalah sekitar 7 ml/menit/kgbb, diekskresi melalui sekresi tubular sehingga menambah filtrasi glomerulus ^(2,29)

Etambutol biasa diberikan dosis harian sebesar 15 mg/kgbb memiliki efek toksik yang minimal. Kurang dari 2 % dari sekitar 2000 pasien yang mendapatkan 15 mg/kg mengalami efek samping, mengalami penurunan tajam penglihatan. ⁽²⁹⁾

intensitas gangguan penglihatan berhubungan dengan lamanya terapi dengan gejala awal timbulnya penurunan visus, baik unilateral maupun bilateral.⁽⁸⁾ Penyembuhan biasanya terjadi apabila pemberian etambutol dihentikan, lamanya pemberian mempengaruhi derajat gangguan tajam penglihatan. Frekuensi efek okular meningkat pada pasien dengan gagal ginjal karena pada keadaan ini terjadi peningkatan frekuensi obat dalam plasma.^(28,29)

Banyak hipotesa yang diajukan dalam patofisiologi terjadinya toksik etambutol pada saraf optik, terbanyak mengatakan terjadinya kerusakan pada mitokondria pada saraf retina. Beberapa hipotesa kerusakan yang terjadi pada mitokondria seperti: Inti dari kerusakan toksik etambutol adalah kemungkinan rusaknya *oxidative phosphorylation* mitokondria RGCs. Adanya *chelating metal* pada etambutol dapat memblok proses *oxidative phosphorylation*, sehingga *zinc* tidak terikat dalam mitokondria RGCs, sebagaimana diketahui *zinc* sangat berperan dalam proses metabolisme mitokondria sehingga fungsi mitokondria juga terganggu untuk menyediakan ATP yang diperlukan sebagai sumber energi. Proses ini dapat memicu mitokondria memulai terjadinya *apoptosis* dengan konsekuensi terjadinya kematian sel. Hipotesa ini dikemukakan oleh Virginie Guillet dkk, (2009)^(6,9)

Sadun dkk, (2008) mengemukakan hipotesa terjadinya toksisitas dari etambutol karena adanya mekanisme kerja obat etambutol dengan menghancurkan kuman mikobakterium tuberkulosis melalui *chelating metal* dalam ribosom prokariotik dengan cara menghambat enzim *arabinosa transferase*. Enzim ini sangat diperlukan oleh kuman mikobakterium untuk sintesis dinding sel mikobakterium. Karena adanya kesamaan DNA mitokondria mamalia dan ribosom mikobakterium maka sintesis mitokondriapun dihambat oleh etambutol. Lepasnya ribosom dari retikulum endoplasmik dan pemisahan polisom menjadi monosom menyebabkan

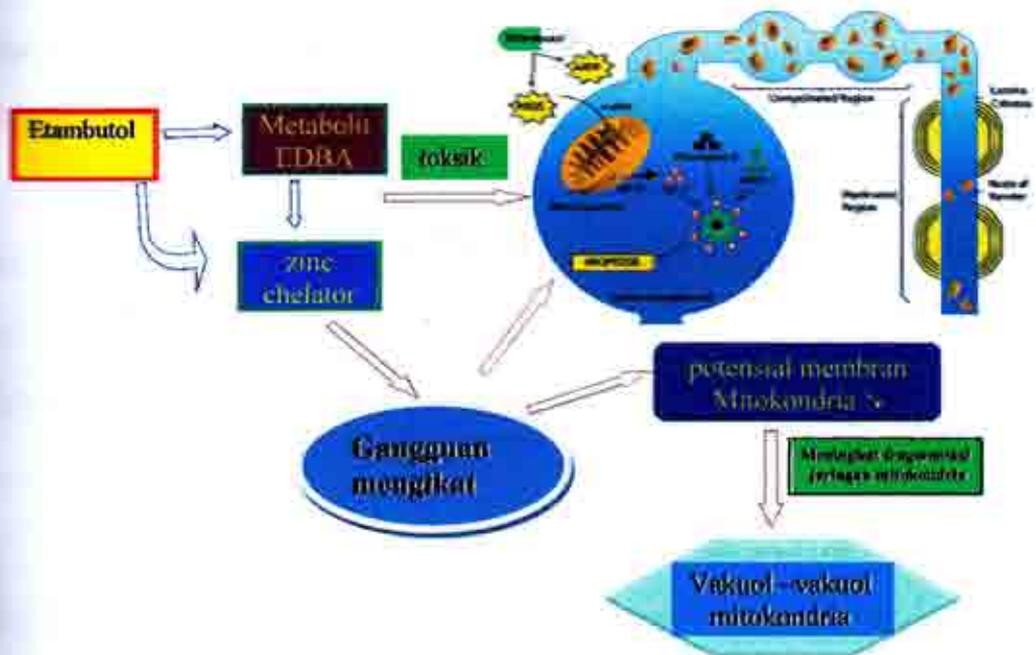
terjadinya pengurangan ATP jangka panjang akan mengakibatkan penurunan sintesis protein. Selain itu etambutol dengan produk lainnya (metabolit) akan mengganggu *oxidative phosphorylation* dalam mitokondria di RGCs. Proses *oxidative phosphorylation* yang terjadi dalam mitokondria adalah, adanya elektron-elektron yang merupakan hasil pemisahan kompleks rantai proton dipindahkan melintasi lapisan dalam membran untuk menyusun lapisan elektrokimia. Energi disimpan dalam transpor elektron yang dipasangkan untuk sintesis ATP.

Sebagai *chelator metal* yang terdapat pada etambutol dapat mengganggu *oxidative phosphorylation* dan fungsi mitokondria untuk mengikat bahan-bahan untuk sintesa seperti *zinc*, kompleks I yang mengandung besi, kompleks IV yang mengandung tembaga dan bahan-bahan lainnya yang digunakan untuk pembentukan ATP guna sintesis dan metabolisme mitokondria. Apabila terjadi kerusakan dalam produksi ATP jangka lama sehingga terjadilah penumpukan *reaktif oksigen species* (ROS) yang akhirnya dapat menimbulkan apoptosis.

ATP yang dibutuhkan oleh sel RGCs untuk sintesis paling banyak disediakan oleh mitokondria RGCs. Terganggunanya Mitokondria akibat kekurangan ATP dan penumpukan ROS menyebabkan terjadi penurunan potensial listrik untuk melintasi membran mitokondria sehingga terbukanya *mitochondria permeability transition pore* (MPTP) yang menyebabkan kebocoran sitokrom. Lepasnya *Cytocrome-C* kedalam sitosol akan terjadi penggabungan *Cytocrome-C* dan *apoptosis activating faktor-1* dan aktifkannya *procaspase-9* yang kesemuanya menimbulkan *apoptosis*. Setiap akson akan melakukan perambatan potensial aksi, pompa sodium/potasium, harus mengembalikan potensial membran istirahat. Pada tahap ini di butuhkan jumlah ATP yang banyak, tidak mengherankan mitokondria akan mengumpulkan sumber ATP sama di nodes of Ranvier dan bagian lain sepanjang akson yang tidak bermielin.

Penurunan potensial membran mitokondria tersebut dapat menimbulkan peningkatan fragmentasi jaringan mitokondria. Terjadinya fragmentasi mitokondria ini akan membentuk vakuol-vakuol. Jumlah vakuol ini dapat meningkat dengan dosis dan waktu pemberian obat. Distribusi vakuol ini tidak sama, adakalanya akumulasi vakuol pada beberapa sel tapi tidak pada bagian lain. (34,35)

Saat terjadinya gangguan pada mitokondria oleh chelator metal ini, fungsi RGCs pun mulai terganggu, sehingga SK dapat menurun. Apabila proses terus berlanjut sampai ke tingkat kematian sel, maka toksisitas etambutol dapat terjadi dengan gejala awalnya penurunan visus.



Gambar 2.1. Patofisiologi toksisitas etambutol ^{Kutipan dari kepustakaan 36}

Data dari percobaan hewan dan manusia diduga bahwa toksisitas etambutol terjadi di neuron retina atau pada akson-akson RGCs. Gambaran kehilangan sel yang terlihat berupa kehilangan sel-sel ganglion retina, yang mirip dengan *glutamate-mediated damage* dengan ditemukannya defek iskemik dan traumatik neuron yang berakibat kehilangan badan sel dan akson-akson ganglion retina. (25)

Hipotesa lain dari Shindler KS dkk, (2000) mengatakan etambutol dan metabolitnya: 2,29(ethylenediamino)-dibutyric acid (EDBA) toksik terhadap RGCs baik in vivo dan in vitro melalui mekanisme glutamat. Etambutol dan EDBA ini dikaitkan dengan kemampuannya terhadap *chelating metal* yang terdapat pada etambutol yaitu *Zinc chelator* N,N,N9,N9-tetrakis-2-pyridyl methyl-ethylene diamine (TPEN) memicu apoptosis sel imun manusia dengan menghabiskan *zinc* intraseluler. Secara tetap ditemukan pada toksik optik neuropati dan meningkat pada pasien dengan kadar serum *zinc* yang rendah. Makin banyak bukti diduga bahwa kadar *zinc* intraseluler dan ekstraseluler dapat menyebabkan kematian sel melalui proses apoptosis. (35)

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan etambutol dapat menimbulkan pembentukan vakuol pada sel-sel retina. Pada penelitian Chung, dkk (2008), di Korea dengan adanya penambahan *zinc chelator*, yaitu tetrakis (2-pyridylmethyl) ethylenediamine (TPEN) yang merupakan *chelater metal agent* yang terdapat pada etambutol menyebabkan bertambahnya pembentukan vakuol pada kultur sel-sel retina. (35,36)

Secara histologi dari lesi yang diambil pada bagian dekat saraf optik berupa vakuol yang bergumpal atau terpisah yang merupakan gambaran dilatasi akson. Selubung mielin yang berdilatasi ini menjadi lebih tipis dan tidak ditemukan proses demielinisasi. Walaupun mekanisme pasti toksik etambutol belum diketahui secara pasti, namun pada eksperimen binatang menunjukkan bahwa etambutol dapat menyebabkan pengurangan *copper* dan *zinc*, dengan penurunan aktivitas oksidase Cytochrom C. Hubungan antara perubahan ini dengan toksisitas okular belum dapat diterangkan. (28)

Pasien yang ditegakkan diagnosa TB harus dilakukan pemeriksaan tes visus dengan menggunakan *snellen chart*. Keluhan penglihatan juga dapat dideteksi dengan pemeriksaan nilai SK, dan dikatakan dapat efektif untuk mendeteksi toksisitas subklinis yang berhubungan dengan etambutol. Pemeriksaan ini dapat untuk monitor secara rutin fungsi okuler. Kehilangan nilai SK dapat menerangkan kenapa beberapa pasien dalam terapi etambutol mempunyai visus dan persepsi warna yang normal, masih mengeluhkan gangguan penglihatan. Selama mendapat terapi etambutol resiko terjadinya gangguan pada mitokondria tidak dapat dihindari, sehingga haruslah diwaspadai jangan sampai terjadi kerusakan yang berlanjut yang tidak disadari oleh pasien. Perjalanan ini dapat menyebabkan kematian sel mitokondria di RGCs yang akhirnya dapat menyebabkan penurunan visus bahkan kerusakan yang *irreversible*.^(14,38) Untuk itu semua pasien yang akan mendapat terapi etambutol harus diberitahukan kepada mereka efek samping akibat pemakaian etambutol dan mengetahui potensial efek samping etambutol juga harus ditekankan selama terapi. Pasien harus dinasehatkan apabila muncul gejala pada mata obat harus distop secepat mungkin dan segera melaporkan kepada dokternya.^(14,38)

Pasien ditegakkan diagnosa toksisitas etambutol harus menyingkirkan diagnosa lainnya, perlu mengetahui riwayat pasien dengan mendapat 4 terapi anti TB, dan mempunyai keluhan pada kedua mata. Tidak lupa untuk mencari tahu riwayat obat yang harus dipakai oleh pasien, termasuk dosis yang digunakan seperti obat amiodarone yang juga dapat menimbulkan gejala toksik optik neuropati.⁽⁶⁾

2.2.1 Manajemen Toksisitas Etambutol

Tidak ada terapi yang efektif untuk toksisitas etambutol, manajemen yang paling baik adalah menghentikan terapi etambutol. Dari beberapa literatur membagi

sifat toksisitas karena etambutol menjadi 2 golongan, pertama bersifat *reversible* bila obat dihentikan, dan kedua toksik dengan prognosis visus buruk sampai nol. Neurooftalmologi di Philipina lebih cenderung menyokong konsesus yang ke dua karena banyaknya kasus yang datang pada stadium lanjut. (6,3,14)

Perbaikan visus dari toksisitas etambutol bervariasi dari beberapa bulan sampai tahun. Rata-rata perbaikan sudah ada nampak pada bulan ke 1-2 setelah obat distop. Namun kondisi ini tidak terlepas dari dosis dan lama obat dipakai. Rong-Kung Tsai dalam penelitiannya mengatakan walaupun etambutol sudah distop segera 50% dari sampel yang diperiksanya terjadi perbaikan visus setelah difollow up selama 12 bulan sampai 3 tahun sedangkan 50% lagi terjadi kerusakan visus yang permanen tanpa ada perbaikan. Dikatakan tidak ada predisposisi atau faktor resiko yang berpengaruh pada hasil visus yang buruk. (7,13,33)

Perlu perhatian terhadap faktor resiko berkembangnya optik neuropati, seperti disfungsi gangguan ginjal pada filtrasi glomerulus dan jumlah dosis yang diberikan setiap hari dengan dosis yang terlalu besar. (37)

1.3 Peranan Zinc

Zinc merupakan suatu logam yang disebut juga sebagai *essential trace element*. Zinc biasanya digunakan untuk terapi defisiensi zinc yang diberikan berupa zinc sulfate, dan menambah sistem imun tubuh. Biasanya untuk penyakit mata zinc digunakan pada degenerasi makula, *night blindness* dan katarak. (21)

Zinc dikatakan aman untuk orang dewasa apabila dioleskan pada kulit ataupun diberikan secara oral dengan jumlah tidak melebihi 40 mg per hari. Dosis pada keadaan defisiensi dan penyakit kronis diberikan 50 mg. Pada terapi pneumonia

Diberikan dengan dosis 10-70 mg/hr. Pada beberapa orang zinc dapat menimbulkan mual, vomitus, diare, rasa logam, kerusakan ginjal dan perut. (21,39)

Dari hasil pemeriksaan mikroskop cahaya dengan menggunakan metoda *zinc amplification* pada retina tikus, zinc dapat ditemukan pada hampir seluruh lapisan retina, terbanyak pada RGCs dan *retinal pigmented epithelial* (21,39) Zinc merupakan suatu elemen yang dapat meningkatkan metabolisme sel melalui beberapa mekanisme. Zinc pada mata berperan dalam kerja integral untuk mempertahankan fungsi okular. (40)

Percobaan pada mencit yang dilakukan oleh Alison dkk, mereka menemukan berkurangnya konsentrasi zinc pada mata dan jaringan lainnya yang mendapat terapi oral etambutol. Kadar zinc dalam serum yang rendah dihubungkan dengan efek okular pada pasien yang mendapat terapi etambutol. (41)

Pemberian zinc secara oral cukup aman, namun bila diberikan dosis lebih tinggi dari yang dianjurkan dapat menyebabkan demam, batuk, nyeri perut dan mual. Pemberian zinc lebih dari 100 mg perhari untuk suplemen harian atau mendapat zinc selama 10 tahun atau lebih dapat beresiko berkembangnya kanker payudara. Pemberian 450 mg atau lebih setiap hari dapat menimbulkan masalah dengan fungsi darah. Dosis tunggal 10-30 gram dapat berakibat fatal. (21,39)

2.1 Dosis pemberian zinc

Penyakit	Dosis
Defisiensi zinc	50 mg/hr
Age Related Macular Edema	80 mg/hr
Ulkus lambung	200 mg 3x/hr
Kram otot	300 mg 2x/hr
Diare	10-40 mg/hr
Osteoporosis	15 mg/hr

Kutipan dari kepustakaan 21,39"

Dari hasil penelitian Ghulam Hassan dkk, (2009) di India mengatakan kadar *zinc* dalam serum menurun signifikan selama tuberkulosis, dan meningkat kembali setelah sembuh dengan pemberian terapi antiTB dan perbaikan status gizi. Penurunan kadar *zinc* serum ini sangat signifikan pada pasien TB lanjut dan dikaitkan dengan usia menunjukkan kadar *zinc* makin menurun dengan pertambahan usia, selain itu penelitian ini juga mengelompokkan penderita TB berdasarkan stadium penyakitnya dan menilai kadar *zinc*. Hasil yang didapat adalah terjadinya penurunan kadar *zinc* pada penderita TB sebelum terapi etambutol dan meningkat pada selama dan sesudah terapi. Faktanya suplemen *zinc* memperbaiki efek pengobatan TB setelah dua bulan terapi. Penilaian kadar *zinc* dalam serum selama perjalanan TB dapat digunakan sebagai sarana yang berharga untuk menilai respon terhadap efektifitas terapi TB. ⁽¹²⁾

Elvina Karyadi dan Clive E west, melakukan penelitian terhadap pasien TB di Jakarta dari tahun 1997-1998 dengan menambah pemberian Vit A dan *zinc* pada pasien TB, dimana disampaikan bahwa nilai *zinc* pada plasma digunakan sebagai marker untuk monitor beratnya suatu penyakit dan respon terhadap terapi. Selain itu dikatakan juga penambahan supplement *zinc* pada pasien TB menunjukkan meningkatnya fungsi imun. Pemberian vitamin A 5000 IU dan *zinc* (*zinc sulfate*) 15 mg setiap hari dan membandingkan dengan kontrol pemberian placebo. Pemeriksaan klinis terhadap status mikronutrien sebelum dan sesudah 2 bulan. Hasil yang mereka dapat suplemen vitamin A dan *zinc* memperbaiki efek terapi TB setelah 2 bulan dan menghasilkan konversi smear sputum lebih cepat. ⁽⁴²⁾

Penelitian Boloursaz MR dkk, (2007) di Iran yang dilakukan pada anak yang menderita TB dengan mengukur kadar *zinc* serum sebelum terapi TB diberikan didapatkan kadar *zinc* serum lebih rendah dari nilai normal. Penurunan ini terjadi karena proses penyakit sistemik dan akut pada penderita TB serta pemakaian *zinc* oleh

M.tuberculosis untuk pertumbuhan dan reproduksi kuman tersebut. Dilaporkan juga kadar *zinc* ini menurun setelah satu bulan terapi dan kemudian perbaikan setelah 4 bulan terapi. ⁽²⁴⁾ Data nilai *zinc* dalam plasma yang didapat dalam penelitian ini pada anak menderita TB 71.7 µg/dl dibandingkan anak sehat 76.9 µg/dl. Kadar *zinc* ini menurun pada 1 bulan terapi etambutol menjadi 62.4 µg/dl. Kadar nilai *zinc* ini meningkat lagi setelah 4 bulan terapi menjadi 71.7 µg/dl. Penelitian ini juga membuktikan fakta pemberian *zinc* memberikan pengaruh positif terhadap kesehatan pada pasien TB. Dengan pemberian suplemen *zinc* penurunan nilai rata-rata kuman pada smear sputum pasien TB. ⁽²⁴⁾

Tabel 2.2. Perbandingan kadar *zinc* serum penderita TB dengan kontrol.

Usia	Penderita TB (mcg/dl)	Kontrol (mcg/dl)
20-29	73,56	95,82
30-39	68,22	94,78
40-49	58,46	88,00
50-65	53,46	85,23

Kutipan dari kepustakaan 23"

Tabel 2.3. Perbandingan kadar *zinc* sebelum terapi dengan selama dan setelah terapi etambutol, berdasarkan stadium penyakit

Stadium TB	Sebelum terapi (mcg/dl)	Selama terapi (mcg/dl)	Setelah terapi (mcg/dl)
Ringan	74,14	78,22	76,48
Sedang	70,22	73,68	70,34
Berat	60,79	83.19	79,68

Kutipan dari kepustakaan 23"

2.4 Sensitivitas Kontras

SK merupakan suatu nilai kemampuan mata mendeteksi perbedaan cahaya antara objek dan yang mendasarinya. ^(43,44) SK didefinisikan sebagai nilai dari jumlah kontras antara terang dan gelap (monokrom atau warna), yang dibutuhkan untuk

mendeteksi atau mengenal suatu target visual. Nilai ini memperlihatkan informasi tentang fungsi visual yang tidak terdeteksi dengan *snellen acuity* atau tes lapang pandang. Sensitivitas dapat diukur pada berbagai *spatial frequencies* untuk mendeteksi defek fungsional pada bagian yang kurang sensitif dari *retinal ganglion cells* (RGCs) atau pada jalur visual yang lebih tinggi. ⁽⁴⁵⁾

SK memiliki jalur hantaran yang berbeda dengan tajam penglihatan. Pada tajam penglihatan, fovea dan makula memegang peranan penting, sedangkan SK ditentukan oleh sel-sel ganglion yang banyak ditemukan pada area parafovea. Sel-sel ini kemudian akan meneruskan ke lapisan parvoseluler dan magnoseluler di korpus genikulatum lateral. Sistem parvoseluler khususnya menunjukkan *spatial* resolusi yang tinggi sehingga SK kurang dan berperan pada proses kromatik. Sistem magnoseluler mempunyai sifat resolusi *spatial* yang rendah, sehingga SK baik. Sel ini juga berespon baik terhadap luminasi kontras, sehingga kerusakan pada sistem ini akan menurunkan hasil pemeriksaan sensitivitas kontras ⁽⁴⁶⁾

Pemeriksaan SK ini memiliki indikasi yang kuat dan merupakan prediksi tentang gambaran nyata dari penglihatan yang mempengaruhi kualitas hidup seseorang. ^(22,25) SK merupakan aspek dasar penglihatan yang mengukur informasi penglihatan yang diterima seseorang. ⁽¹⁹⁾ Penggunaan tes sensitivitas kontras baru pertama kali tahun 1918. Pengertian tentang cara kerja SK dan peranannya dalam diskriminasi visual baru dipahami setelah penelitian Campbell dkk, di Cambridge pada pertengahan 1960.

Sesitivitas kontras penting dilakukan pada pemeriksaan klinis karena dua aspek. Pertama SK memiliki rentang target resolusi yang cukup luas sehingga mampu menyediakan fungsi penglihatan yang lebih luas dibandingkan tajam penglihatan. Kedua, fungsi SK diatur oleh sejumlah saraf yang memiliki rentang respon detail

yang sempit, sehingga kerusakan pada media refraksi, secara selektif akan menghambat sensitivitas satu atau beberapa jalur saraf.

Fungsi SK pada manusia normal merupakan hasil penjumlahan dari SK optik yang murni (*Modulation Transfer Function/MTF*) dan pengaruh sistem neuroretina (*retina testing function*). Fungsi SK manusia berbeda dari komponen optik karena adanya sistem yang memproses bayangan di retina dan otak, yang diprogram untuk mengubah frekwensi *spatial* pada rentang 2 sampai 6 Hz. ⁽⁴³⁾

Fungsi utama SK pada pemeriksaan klinis ada dua, pertama, sebagai fungsi skrining utama pada kelompok-kelompok penderita yang beresiko terganggunya sistem kontras, kedua sensitivitas kontras berperan pada penatalaksanaan pasien.

Secara normal dapat ditemukan variasi pada pemeriksaan fungsi sensitivitas kontras, sebagai contoh SK menurun sesuai umur. Keadaan ini dipengaruhi oleh dua hal, yaitu peningkatan pembiasan cahaya pada lensa normal akibat peningkatan umur sehingga menyebabkan penurunan degradasi kontras dan sistem yang memproses bayangan di retina dan otak yang mengalami penurunan seiring peningkatan usia. SK juga mengalami penurunan akibat penurunan iluminasi cahaya ruangan. Pemeriksaan SK untuk frekwensi *spatial* 3 cycle per degree (cpd) menurun dari 300 ke 150 hingga 100, keadaan ini sesuai dengan pencahayaan retina yang menurun dari 9 trolands ke 0,99 trolands. [Trolands merupakan unit psikofisikal, dengan nilai 1 troland adalah besarnya pencahayaan yang diterima retina yang diproduksi oleh bayangan dari pencahayaan objek sebesar 1 lumen/m² (1 lux) untuk area pupil sebesar 1 mm²] ⁽⁴⁵⁾

Untuk subjek yang normal SK dan visus saling berhubungan. Berkurangnya visus karena kelainan refraksi dikatakan mempunyai efek pada SK. Namun berbagai tipe disfungsi penglihatan termasuk lesi serebral, neuritis optikus, glaucoma, diabetes retinopati, katarak dapat menurunkan SK meskipun visus mendekati normal, sehingga

dan skrining. (7)

2.4.1. Tes Sensitivitas Kontras

Beberapa tes SK klinik sekarang dijual, dan terbanyak dari tes ini berhubungan dengan SK pada spatial frekuensi, yang menunjukkan ukuran dari *light-lark cycle*. Secara normal kita sangat sensitif terhadap kontras dengan objek-objek yang memiliki *spatial frequency* antara 2-5 siklus perderajat, tapi ini dapat berubah karena ada suatu penyakit. Banyak tes SK, yang didasarkan pada huruf- huruf atau *optotypes* dengan berbagai kekaburan (*dimness*) dan ukuran untuk memberi konteks yang lebih klinik, salah satu contohnya Pelli Robson. (19,47)

Beberapa macam alat SK diklinik yang dapat dipakai pada tes SK, seperti metoda yang tradisional tapi relatif mahal dengan perlengkapan yang canggih-tipe computer-controlled cathode-ray tube (CRT). Jenis yang lain Vistech Vision Contrast, Cambridge, LH regan, System, CVS-1000, LEA test, dan Melbourne Edge Test (15)

Pelli Robson Chart alat untuk menentukan nilai kontras dengan membaca huruf yang besar dengan ukuran yang dicampur. Pelli Robson ini mempunyai beberapa variasi kontras dengan ukuran huruf yang tetap. Pelli Robson dikatakan sebagai *gold standar* untuk tes SK dikatakan keakuratan kontras ini secara primer dengan 2 fungsi: keakuratan dalam kalibrasi kontras pada chart dan variabel intrinsik berkaitan dengan masalah yang pada dasarnya bergantung pada respon pasien. (48,49)

Keuntungan dari tes SK Pelli Robson adalah: (46)

- dapat cepat dilakukan
- tidak mahal
- Relatif bebas dari bias

- Dapat dipercaya
- Pemeriksaan dapat diulang beberapa kali

Pemeriksaan SK dengan Pelli-Robson (*The Pelli Robson contrast sensitivity test-Clement Clarke International Ltd*) menggunakan kartu /papan kartu berukuran 90x60 cm (36x24 inchi) yang dapat ditempel di dinding. Berisi 8 baris huruf dengan kontras yang berbeda. Masing-masing baris berisi 6 huruf, 3 huruf (*triplets*) yang pertama disisi kiri memiliki kontras yang lebih dari pada 3 huruf di sisi kanan. Semakin ke bawah, kontras dari huruf-huruf ini juga semakin menurun. Ukuran dari huruf-huruf pada Pelli Robson adalah 4,9x4,9 cm (2x2 inci) ⁽⁴⁸⁾

Huruf-huruf di sisi kiri atas memiliki kontras paling tinggi yaitu 1 atau 100% dan huruf-huruf di kanan bawah memiliki kontras paling rendah, yaitu 0,006 atau 0,6%. Pada lembar penilaian, tercantum nilai logaritma SK yang diperoleh dari pemeriksaan yang dilakukan pada jarak 1 meter, dihubungkan dengan sebesar frekwensi spatial sebesar 1 cpd. ⁽⁴⁸⁾

Nilai logaritma kontras yang didapat adalah nilai dari triplet terakhir yang mampu dibaca pasien dengan minimal pembacaan 2 dari 3 baris huruf yang berada pada papan triplet tersebut. Papan harus di iluminasi seseragam mungkin, sehingga pencahayaan pada ruangan pemeriksaan umumnya sebesar 85 cd/m² (candelas/m²). Range yang dapat diterima adalah 60-120 cd/m², yang mana dapat disamakan dengan iluminasi 280 lux pada eksposur fotografik antara 1/15 dan 1/30 detik), hindari glare. Pasien jangan melihat lampu ataupun cermin seperti refleksi lampu pada permukaan papan. ⁽⁴⁸⁾ Papan harus digantung posisi sejajar dengan mata pasien.

Tes SK telah secara luas diajukan dalam beberapa tahun terakhir sebagai tambahan yang penting bahkan untuk mengganti tes visus. Ukuran ketajaman mata

diserap baik secara detail tapi bias tidak adekuat digambarkan oleh seseorang untuk melihat luas, objek *low-contrast* seperti wajah. ⁽⁴⁸⁾

Kontras dinilai berdasarkan nilai logaritma yang didapatkan dari hasil perhitungan dari rasio paling terang dan paling gelap, sebuah kontras. 1 mewakili kontras putih sampai hitam, dan 0 adalah kontras yang seragam semua warna putih, semua hitam atau semua abu-abu, secara matematika dinyatakan dengan:

$$\frac{L_{\max} - L_{\min}}{L_{\max} + L_{\min}}$$

L_{\max} adalah *luminance* dari pola area paling terang dan L_{\min} adalah *luminance* area paling gelap. Ambang kontras adalah kontras minimal yang dibutuhkan untuk mendeteksi warna. SK menghubungkan seberapa banyak kontras dibutuhkan seorang pasien untuk melihat warna, yang dinyatakan sebagai $1 / (\text{ambang kontras})$. Contrast Sensitivity Function (CSF) untuk pasien menunjukkan SK dengan beberapa frekwensi yang berbeda. Secara normal pada dewasa rentang nilai SK yang dianggap masih normal adalah dengan $\log 1.80 - 195$ ^(45,48,49)



0.00	VRS	KDR	0.15
0.30	NHC	SOK	0.45
0.60	SCN	OZV	0.75
0.90	CNH	ZOK	1.05
1.20	NOD	VHR	1.35
1.50	CDN	ZSV	1.65
1.80	KCH	ODK	1.95
2.10	RSZ	HVR	2.25

Gambar. 2.2. Peli Robson chart dan kartu lembaran penilaian SK

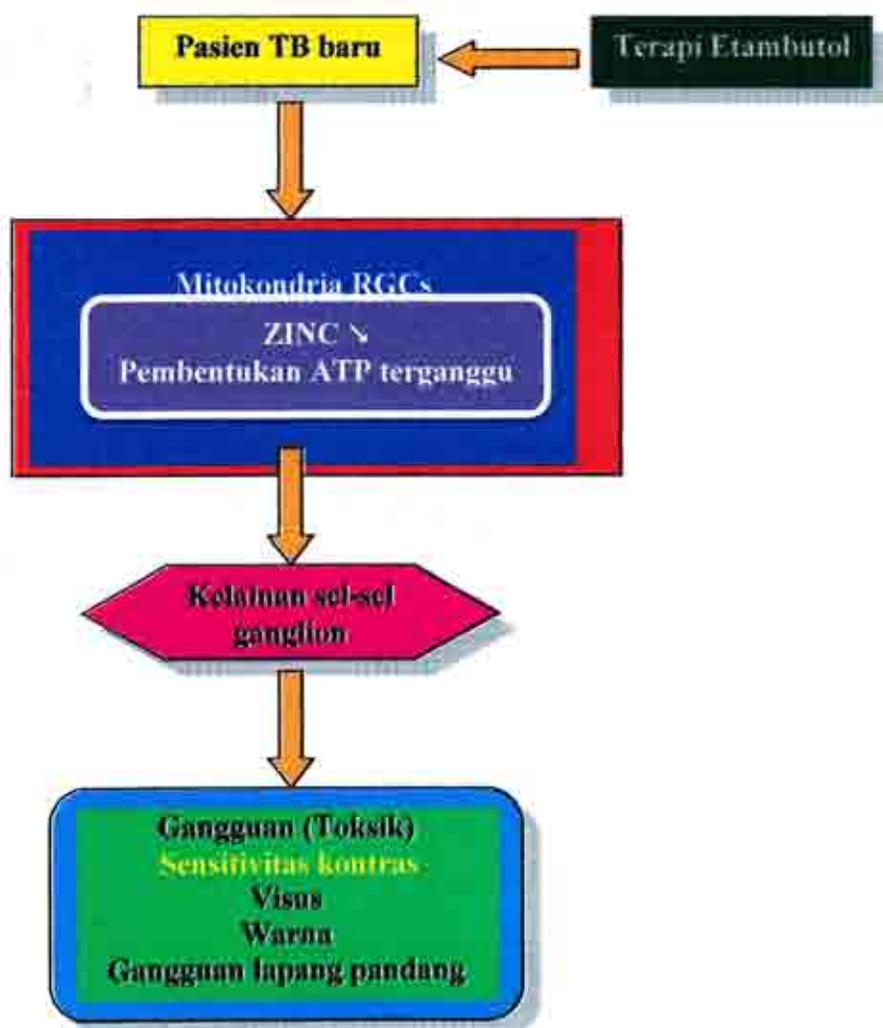
2.4.2. Sensitivitas Kontras pada Toksik Etambutol

J.F Salmon dkk, melakukan pengukuran SK dengan memakai jenis Arden, terhadap pasien yang mendapat terapi TB dengan terapi etambutol selama 3 bulan dengan hasil abnormal sebanyak 38,2%. Penelitian ini menyampaikan bahwa pemeriksaan SK dapat efektif untuk mendeteksi subklinis toksisitas etambutol dan selanjutnya dapat dijadikan untuk monitoring rutin fungsi okular pada pasien dengan terapi etambutol. Kehilangan SK dapat menerangkan kenapa pasien yang mendapat terapi etambutol mempunyai visus dan persepsi warna yang normal tapi masih mengeluhkan gangguan visual. ⁽⁴⁵⁾

BAB III

KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL DAN HIPOTESA

3.1. Kerangka Konsep



Gambar 3.1. Kerangka konsep

3.2. Definisi Operasional

1. **Tuberkulosis paru:** TB yang menyerang jaringan (parenkim) paru. tidak termasuk pleura (selaput paru) dan kelenjar pada hilus.

2. **Pasien baru:** Pasien yang didiagnosa sebagai penderita TB oleh spesialis paru dan akan mendapat obat TB atau belum pernah mendapat obat TB
3. **Standar Terapi:** standar obat TB yang diberikan yang disesuaikan dengan kategori dan pengelompokkan pada pasien TB (Dep Kes RI)
4. **Toksik Optik Neuropati:** suatu kompleks multifaktorial yang secara potensial berefek secara individual yang dapat terjadi pada semua umur, ras dan daerah.
5. **Apoptosis:** proses kematian sel dengan karakteristik perubahan morfologi dan biokimianya..
6. **SK:** ukuran kemampuan mata mendeteksi perbedaan cahaya antara objek dan mendasarinya
7. **Nilai SK:** nilai logaritma yang didapatkan dari hasil perhitungan rasio paling terang dan paling gelap sebuah kontras (monokrom atau warna), yang dibutuhkan untuk mendeteksi atau mengenal suatu target visual.

8. Kategori Penilaian SK:

Menetap : 0 baris

Memburuk : 1 baris (bad)

Memburuk : 2 baris (worse)

Memburuk : 3 baris (worst)

Membaik : 1 baris (good)

Membaik : 2 baris (better)

Membaik : 3 baris (best)

1.3 Hipotesa

Dengan pemberian *zinc* pada penderita TB yang mendapat terapi etambutol akan didapat membaiknya nilai SK pada kelompok intervensi *zinc*

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan *experimental prospective study*

4.2. Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian adalah semua penderita TB baru yang mendapat terapiambutol. Sampel penelitian adalah semua penderita TB baru yang mendapat terapiambutol datang berobat ke poliklinik Penyakit Paru RS Dr M Djamil Padang. Apabila pada sampel ditemukan penurunan sensitivitas pada kedua mata maka sampel akan diambil pada salah satu mata dengan nilai SK yang lebih rendah, mata ini selanjutnya dilakukan *follow up* setiap 2 minggu selama 2 bulan.

Untuk hipotesa terhadap 2 sampel digunakan rumus

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

n = jumlah sampel

Z_{α} = standar deviasi normal = 1,96

Z_{β} = power (ditetapkan oleh peneliti: 95%)

P = $\frac{1}{2}(P_1 + P_2)$

P_1 = prevalensi toksik kepustakaan (5%)

P_2 = proporsi kesembuhan

$Q_1 = (1 - P_1)$

$Q_2 = (1 - P_2)$

$n_1 = n_2 = 29,92 = 30$ mata

4.3. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada Bagian Ilmu Kesehatan Mata dan Paru RSUP

Dr. M. Djamil Padang. Waktu penelitian lebih kurang empat bulan, dari bulan Juli – November 2010.

4.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

a. Kriteria inklusi

Pasien yang mendapat terapi etambutol dan bersedia dan setuju ikut serta dalam penelitian dan menyanggupi untuk mematuhi aturan pemeriksaan yang akan dilakukan

b. Kriteria eksklusi:

- Glaukoma optik neuropati (amiodarone,
- Penderita Retinopati (hipertensi dan atau diabetik) CPZ, alkohol)
- Pasien mendapat obat yang dapat menimbulkan toksik mata luar
- Visus <1/60 dan BCVA < 1/60
- Pasien dengan infeksi segmen

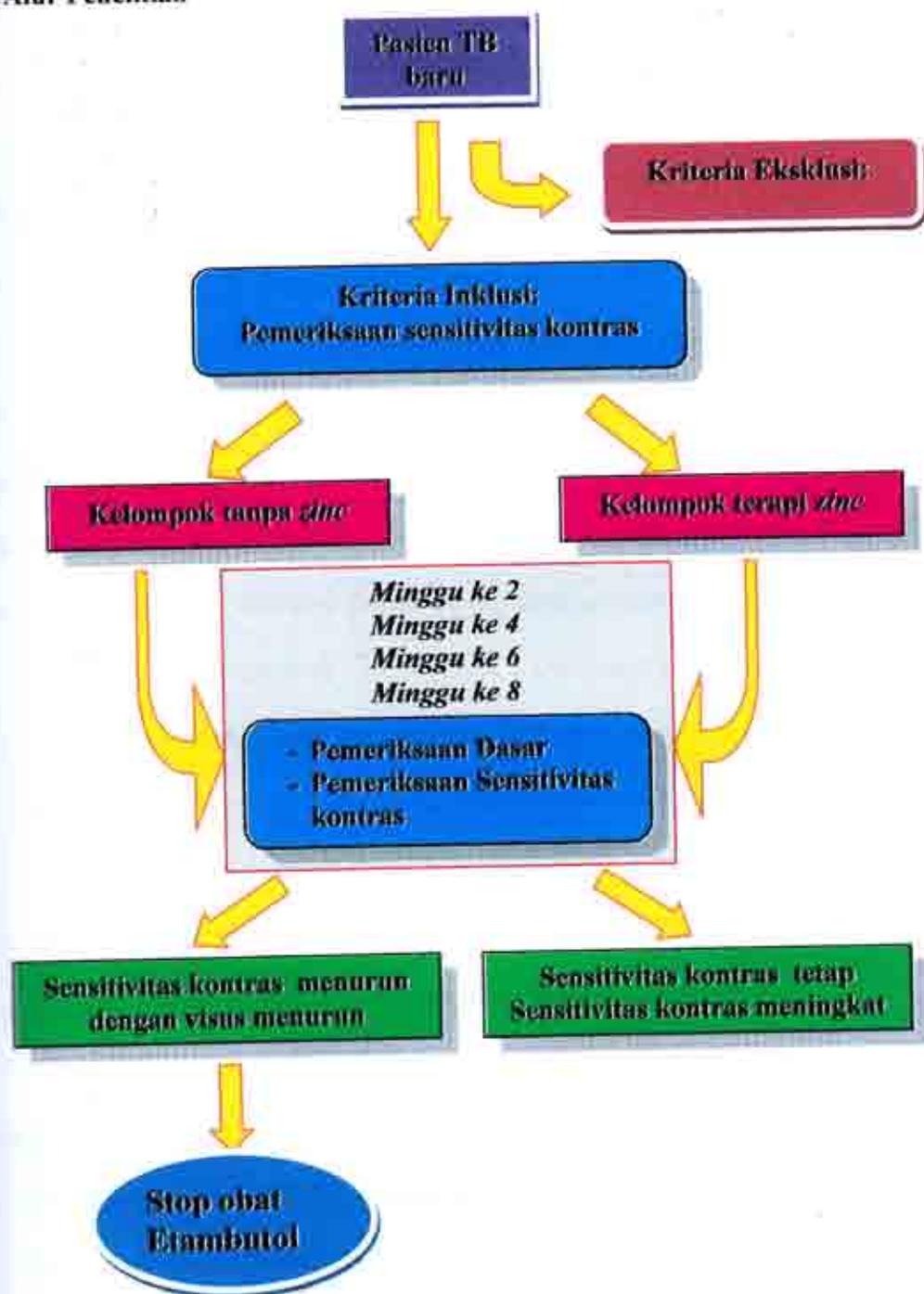
Kelompok Kontrol

Adalah kelompok yang mempunyai karakter sama dengan kelompok yang diberi zinc (= kelompok perlakuan) hanya perlakuan yang berbeda, pada kelompok ini tidak diberikan zinc.

Proses penentuan subyek sebagai kelompok perlakuan atau kelompok kontrol adalah dengan sistem random sederhana. Contoh pasien ke 1, 3, 5, dst yang

memenuhi kriteria inklusi dimasukkan kelompok perlakuan dan pasien ke 2, 4, 6, dst
dimasukkan kelompok kontrol.

4.5. Alur Penelitian



Gambar 4.1 Alur penelitian.

4.6. Bahan dan Alat

1. Snellen Charts
2. Contrast Sensitivity Charts Pelli-Robson
3. Slit lamp
4. Funduskopi *direct*

4.7. Cara dan Prosedur Kerja

- a. *Informed consent* pasien. Diterangkan terlebih dahulu tentang tujuan dari penelitian ini dan diminta persetujuannya menjadi subjek dalam penelitian ini.
- b. Pemeriksaan oftalmologi secara umum
- c. Dilakukan pengisian kuesioner
- d. Dilakukan pemeriksaan SK sebelum pemberian *Zinc*
- e. Pasien diberikan obat *zinc sulfat* 40 mg untuk pemakaian 2 minggu dan diberi petunjuk pemakaian obat (1 kali sehari). Dilakukan kontrol tiap 2 minggu (Pasien diterangkan cara pengambilan obat dari blisternya dengan cara tanpa membuang bagian bungkus obat, dan dibawa saat kontrol berikutnya, guna mengontrol apakah pasien meminum obat dengan teratur atau tidak
- f. *Zinc* diberikan selama terapi etambutol yaitu dalam waktu 2 bulan.
- g. Setelah 2 bulan dilakukan penilaian terhadap kestabilan nilai SK.

Teknik pemeriksaan sensitifitas kontras

1. Pasien duduk atau berdiri dengan posisi papan SK kira-kira sejajar dengan mata pasien pada jarak 1 meter atau 40 inchi.
2. Pasien harus menggunakan kacamata koreksi dalam pemeriksaan SK bila terdapat kelainan refraksi.

3. Pemeriksaan dilakukan pada satu mata (monokuler) bergantian kemudian secara binokuler. Yang akan dijadikan sampel adalah satu mata dengan nilai SK terendah.
4. Penilaian dilihat dari blok skoring (log kontras) *triplets* yang terdapat pada sisi kiri atau kanan. Gunakan log yang paling dekat dengan hasil pembacaan terdekat dengan *triplets*.

Pencatatan

Setelah mendapat persetujuan, maka data-data pasien dan hasil pemeriksaan yang sudah dilakukan, dicatat dalam status khusus penelitian.

4.8. Pengolahan dan Analisa Data

Hasil secara statistik dievaluasi dengan *Friedman Test*

BAB V

ANALISIS HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap pasien TB baru yang mendapat etambutol, didapatkan subyek sebanyak 72 mata dari 72 orang. Subyek adalah pasien yang datang berobat ke poliklinik Penyakit Paru RS Dr M Djamil Padang dari bulan Juli sampai November 2010 sesuai dengan kriteria penelitian. Selanjutnya, subyek dibagi menjadi dua kelompok, kelompok pertama adalah kelompok yang diberi *zinc*, kelompok kedua tanpa *zinc*. Jumlah sampel yang diambil sebanyak 36 orang (36 mata) pada masing-masing kelompok. Subyek penelitian adalah penderita TB yang berumur 19 – 67 tahun.

Proses penentuan subyek sebagai kelompok intervensi atau kelompok kontrol adalah dengan sistem random sederhana. Contoh pasien ke 1, 3, 5, dst yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan kelompok intervensi dan pasien ke 2, 4, 6, dst dimasukkan kelompok kontrol. Selama empat bulan pelaksanaan penelitian, tidak ditemukan adanya sampel yang *drop out*. Semua sampel dapat melaksanakan kontrol dan pengambilan obat sesuai dengan jadwal yang telah disepakati.

Pada waktu awal penelitian dilakukan pemeriksaan oftalmologi umum dan nilai SK yang sudah dipilih dari satu mata dengan nilai SK yang lebih rendah, dan selanjutnya dilakukan pemeriksaan sama secara berkala pada waktu kontrol selama pemakaian terapi etambutol.

Pada data awal pemeriksaan SK, kelompok kontrol mempunyai nilai SK yang lebih kurang sama dengan kelompok intervensi. Hal ini terjadi karena pengelompokan sampel menjadi kelompok intervensi dan kelompok kontrol hanya dilakukan secara random sederhana, dengan tidak mengelompokkan sampel dengan

karakteristik tertentu, sehingga diharapkan setiap sampel mempunyai kesempatan yang sama untuk dipilih.

5.1. Karakteristik Subyek Penelitian

Subyek penelitian yang dipilih adalah penderita TB yang berobat ke poliklinik paru yang baru dan termasuk dalam kriteria inklusi sampel.

Tabel 5.1. Distribusi frekuensi jenis kelamin kelompok intervensi dan kontrol

Jenis Kelamin	Intervensi N (%)	Kontrol N (%)	Jumlah N
Laki- laki	25 (69,4)	27 (75)	52
Perempuan	11(30,9)	9 (25)	20
Jumlah	36	36	72

Dari tabel 5.1. menunjukkan distribusi frekuensi jenis kelamin yang didapatkan baik pada kelompok intervensi maupun pada kelompok kontrol laki- laki lebih banyak dari perempuan.

Tabel 5.2. rata-rata umur sampel pada kelompok intervensi dan kontrol

Umur (thn)	Intervensi	Kontrol
≤20	4	2
21-30	13	7
31-40	9	12
41-50	5	8
51-60	1	7
> 60	4	-
Jumlah	36	36
Mean (thn)	36.5	39

Dari tabel 5.2 tampak pada kelompok intervensi jumlah sampel yang terbanyak didapatkan antara umur 21-30 tahun, diikuti dengan umur antara 31-40

tahun. Nilai rata-rata umur pada kelompok intervensi adalah 36.5 tahun. Pada kelompok kontrol sampel terbanyak antara umur 31-40 tahun dengan nilai rata-rata pada kelompok ini adalah 39 tahun. Dari nilai rata-rata umur kedua kelompok ini terlihat tidak jauh berbeda antara kelompok intervensi dan kelompok kontrol.

Tabel 5.3. nilai SK berdasarkan pengelompokan umur pada kelompok intervensi sebelum mendapat terapi etambutol

Umur (th)	1.05	1.20	1.35	1.50	1.65	1.80	1.95
≤ 20					1		3
21 – 30				3	4	4	2
31 – 40			2	2	5		
41 – 50			1		3	1	
51 – 60					1		
> 60	1		2		1		
Jumlah	1		5	5	15	5	5

Dari tabel 5.3 nilai SK berdasarkan pembagian umur pada kelompok intervensi sebelum mendapat terapi etambutol didapatkan nilai terbanyak pada 1.65, sebanyak 15 subyek. Nilai ini berada dibawah range nilai normal (1.80 – 1.95).

Dari tabel ini didapatkan nilai SK menurun didapatkan terbanyak pada kelompok umur 31 - 40 tahun sebanyak lima subyek. Gambaran nilai SK pada penelitian ini tidak sama dengan teori yang mengatakan makin bertambah usia seseorang akan terjadi penurunan nilai SK. Pada penelitian ini nilai SK yang menurun lebih banyak ditemukan pada usia muda. Keadaan ini dapat dihubungkan dengan penelitian Ghulam Hassan (2009), kadar *zinc* akan lebih cenderung menurun seiring dengan usia, kronisitas, beratnya stadium penyakit TB dan status gizi kurang baik, walaupun usia masih muda. Karena faktor-faktor tersebut mempengaruhi kadar *zinc* dalam serum sehingga tidak mencukupi untuk kebutuhan metabolisme dan sintesis mitokondria RGCs akibatnya RGCs terganggu, nilai SK juga terganggu.

Penelitian ini hanya memakai teknik pengambilan sampel secara random sederhana yang tidak membagi kelompok berdasarkan usia, kronisitas ataupun stadium penyakit sehingga gambaran hubungan nilai SK dengan umur tidak terlihat secara jelas. Untuk mendapat hubungan penurunan nilai SK dengan usia maka cara pengambilan sampel yang terbaik adalah dengan metoda sampel bertingkat, berjenjang atau berlapis (*Stratified random sampling*) sehingga dapat membuktikan dengan bertambahnya usia akan menurunkan nilai SK.

Tabel 5.4. nilai SK berdasarkan pengelompokan umur pada kelompok kontrol sebelum mendapat terapi etambutol

Umur (th)	1.05	1.20	1.35	1.50	1.65	1.80	1.95
≤ 20							3
21 – 30						3	3
31 – 40			1	1	1	1	3
41 – 50			2	2	2	1	
51 – 60		2	4	1			
> 60							
Jumlah		2	7	4	3	4	9

Dari tabel 5.4 Nilai pada kelompok kontrol nilai SK yang terbanyak ditemukan pada nilai normal 1.95 sebanyak sembilan subyek dengan usia lebih muda dibawah umur 40 tahun. Temuan nilai tersebut dalam penelitian ini sesuai dengan teori yang mengatakan usia muda mempunyai nilai SK lebih baik dari usia tua. Namun gambaran dalam penelitian ini tidak dapat mewakili teori tersebut karena pengambilan sampel hanya dilakukan secara random sederhana tanpa mengelompokan sampel berdasarkan faktor usia, kronisitas, stadium penyakit dengan penurunan kadar *zinc* tidak biasa diabaikan.

5.2 Perbandingan nilai SK awal dan selama *follow up* pada kelompok intervensi

Tabel 5.5. nilai SK pada kelompok intervensi

Perubahan	Awal- mgg 2	Awal- mgg 4	Awal- mgg 6	Awal- mgg 8
Menetap	27	13	7	5
Membaik 1 baris (good)	9	16	16	10
Membaik 2 baris (better)	-	7	9	14
Membaik 3 baris (best)	-	-	4	7
Jumlah	36	36	36	36

Dari tabel 5.5. terlihat nilai SK pada kelompok intervensi adalah kategori menetap dan membaik. Penilaian dilakukan dengan membandingkan nilai SK awal dengan nilai SK saat kontrol. Menetapnya nilai SK ini terbanyak didapatkan minggu ke dua sebanyak 27 subyek.

Tidak terjadinya perbaikan nilai SK ini dapat dikaitkan dengan penelitian Boloursaz MR (2007), pada awal terapi, penyakit TB belum mengalami perbaikan yang nyata, pada awal terapi kuman masih banyak dan membutuhkan *zinc* untuk berkembang biak, sehingga *zinc* serum masih kurang untuk memenuhi kebutuhan mitokondria RGCs. Belum terjadinya perbaikan karena subyek masih dalam fase akut, pada fase ini produksi dan sintesis *zinc* berkurang karena berkurangnya *carrier* protein X-2 macroglobulin yang akan membawa transpor *zinc* ke hati. Kronisitas penyakit TB sendiri mempengaruhi penurunan *zinc* serum, karena terjadinya redistribusi *zinc* dari plasma ke jaringan lain.

Gambaran ini dapat juga didukung dengan hasil penelitian Shindler KS (2000) dan Chung (2008) dari pemeriksaan laboratorium, kuman TB yang pada fase pertumbuhan dapat menyerap etambutol lebih banyak, sehingga *chelator metal* dan

metabolit pada etambutol juga banyak menyebabkan gangguan pada mitokondria dalam mengikat *zinc* lebih besar pada awal-awal terapi, karena kuman masih banyak menggunakan *zinc*, sehingga perbaikan nilai SK awal pengobatan TB, tidak mengalami perbaikan dengan cepat.

Pada penelitian ini dihubungkan dengan penelitian Ghulam Hassan, mungkin saja subyek penelitian ini mempunyai TB dengan stadium yang lebih berat dan sudah kronis yang sehingga kadar *zinc* sangat rendah, dengan penambahan *zinc* dari luar tidak dapat membantu untuk penambahan jumlah *zinc* dalam tubuh. Pada awal terapi etambutol ini, kuman masih banyak dan masih membutuhkan *zinc* untuk pertumbuhan, sehingga *zinc* untuk sintesis mitokondria RGCs masih belum cukup sehingga deteksi SK dari RGCs pun belum maksimal.

Perubahan nilai SK kearah perbaikan dihubungkan penelitian Ghulam Hassan dengan pasien TB yang mendapat terapi anti tuberkulosis mengalami perbaikan pada penyakit dimana jumlah kuman yang mulai berkurang, perbaikan gizi dan subyek sudah tidak dalam kategori fase akut lagi. Sehingga terjadi peningkatan kadar *zinc* serum dan metabolisme mitokondria RGCS pun jadi membaik. Dengan peningkatan kadar *zinc* ini dapat menguntungkan untuk mitokondria RGCs untuk menyediakan ATP dan sintesa, sehingga fungsi RGCs dapat baik dan SK juga menjadi lebih baik.

Perbaikan nilai SK meningkat pada kategori *best* (3 baris) pada minggu kedelapan mencapai 31 subyek tetapi masih didapatkan lima subyek yang tidak mengalami perbaikan atau menetap. Kondisi ini selain dihubungkan dengan hasil Sadun, Shindler KS, pasien masih mendapatkan terapi etambutol sampai minggu ke delapan, dimana etambutol yang mengandung EDDBA dan *zinc chelator* (TPEN) mengakibatkan *zinc* tidak diikat mitokondria juga masih berlangsung sampai minggu ini, walaupun penderita TB sudah banyak mengalami perbaikan dan sudah mendapat

tambahan dengan suplemen *zinc* untuk membantu kebutuhan *zinc* dalam mitokondria RGCs, ke dua faktor tersebut masih tetap mengganggu *oxidative phosphorylation* yang dapat merusak mitokondria. Kondisi ini juga dapat diperberat karena subyak mungkin saja sudah berada pada TB stadium berat.

5.3. Perbandingan nilai SK pada pasien kontrol

Pada kelompok kontrol didapatkan perubahan nilai SK pada sebagian kecil pasien. Perubahan nilai SK pada kontrol ini terjadinya perubahan nilai SK berupa menetap, perbaikan dan penurunan.

Tabel 5.6. Perubahan nilai SK pada kelompok kontrol

Perubahan nilai SK	Awal- mgg 2	Awal- mgg 4	Awal- mgg 6	Awal- mgg 8
Menetap	26	23	23	23
Membaik 1 baris (good)	1	1	1	6
Membaik 2 baris (better)	1	1	1	1
Menurun 1 baris (bad)	6	7	7	3
Menurun 2 baris (worse)	2	4	4	3
Menurun 3 baris (worst)	-	-	-	1
Jumlah	36	36	36	36

Dari tabel 5.6. didapat nilai SK pada kelompok kontrol yang terbanyak adalah nilai kategori menetap pada minggu ke dua dengan jumlah 26 subyek, sisanya merupakan perubahan nilai SK membaik dan menurun dari 36 subyek. Penurunan jumlah subyek dengan kategori menetap menjadi 23 subyek pada minggu-minggu berikutnya, seiring dengan bertambahnya perubahan nilai SK kearah penurunan dan perbaikan. Berkurangnya jumlah subyek yang nilai SK menetap pada minggu ke dua ini karena adanya perbaikan nilai SK dengan kategori *good* (1 baris) sudah terlihat

mulai minggu kedua sampai minggu keenam dan bertambah menjadi enam subyek pada minggu ke delapan. Perbaikan kategori *better* (2 baris) juga terjadi yang dimulai dari minggu ke dua sampai minggu kedelapan hanya terjadi pada 1 subyek. Penurunan nilai SK pada kelompok ini terbanyak pada minggu ke empat dan ke enam dengan kategori *bad* sebanyak 7 subyek, kategori *worse* sebanyak 4 subyek.

Masih banyaknya nilai SK yang menetap pada kelompok tanpa *zinc*, dapat dihubungkan dengan penelitian Ghulam Hassan dan Boloursaz MR, kurangnya perbaikan kadar *zinc* dalam serum, hal ini bisa saja disebabkan sampel dalam penelitian ini adalah penderita TB berada dalam fase akut, atau penyakit sudah kronis dengan stadium penyakit yang berat, perbaikan gizi tidak bagus, dan kuman TB masih banyak berada pada fase pertumbuhan. Keadaan ini menyebabkan peningkatan kadar *zinc* berjalan lebih lambat ini, kurang memberikan perbaikan kadar *zinc* dalam serum sehingga tidak memberikan perbaikan untuk suplai *zinc* dalam memenuhi kebutuhan sintesa mitokondria.

Perbaikan nilai SK pada kelompok kontrol mengalami peningkatan pada minggu berikutnya, dikarenakan adanya peningkatan kadar *zinc* dalam serum baik dari perbaikan penyakit TB, maupun perbaikan status gizi pasien selama pengobatan TB sehingga walaupun tanpa bantuan suplemen *zinc* dari luar RGCs masih dapat berfungsi dengan *zinc* yang ada pada tubuh yang mulai bertambah seiring dengan perbaikan gizi pasien dan berkurangnya kuman selama pengobatan TB. Hal ini baru terlihat pada minggu ke delapan perbaikan SK menjadi enam subyek..

Selain perbaikan nilai SK pada kelompok kontrol, dalam penelitian ini juga terlihat penurunan nilai SK. Penurunan nilai SK terjadi lebih banyak jika dibandingkan dengan perbaikan. Hal ini bisa saja dikarenakan, subyek dalam kelompok ini mempunyai penyakit TB kronis, stadium berat, kuman TB berada pada

fase pertumbuhan atau fase akut dan perbaikan gizi yang kurang baik. Penurunan *zinc* ini dapat memperberat berkurangnya *zinc* yang diperlukan oleh mitokondria RGCs.

Jumlah subyek dengan nilai SK menurun pada kelompok kontrol dalam penelitian ini berkurang pada minggu ke delapan, dimana kategori *bad* dan kategori *worse* masing-masing menjadi tiga subyek. Keadaan ini biasa saja didapat dari pergeseran atau perubahan subyek yang sebelumnya pada minggu ke dua mempunyai nilai SK yang menurun kemudian kembali mengalami perbaikan nilai SK pada minggu ke delapan (lampiran II subyek no 25, 27 dan 35) ini dapat juga dikarenakan perbaikan terhadap kadar *zinc* dalam serum, perbaikan karena terapi TB sehingga kuman juga berkurang dan perbaikan status gizi pasien selama pengobatan TB.

5.4. Nilai visus pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol

Dalam penelitian ini pemeriksaan dasar oftalmologi selalu dilakukan dilakukan pada kelompok intervensi dan kontrol. Dari hasil yang didapatkan (lampiran I dan II) visus sampel dalam batas normal (5/5). Adapun visus tanpa koreksi tidak sampai batas normal namun setelah dilakukan koreksi visus (BCVA) dapat mencapai nilai normal.

Selama penelitian ini tidak didapatkan penurunan visus baik pada kelompok intervensi maupun pada kelompok kontrol. Walaupun pada penelitian ini terdapat penurunan nilai SK namun tidak terjadi penurunan visus pada mata. Hasil penelitian ini hampir sama dengan hasil penelitian JF Salmon yang menemukan pasien TB yang mendapat terapi etambutol selama 3 bulan didapatkan nilai SK abnormal sebanyak 38,2%. Bedanya penelitian ini menggunakan Pelli Robson Chart sedangkan JF Salamon menggunakan SK jenis Arden.

Tabel 5.7. Nilai SK pasien intervensi dan kontrol sebelum terapi etambutol

Nilai Log SK	Kelompok	
	Intervensi Zn	Kontrol
1.05	1	-
1.20	-	2
1.35	5	7
1.50	5	4
1.65	15	9
1.80	5	5
1.95	5	9
Jumlah	36	36

Tabel 5.7. Dapat dilihat nilai SK terbanyak pada 1.65 dengan nilai dibawah nilai normal baik pada kelompok intervensi ataupun kelompok kontrol.

Tabel 5.8. Nilai SK awal dan sesudah terapi pada kelompok intervensi

Nilai SK Awal	Nilai SK minggu 8							
	0.75	1.05	1.20	1.35	1.50	1.65	1.80	1.95
1.05	-	-	-	-	1	-	-	-
1.20	-	-	-	-	-	-	-	-
1.35	-	-	-	-	1	-	4	-
1.50	-	-	-	-	-	-	3	2
1.65	-	-	-	-	-	-	4	11
1.80	-	-	-	-	-	-	-	5
1.95	-	-	-	-	-	-	-	5

Tabel 5.8. Perubahan silai SK pada kelompok intervensi dari nilai awal sebelum mendapat etambutol yang terbanyak pada nilai 1.65 sebanyak 15 subyek mengalami perbaikan baik menjadi nilai 1.80 dan 1.95 sebanyak 4 dan 11 subyek.

Tabel 5.9. Nilai SK awal dan sesudah terapi pada kelompok kontrol

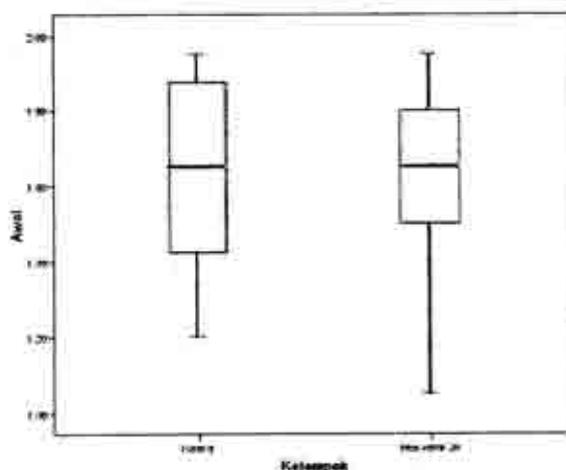
Nilai SK Awal	Nilai SK minggu 8							
	0.75	1.05	1.20	1.35	1.50	1.65	1.80	1.95
1.05	-	-	-	-	-	-	-	-
1.20	-	-	1	1	-	-	-	-
1.35	1	-	-	5	-	1	-	-
1.50	-	-	-	-	2	2	-	-
1.65	-	-	-	1	1	5	2	-
1.80	-	-	-	-	-	2	2	1
1.95	-	-	-	-	-	3	3	5

Tabel 5.9. Pada tabel ini didapatkan perubahan nilai SK pada kelompok kontrol dengan nilai awal sebelum terapi terbanyak pada nilai 1.65, mengalami variasi perubahan kekategori menetap, membaik dan menurun dengan nilai SK menurun ke nilai 1.35,1.20, masing-masing satu subyek, nilai yang menetap lima subyek dan nilai membaik 1.80 sebanyak dua subyek.

Tabel 5.10. Nilai SK pada pasien TB sebelum mendapat terapi etambutol

	Kelompok		Nilai P
	Kontrol	Intervensi Zn	
N	36	36	0.814
Mean	1.64	1.63	
Std. Deviation	.24	.20	
Std. Error Mean	.040	.034	

Dari distribusi tabel 5.10 nilai rata rata dari pasien kelompok kontrol dan kelompok intervensi sebelum diberikan terapi etambutol didapatkan nilai SK hampir sama. Standar deviasi dan rata-rata standar error yang didapat juga menunjukkan nilai yang hampir sama pada ke dua kelompok subyek penelitian. Nilai SK rata-rata ini pada kedua kelompok sebelum mendapat etambutol berada dibawah nilai SK normal (1.80-1.95)



Gambar 5.1. Gambar nilai SK pasien TB sebelum mendapat terapi etambutol

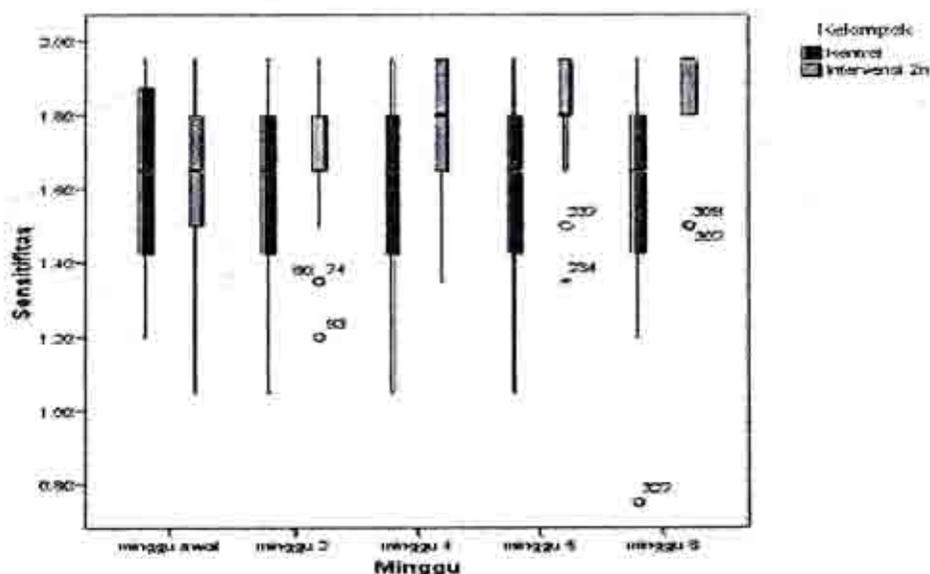
Dari gambar 5.1 dapat dilihat median dari nilai SK hampir sama pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol. Pada kelompok kontrol nilai kuartil pertama 1.45, nilai kuartil ketiga berada pada 1.90, nilai minimum pada 1.20 dan nilai maksimum pada 1,95. Sementara pada kelompok intervensi, nilai kuartil satu dan tiga berada pada 1.50 dan 1.80 dengan nilai minimal dan maksimal berada pada nilai 1.05 dan 1.95. Nilai SK pada pasien TB sebelum mendapat terapi etambutol terlihat hampir sama pada kedua kelompok antar intervensi dan kontrol, dengan nilai $p > 0.05$. Hal ini berarti nilai SK pada pasien TB sebelum mendapat terapi tidak berbeda antara kelompok intervensi dan kontrol.

Tabel 5.11. Nilai SK pada pasien TB selama mendapat terapi etambutol

		Kelompok		
		Kontrol	Intervensi Zn	Total
Awal	Mean	1.65	1.63	1.64
	Std. Deviation	.24	.21	.22
	N	36	36	72
Minggu 2	Mean	1.62	1.67	1.64
	Std. Deviation	.26	.18	.22
	N	36	36	72
Minggu 4	Mean	1.59	1.76	1.68
	Std. Deviation	.25	.17	.22
	N	36	36	72
Minggu 6	Mean	1.60	1.83	1.71
	Std. Deviation	.24	.14	.23
	N	36	36	72
Minggu 8	Mean	1.62	1.88	1.75
	Std. Deviation	.26	.11	.24
	N	36	36	72

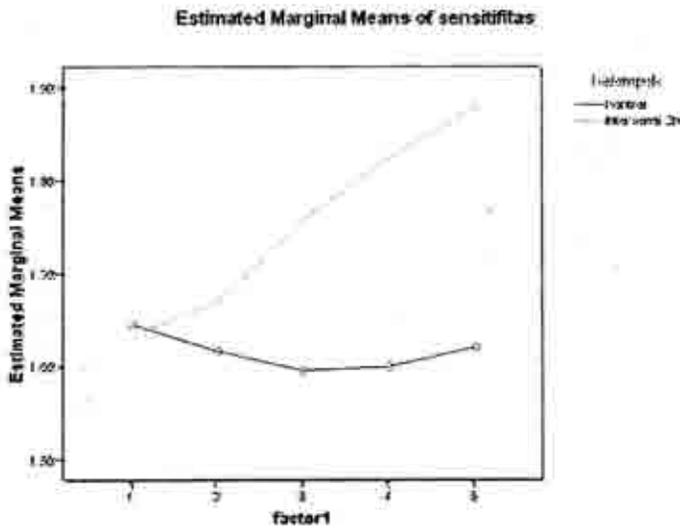
Rata-rata nilai SK pada pasien TB pada minggu awal pada kelompok kontrol adalah 1.65 dan selanjutnya menurun pada minggu kedua dan keempat menjadi 1.62 dan 1.59, kemudian terdapat pada enam subyek mengalami Nilai SK Membaik pada minggu keenam dan kedelapan menjadi 1.60 dan 1.62. Sedangkan pada kelompok intervensi pada minggu awal 1.63 dan terjadi peningkatan pada minggu selanjutnya.

Standar deviasi pada kelompok kontrol lebih besar dari pada kelompok intervensi, ini menerangkan kelompok intervensi lebih homogen dari pada kelompok kontrol.



Gambar 5.2. Gambaran perbedaan nilai SK pada pasien TB pada pengukuran awal, minggu ke-2, minggu ke-4, minggu ke-6 dan minggu ke-8

Dari Gambar 5.2 didapatkan hasil perbedaan nilai SK pada kelompok kontrol dan kelompok intervensi. Pada kelompok kontrol perubahan nilai SK relatif stabil jika dibandingkan dengan kelompok intervensi. Pada kelompok kontrol ditemukan satu nilai yang jaraknya jauh dibawah nilai minimum setelah dihitung secara statistik (yang ditandai dengan lingkaran) yang ditemukan pada minggu ke empat. Pada kelompok intervensi tampak Nilai SK Membaik mencapai nilai 1.95, terutama pada minggu kedelapan kontrol. Pada kelompok ini didapatkan peningkatan nilai SK yang cukup bermakna sampai minggu kedelapan *follow up*. Dalam kelompok ini juga masih ada didapat nilai- nilai yang jauh dari nilai minimal (yang ditandai dengan lingkaran dan bintang), yang lebih dikenal dengan nilai ekstrim. Nilai ini dapat terlihat pada minggu kedua, keenam dan kedelapan



Gambar 5.3. Gambaran trend perbedaan nilai SK pada pasien TB antara kelompok intervensi zinc dan kontrol pada pengukuran awal, minggu ke-2 minggu ke-4, minggu ke-6 dan minggu ke-8

Dari gambar 5.3. trend perbedaan nilai SK pada pasien TB antara kelompok intervensi dan kontrol, terlihat nilai SK pada kelompok *zinc*, lebih meningkat, pada minggu kedua, minggu keempat, minggu keenam dan minggu kedelapan, dibandingkan kelompok kontrol. Perbedaan pada kedua kelompok ini setelah di uji dengan uji Friedman yang didapatkan hasil yang bermakna, $p < 0.05$.

Dalam penelitian ini didapatkan hasil yang bermakna dalam perubahan nilai SK pada kelompok intervensi setelah diuji dengan analisa statistik, namun hasil perbaikan ini masih dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor lain seperti:

- Perbaikan kadar *zinc* dalam serum pada pasien yang dapat terapi etambutol
- Selama pengobatan TB kuman sudah mulai berkurang sehingga *zinc* tidak banyak dipakai oleh kuman.
- Perbaikan status gizi pasien
- Kronisitas dari penyakit TB sendiri.

Setelah dilakukan analisa statistik terdapat perbedaan bermakna nilai SK antara kelompok kontrol dan intervensi setelah, minggu kedua, minggu keempat, minggu keenam, minggu kedelapan, dimana $p < 0,05$.

Dengan adanya penurunan nilai SK pada pasien dengan terapi etambutol tapi tidak ditemukan penurunan visus, maka hasil penelitian ini nantinya dapat bermanfaat bagi bagian lain selain bagian mata. Diharapkan hasil penelitian ini dapat berguna untuk penataksanaan pasien yang akan mendapat terapi etambutol guna deteksi dini dalam mencegah terjadinya toksisitas etambutol tanpa menunggu terjadi penurunan visus pada pasien.

BAB VI

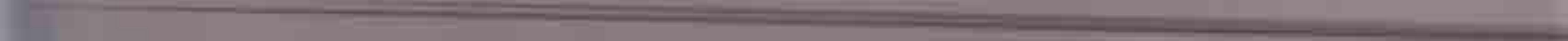
KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

1. Nilai SK pasien TB **sebelum** mendapat terapi etambutol **lebih kurang sama** pada kelompok intervensi dan kontrol dengan nilai rata-rata dibawah nilai normal.
2. Terdapat Nilai SK **membahk yang bermakna secara statistik**, pada kelompok **intervensi** setelah diberi *zinc sulfat* 40 mg oral selama 2 bulan.
3. **Tidak didapatkan penurunan** nilai SK pada pasien yang mendapat **intervensi** *zinc sulfat* 40 mg oral
4. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik. terhadap nilai SK pada kelompok kontrol

6.2. Saran

Zinc sulfat masih belum bisa disimpulkan dalam memperbaiki nilai SK, pada penelitian ini didapatkan kelompok intervensi nilai SK yang membahk yang bermakna secara , namun pada kontrol terjadi perbaikan dan penurunan nilai SK. Karena masih ada faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi membaiknya nilai SK ini, maka penelitian ini perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan usia, faktor gizi, stadium dan kronisitas penyakit serta grading media refraksi dari sampel penelitian.



DAFTAR PUSTAKA

1. Lim,Su-Ann *MBBS, M Med* ,Ethambutol-associated Optic Neuropathy. Tan Tock Seng Hospital, Singapore.Dept of Ophthalmology April 2006. Vol. 35 No. 4
2. Chavis Pamela S, Mistr SK. Tuberculosis. Department of Ophthalmology, Medical University of South Carolina. Nov. 2008. p 1-13.
3. World Health Organization. Ethambutol efficacy and Toxicity: literature review and recommendation for daily and intermittent dosage in children.2006. p 1-76
4. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional. Penanggulangan TB. Edisi ke 2. 2006. p 1-20
5. American Academy of Ophthalmology, BCSC. Toxic/Nutritional Optic Neuropathy. The Patient with Decreased Vision: Classification and Management. In: Neuro Ophthalmology. Section 9. AAO Fondation, San Fransisco, 2008-2009 : Ch 4: 152-3
6. The Philippine National Registry for Ethambutol-related Toxic Optik Neuropathy (PRN_ETON). Primer on ETON. Neuro-Ophthalmology Club of the Philippines.2009. p 1-3
7. Chan RYC, Kwok AKH. Ocular Toxicity of Ethambutol. Dept of Ophthalmology. Hong kong Med J. Vol 12. No. 12 1 February 2006. p 56-60
8. Lessell Simmons. Toxic and Deficiency Optic Neuropathy. In. Clinical Neuro-Ophthalmology. Editor Miller NR, MD & Newman NJ.MD. Fifth edition. Vol I. Williams & Wilkins.1998. Ch:14. p 663-73
9. Guillet Virginie, Chevrollier Arnaud, Cassereau J. Ethambutol-Induced Optic Neuropathy Linked to OPA1 Mutation and Mitochondrial Toxicity. In: Mitochonrion Dept. Bio & Genetique.Centre Hospitalier Universitaire,France. 2009. p1-18
10. Internal guidelines of the Tuberculosis& Chest Sevice of the Dept of Health of the Government of the Hong Kong SAR. Preventive Measures Against Drug-Induced Ocular Toxicity During Anti-Tuberculosis Treatment. 2002. p 1-7
11. Takada Ritsuko, Takagi Mineo, Ashima Akira, et al. Delayed Visual Recovery from Severe Ethambutol Optic Neuropathy in Two Patients with Atypical Mycobacterium Infection. In: Neuro-Ophthalmology. Division of Ophthalmology and Visual Science, Niigata University, Japan. 2005. 29:187-93
12. Chee YC, Ocular Toxicity From Ethambutol. Department of Medicine Tan Tock Seng Hospital Singapore. Singapore. p78-80
13. Tsai Kung R, Lee Hsun Y. Reversibility of Ethambutol Optic Neuropathy. Department of Ophthalmology Taiwan. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. 1997. 13.(5). p 473-77
14. Kumar Atul, Sandramouli S, Verma L, et al. Ocular Ethambutol Toxicity: Is it Reversible?. Journal of Clinical Neuro-Ophthalmology. 1993.13 (1). p15-17
15. Tan AK, Malika PS, Aziz S. Ethambutol Ocular Toxicity in A Patient with Pulmonary Tuberculosis- A Case Report. Dept.of Ophthalmology Hospital umum Sarawak, Malaysia. Malaysian Family Physician 2008: Vol 3. NO. 2. 1-5
16. Chai Samantha J, Foroozan R. Decreased Retinal Nerve Fibre Layer Thickness Detected by Optical Coherence Tomography in Patient with Ethambutol-Induced Optic Neuropathy. Br J Ophthalmolo. 2007. 91 : 895-97.
17. American Academy of Ophthalmology, BCSC. Contrast Sensitivity and the Contrast Sensitivity Function. Optics of the Human Eye. In: Clinical Optic Section 3. AAO Fondation, San Fransisco, 2008-2009 : Ch: 3: 112-5

18. American Academy of Ophthalmology, BCSC. Spatial Contrast Sensitivity . The Patient with Decreased Vision: Evaluation. In: Neuro Ophthalmology. Section 9. AAO Fondation, San Fransisco, 2008-2009 : Ch 3: 9
19. Haymes, Sharon A. Roberts K F., Cruess A F. et al. The Letter Contrast Sensitivity Test: Clinical Evaluation of a New Design. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2006: 47: 2739-45.
20. Stifter A SS, Thaher A, and Weghaupt H. Contrast Acuity in Cataracts of Different Morphology and Association to Self-Reported Visual Function. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 . 47: 2739-45.
21. Natural Medicine Comprehensive. Zinc. Find a Vitamin or Supplement.2009 p 1-5
22. Kahana L M, Toxic Ocular Effect of Ethambutol. CMAC (Conference of the Occupational Medical Association of Canada. 1987. 127; 213-16
23. Ghulam Hassan, Kadri S M, Manzoor A, et al Status of Zinc in Pulmonary Tuberculosis. Dept Of Medicine, Government Medical College, Srinagar, Kashmir, India Regional Institute of Health & Family Welfare (RIHFV), Directorate of Health Services, Sinagar, Kashmir, India. 2009. 3(5): 365-68
24. Boloursaz MR, Khaliizadeh S, Milanifar AR, et al. Impact of Anti-tuberculosis Therapy on Plasma Zinc Status in Childhood Tuberculosis. WHO Health Journal.Oct.2007. Vol. 13. No. Sept. 2009. p 1-6.
25. Heng JE, Vorkwerk CK, Lessell E, et al. Ethambutol Is Toxic to Retinal Ganglion Cells via an Excitotoxic Pathway. Investigative Ophtghalmology& Visual Science. January. 1999. p 190-6
26. Melamud Alex, Kosmorsky GS, Lee MS. Ocular Ethambutol Toxicity. Cole Eye Institut, Clevealand, Ohio. 2003:78:1409-11
27. Addington Whitney W, The Side Effect and Interaraction of Antituberculosis Drugs. Chest.American College of Chest Physician. 1979:76.782-4
28. Lessell Simmons. Histopathology of Experimental Ethambutol Intoxication. Ethambutol is Toxic to Retinal Ganlion Cell via An Excitoxic Pathway, Dept. Ophthalmology, Neurology. Boston University. 1976. Vol:15. No.9. p 765-9
29. Chawla Jasvinder P.S, Crisan E, Jay WM. Ethambutol Chiasma Toxicity with Temporal Hemianopsia. Loyola University Medical Centre. USA. Seminars Ophthalmology. 2009. 24(4-5), p 2211-24
30. Menon V, Jain D, Saxena R, et al. Prospective Evaluation of Visual Function for Early Detection of Ethambutol Toxicity. Br J Ophtalmol. 2009. 93: 1251-54
31. Kokkada SB, Barthaku R, Natarajan M. Et al. Ocular Side Effects of Antitubercular Drugs-A Focus on Prevention Early Detection and Management. Kathmandu University Medical Journal. 2005. Vol. 3. No. 4. p 438-41.
32. Zafar Aftab, Toxic/Nutritional Optic Neuropathy. Department Ophthalmology, St Mary's General Hospital. e Medicine. Aug 27, 2008. 1-3
33. Sadun AA, Metabolic Optic Neuropathies. Department of Ophthalmology, University Of Southern California. Seminars in Ophthalmology. 2002. 17; 29-32
34. Sadun AA, Wang MY, BS. Ethambutol Optic Neuropathy: How Can Prevent 100,000 New Cases of Blindness Each Year. Department of Ophthalmology, Keck School of Medicine, University Of Southern California. J neuro-ophthalmology, Vol, 28, No. 4 . 2008. p 265-68
35. Shindler KS, Zurakowski David, Dreyer EB. Caspase Inhibitor Block Zinc-chelator Induced Death of Retinal Ganglion Cells. Department of Ophthalmology, Univercity Pennsylvania,USA. 2000. 11(10): p 2299-302
36. Chung Hyewon, Yoon YH, Hwang JJ, et al. Ethambutol-induced toxicity is mediated by zinc and lysosomal membrane permeabilization in cultured retinal

- cells. Department of Ophthalmology, Asan Medical Center, University of Ulsan, College of Medicine, Republic of Korea. November 2008. p 163-70
37. Noche RR, Nicolas MG, Biochem, et al. A study of the Evolution of Optic Neuritis caused by Ethambutol in Rabbit. Philippine Institute of Ophthalmology. University of the Philippines. 1987; 17(2):42-6
 38. Citron KM, Thomas GO. Ocular Toxicity from Ethambutol. In: Thorax. Brompton Hospital. London. 1986; 41:737-9
 39. Higdon Jane, Drake VJ, Ho Emily. Zinc. Linus Pauling Institute Oregon State University. 2008. p 1-9
 40. Grahn B H, Phyllis G. Paterson, Katherine. Zinc and the Eye. Univ. of Saskatchewan, Saskatoon, Dept of Family & Nutritional Sciences, Univ. of Prince Edward Island, Charlottetown, Canada Journal of the American College of Nutrition. 2001;20, N (2), p 106-18
 41. King AB, Schwartz R. Effect of the Antituberculus Drug Ethambutol on Zinc Absorptio, turnover and Distribution in Rat Fed Diets Marginal and Adequate in Zinc. Division of Nutritional Science. American Institute of Nutrisional. December.1986. p 704-8
 42. Karyadi Elvina, West CE, Schultink W, et al. A double-blind, Placebo-Controlled Study of Vitamin A and Zinc Supplementation in Person with Tuberculosis in Indonesia: Effects on Clinical Response and Nutrisional. American Journal of Clinical Nutrition. 2002. Vol.75. No. 4. p 720-30
 43. Woods Russell L, Wood Joanne M. The role of contrast sensitivity charts and contrast letter charts in clinical practice. Clin Exp Optometry. 1995; 78: 2: 43-57
 44. Arditi A, Improving the Design of the Letter Contrast Sensitivity Test. Investigative Ophthalmology & Visual Science. June 2005;46: 2225-29
 45. Salmon JF, Carmichael TR, Welsh NH, Use of contrast sensitivity measurement in the detection of subclinical ethambutol toxic optic neuropathy. Br J Ophthalmol. 1987 March; 71(3): 192-6.
 46. Pelli D G, Robson J G, Wilkins J A J. The Design of a New Letter Chart for Measuring Contrast Sensitivity. Institute for Sensory Research, Syracuse University, U.S.A, Cambridge University, England, *October 1988*). p187-197
 47. Beck Roy w. Optic Neuritis. In: Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. Vol I. Editor Neil R. Meller.MD & Nancy J. Newman. MD. Williams & Wilkins. 1998. 612-3
 48. James A, Prediction of Postoperative Visual Function in Cataract Patien. In: Principles and Practice of Ophthalmology. Vol I editor Daniel M.Albert.MD, Frederick A. Jakobirc. W.B Saunders Company.1994. p 672-5
 49. Hendriati, Ibrahim S, Rahman K. Kesesuaian Nilai visus dan Fungsi SK pada Retinopati Diabetikum. Tesis Penelitian Ilmu Kesehatan Mata Universitas Andalas.Padang. 2005.

LAMPIRAN I

DATA DASAR VISUS DAN SK PASIEN INTERVENSI

Nama	J K	U m ur	Awal			Minggu 2		Minggu 4		Minggu 6		Minggu 8
			Visus	SK OD	SK OS	Visus	SK	Visus	SK	Visus	SK	Visus
Eadin	♂	60	5/10 cc + 0.50 -5/5	1.80	1.65	5/10 cc + 0.50 -5/5	1.65	5/10 cc + 0.50 -5/5	1.65	5/10 cc + 0.50 -5/5	1.65	5/10 cc + 0.50 -5/5
Supandi	♂	62	5/15 cc - 0.75- 5/5	1.35	1.50	5/15 cc - 0.75- 5/5	1.35	5/15 cc - 0.75- 5/5	1.50	5/15 cc - 0.75- 5/5	1.65	5/15 cc - 0.75- 5/5
Bachriar	♂	48	5/5	1.65	1.65	5/5	1.65	5/5	1.80	5/5	1.95	5/5
Baharudin	♂	65	5/5	1.80	1.65	5/5	1.65	5/5	1.80	5/5	1.95	5/5
Ison	♂	20	5/5	1.65	1.65	5/5	1.65	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5
Hendri	♂	29	5/5	1.65	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.80	5/5
Syamsu	♂	50	5/15 cc - 0.75-5/5	1.35	1.50	5/15 cc - 0.75-5/5	1.50	5/15 cc - 0.75-5/5	1.65	5/15 cc - 0.75-5/5	1.80	5/15 cc - 0.75-5/5
Dirman	♂	40	5/10 cc - 0.50- 5/5	1.50	1.35	5/10 cc - 0.50- 5/5	1.35	5/10 cc - 0.50- 5/5	1.65	5/10 cc - 0.50- 5/5	1.80	5/10 cc - 0.50- 5/5
Hendra	♂	28	5/5	1.80	1.80	5/5	1.80	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5
Emri	♂	39	5/7 cc - 0.50- 5/5	1.80	1.65	5/7 cc - 0.50- 5/5	1.65	5/7 cc - 0.50- 5/5	1.65	5/7 cc - 0.50- 5/5	1.80	5/7 cc - 0.50- 5/5
Zal	♂	30	5/5	1.50	1.50	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.80	5/5
Erni	♀	31	5/5	1.65	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.80	5/5
Svaffa	♀	38	5/5	1.80	1.65	5/5	1.65	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5
Raffi	♂	48	5/5	1.80	1.65	5/5	1.80	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5
Eka	♂	23	5/5	1.50	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.80	5/5
Arizal	♂	30	5/5	1.65	1.65	5/5	1.65	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5
Masri	♂	40	5/5	1.35	1.50	5/5	1.50	5/5	1.65	5/5	1.80	5/5
Sukiman	♂	67	5/7 cc + 0.50- 5/5	1.30	1.35	5/7 cc + 0.50- 5/5	1.35	5/7 cc + 0.50- 5/5	1.35	5/7 cc + 0.50- 5/5	1.35	5/7 cc + 0.50- 5/5
Roni	♂	33	5/5	1.80	1.65	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5
Mawardi	♂	38	5/5	1.50	1.65	5/5	1.50	5/5	1.50	5/5	1.65	5/5
Darman	♂	61	5/15 cc - 1.00 -5/5	1.05	1.20	5/15 cc - 1.00 -5/5	1.20	5/15 cc - 1.00 -5/5	1.35	5/15 cc - 1.00 -5/5	1.50	5/15 cc - 1.00 -5/5
Ade	♂	20	5/5	1.95	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5
Tia marta	♀	27	5/5	1.65	1.65	5/5	1.65	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5
Desmawati	♀	41	5/5	1.80	1.65	5/5	1.65	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5
Warni	♀	49	5/5	1.95	1.80	5/5	1.80	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5
Leni	♀	35	5/5	1.65	1.50	5/5	1.65	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5
Zarlina	♀	30	5/5	1.50	1.65	5/5	1.50	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5
Mirna	♀	19	5/5	1.95	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5
Kurniasari	♀	19	5/5	1.95	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5
Fitra	♀	30	5/8 cc - 0.50- 5/5	1.95	1.95	5/8 cc - 0.50- 5/5	1.95	5/8 cc - 0.50- 5/5	1.95	5/8 cc - 0.50- 5/5	1.95	5/8 cc - 0.50- 5/5
Dewita	♀	35	5/5	1.80	1.65	5/5	1.80	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5
Defal	♂	24	5/5	1.65	1.65	5/5	1.65	5/5	1.80	5/5	1.95	5/5
Eka putra	♂	28	5/5	1.95	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5
Iris	♂	27	5/6 cc - 0.25- 5/5	1.80	1.95	5/6 cc - 0.25- 5/5	1.80	5/6 cc - 0.25- 5/5	1.80	5/6 cc - 0.25- 5/5	1.95	5/6 cc - 0.25- 5/5
Wandi	♂	22	5/5	1.80	1.80	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5	1.95	5/5
Hendri	♂	30	5/5	1.95	1.80	5/5	1.80	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5

Catatan: nilai warna biru adalah nilai yang dijadikan sampel penelitian

LAMPIRAN II

DATA DASAR VISUS DAN SK PASIEN KONTROL

Nama	J K	U m ur	Awal			Minggu 2		Minggu 4		Minggu 6		Minggu 8	
			Visus	SK OD	SK OS	Visus	SK	Visus	SK	Visus	SK	Visus	SK
Indra	♂	32	5/5	1.95	1.95	5/5	1.80	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65
Gani	♀	40	5/5	1.95	1.95	5/5	1.80	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65
Zakifi	♂	53	5/20 cc + 1.00- 5/5	1.50	1.35	5/20 cc + 1.00- 5/5	1.05						
Edi	♂	51	5/15 cc - 0.75-5/5	1.35	1.50	5/15 cc - 0.75-5/5	1.35						
Risman	♂	48	5/5	1.65	1.80	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65
Yanto	♂	40	5/6 cc - 0.25-5/5	1.65	1.65	5/6 cc - 0.25-5/5	1.65	5/6 cc - 0.25-5/5	1.65	5/6 cc - 0.25-5/5	1.65	5/6 cc - 0.25-5/5	1.65
Narmi	♀	51	5/5	1.50	1.35	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65
Yanita	♀	56	5/5	1.35	1.35	5/5	1.35	5/5	1.35	5/5	1.35	5/5	1.35
Dodo	♂	48	5/5	1.65	1.80	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65
Eri	♂	42	5/5	1.65	1.80	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65
Rinaldi	♂	34	5/5	1.65	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65
Yandi	♂	39	5/5	1.80	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65
Amrizal	♂	40	5/5	1.95	1.80	5/5	1.80	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65
Limam	♂	47	5/5	1.80	1.95	5/5	1.80	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65
Zafni	♀	30	5/5	1.95	1.80	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5	1.80
Rahmadani	♀	22	5/5	1.80	1.95	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5	1.80
Yalva	♀	37	5/15 cc - 1.0 -5/5	1.35	1.35	5/15 cc - 1.0 -5/5	1.35	5/15 cc - 1.0 -5/5	1.35	5/15 cc - 1.0 -5/5	1.35	5/15 cc - 1.0 -5/5	1.35
Wati	♀	31	5/5	1.65	1.50	5/5	1.50	5/5	1.50	5/5	1.50	5/5	1.50
Riko	♂	20	5/5	1.95	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95
Patra	♂	29	5/5	1.95	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95
Jerri	♂	32	5/10 cc - 0.75- 5/5	1.65	1.65	5/10 cc - 0.75- 5/5	1.35						
Hasan	♂	40	5/15 cc - 1.00- 5/5	1.65	1.80	5/15 cc - 1.00- 5/5	1.65						
Nasrul	♂	46	5/5	1.65	1.50	5/5	1.50	5/5	1.50	5/5	1.50	5/5	1.50
Yanto	♂	45	5/5	1.50	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65	5/5	1.65
Junid	♂	56	5/8 cc - 0.50- 5/5	1.35	1.20	5/8 cc - 0.50- 5/5	1.05						
Said	♂	46	5/10 cc + 075-5/5	1.35	1.50	5/10 cc + 075-5/5	1.35						
Mutina	♀	50	5/5	1.50	1.35	5/5	1.20	5/5	1.20	5/5	1.20	5/5	1.20
Edi	♂	51	5/15 cc + 1.00- 5/5		1.50	5/15 cc + 1.00- 5/5	1.50	5/15 cc + 1.00- 5/5	1.50	5/15 cc + 1.00- 5/5	1.50	5/15 cc + 1.00- 5/5	1.50
Mawardi	♂	38	5/5	1.65	1.65	5/5	1.50	5/5	1.50	5/5	1.50	5/5	1.50
Ricci	♂	23	5/5	1.80	1.80	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5	1.80
Hendric	♂	27	5/5	1.95	1.95	5/5	1.95	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5	1.80
Arman	♂	30	5/5	1.95	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95
Zirman	♂	51	5/20 cc + 100- 5/5	1.35	1.20	5/20 cc + 100- 5/5	1.20	5/20 cc + 100- 5/5	1.20	5/20 cc + 100- 5/5	1.20	5/20 cc + 100- 5/5	1.20
Herman	♂	24	5/5	1.95	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95
Lakman	♂	40	5/5	1.95	1.95	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5	1.80	5/5	1.80
Yessi M	♀	19	5/5	1.95	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95	5/5	1.95

Catatan: nilai warna biru adalah nilai yang dijadikan sampel penelitian

LAMPIRAN III

LEMBAR INFORMASI

PENELITI : Dr. RINDA WATI

JUDUL PENELITIAN : PENGARUH PEMBERIAN ZINC TERHADAP KESTABILAN NILAI SK PADA PENDERITA TB YANG MENDAPAT ETAMBUTOL

PRAKATA

Bapak/ ibu yang terhormat

Bapak / ibu akan dimintai persetujuan untuk mengikutsertakan anda dalam suatu penelitian. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian "zinc" terhadap toksisitas etambutol

Bapak / ibu dapat turut dalam penelitian ini hanya bila bapak/ ibu menghendaki untuk ikut serta. Peneliti akan menerangkan kepada bapak/ibu tentang penelitian ini dan menjawab pertanyaan- pertanyaan bapak/ibu.

Penelitian ini dilakukan di poliklinik PARU RS Dr M Djamil Padang. Jumlah pasien yang diikutsertakan dalam penelitian ini sebanyak 30 orang.

TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian "zinc" terhadap toksisitas etambutol

CARA PENELITIAN

Sebelum bapak/ibu turut dalam penelitian ini, terlebih dahulu bapak/ibu diperiksa apakah memenuhi persyaratan untuk ikut dalam penelitian. Bila memenuhi syarat / kriteria penelitian, maka dilakukan pemeriksaan sensi dan, setelah itu bapak/ ibu diberikan resep obat untuk 15 hari, yang diambil di apotik yang ditunjuk dan

PENGGANTIAN BIAYA ATAS KECELAKAAN YANG TERJADI AKIBAT PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan suplement *zinc*. yangmana suplemen ini mempunyai banyak mamfaat walaupun dibutuhkan dalam jumlah yang kecil. Saat ini pemakaian *zinc* mulai banyak dipakai pada berbagai penyakit seperti flu, infeksi telinga berulang, diare, asma, diabetes, menambah daya tahan tubuh dll. Karena suplemen ini sudah digunakan secara luas dan cukup aman dikonsumsi setiap harinya, maka kemungkinan terjadinya reksi alergi sangat kecil. Penggunaan *zinc* sudah bukan hal yang baru lagi terutama pada pasien dengan penyakit akibat kekurangan *zinc* pada tubuh, maka tidak perlu merasa khawatir atau was-was dengan resiko yang merugikan dalam mengkonsumsi suplement ini, selama dipakai sesuai dengan aturan yang telah diberikan.

KETERANGAN

Apabila bapak/ibu ingin mengetahui masalah penelitian dan ingin mengajukan pertanyaan dapat menghubungi :

Dr. RINDA WATI
HP 08126630669

KEIKUTSETAAN SUKARELA

Keikutsertaan bapak/ibu dalam penelitian ini secara sukarela tidak ada paksaan dari pihak manapun.

LAMPIRAN V

FORMULIR PERSETUJUAN TERTULIS

Penelitian: PENGARUH PEMBERIAN ZINC TERHADAP KESTABILAN NILAI
SK PADA PENDERITA TB
YANG MENDAPAT ETAMIBUTOL

Tempat : Poliklinik mata RS Dr M. Djamil Padang
Saya : (nama subyek. huruf cetak)
Alamat :
.....

Sudah dipahami dan dimengerti semua informasi yang diberikan kepada saya mengenai partisipasi saya dalam penelitian ini. dan saya sudah diberi kesempatan untuk berdiskusi dan mengajukan pertanyaan. Semua pertanyaan sudah dijawab dengan memuaskan dan saya dengan sukarela setuju untuk ikut dalam penelitian ini. Saya akan menerima satu kopi formulir persetujuan tertulis yang sudah ditandatangani. Saya mengizinkan pemeriksaan catatan medis saya kepada peneliti.

Saya mengerti bahwa informasi yang diberikan akan diproses dan dianalisa seperti yang dibutuhkan oleh penelitian klinis ini dan berdasarkan pada kode etik kedokteran.

Selama mengikuti penelitian ini. saya tidak akan dikenakan biaya atas obat dan pemeriksaan yang dilakukan sehubungan dengan penelitian.

Partisipasi saya dalam penelitian ini adalah sukarela tanpa ada paksaan dari pihak manapun.

Nama dan Tanda tangan subyek

Tanggal

(.....)

.....

memakan obat tersebut satu kali sehari. Setelah 15 hari bapak/ibu kontrol kembali ke poliklinik mata dan diperiksa ulang SK. Setelah itu diberikan lagi resep obat untuk 15 hari. Demikian selanjutnya sampai 2 bulan.

Pada kunjungan pertama bapak/ibu akan diberi beberapa pertanyaan dan diberi penjelasan tentang tujuan penelitian dan besarnya dosis obat yang diberikan serta kemungkinan timbulnya efek samping.

MANFAAT KEIKUTSERTAAN DALAM PENELITIAN

Penelitian ini juga bermanfaat bagi bapak/ibu yaitu:

1. Dapat mengetahui secara dini terjadinya toksik akibat etambutol
2. Mencegah komplikasi lanjut akibat toksisitas etambutol
3. Mencegah gangguan metabolisme sel akibat efek samping etambutol dengan pemberian *zinc*
4. Dengan pemberian *zinc* diharapkan dapat menambah sistem imun tubuh sehingga membantu dalam penurunan jumlah kuman dalam sputum

KERAHASIAAN

Catatan medik yang berkaitan dengan penelitian ini merupakan rahasia dan hukum menyatakan hanya orang tertentu yang bisa melihatnya. Dokter dan perawat dan perawat yang menanganinya, pejabat kesehatan yang berwenang dan komite etik penelitian bisa melihat dan membuat duplikat catatan tersebut sehubungan dengan penelitian ini selama mereka butuhkan untuk menjalankan tugasnya dan bila diperlukan oleh pihak yang berwenang. Bapak/ibu tidak akan dilacak dengan menggunakan nama atau identitas lainnya dengan segala cara dalam laporan-laporan atau publikasi yang berhubungan dengan penelitian ini.

Saya sudah menjelaskan sifat dan tujuan penelitian ini kepada subyek dengan nama tersebut diatas

Nama dan Tanda tangan peneliti

Tanggal

(.....)

.....

Nama dan tanda tangan saksi *

(.....)

.....

* Saksi diperlukan apabila pasien tidak dapat membaca (buta huruf)

LAMPIRAN VI

UJI HIPOTESA

Test Statistics

N	72
df	4
p	.000

Friedman Test

Perbedaan ini setelah di uji dengan uji Friedmann bermakna. $p < 0.05$.