



# Kejadian Buta Warna pada Pasien Tuberkulosis Paru di Unit Pengobatan Penyakit Paru-Paru (UP4) Pontianak

Ingrid Devi Carissa,<sup>1</sup> Esy Nansy,<sup>2</sup> Hariyanto IH,<sup>2</sup> Muhammad Asroruddin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura,

<sup>2</sup>Program Studi Farmasi, Departemen Farmakologi dan Klinis, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura,

<sup>3</sup>Departemen Ophthalmologi, Rumah Sakit Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia

## ABSTRAK

Ethambutol adalah obat golongan makrolida yang digunakan untuk pengobatan tuberkulosis (TB), yang memiliki efek samping berupa neuropati optik toksik, di mana salah satu parameternya adalah buta warna. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran lama penggunaan etambutol dan kejadian buta warna pada pasien tuberkulosis paru di Unit Pengobatan Penyakit Paru-paru (UP4) Pontianak. Penelitian ini menggunakan metode *cross-sectional* yang bersifat deskriptif. Pengumpulan data rekam medis dilakukan di Poliklinik *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS) UP4 Pontianak dan pemeriksaan buta warna di Poliklinik Mata Rumah Sakit Pendidikan Universitas Tanjungpura Pontianak (RSP UNTAN). Total populasi adalah 45 orang. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi 24 orang, 11 di antaranya bersedia menjalani pemeriksaan mata, 8 (72,73%) perempuan dan 3 (27,27%) laki-laki. Pasien pengguna etambutol  $\leq 2$  bulan sebanyak 8 orang (72,72%) dan  $> 2$  bulan sebanyak 3 orang (27,27%). Jumlah pasien TB paru yang buta warna (parsial) sebanyak 2 orang (18,18%), 1 laki-laki (0,09%) pada penggunaan etambutol  $\leq 2$  bulan dan 1 perempuan (0,09%) pada penggunaan etambutol  $> 2$  bulan.

**Kata kunci:** Buta warna, etambutol, neuropati optik toksik, pasien tuberkulosis

## ABSTRACT

Ethambutol is macrolide drugs effective for tuberculosis, one of this drug's side effect is optic neuropathy resulting in color blindness. This study searched colour blindness among pulmonary tuberculosis patients treated with ethambutol in UP4, Pontianak. This study was descriptive cross-sectional with prospective data collection. The medical record data collection was done at Directly Observed Treatment Short-Course (DOTS) UP4 unit in Pontianak, the examination for colour blindness was conducted at the Ophthalmology Outpatient Dept., Tanjungpura University Hospital in Pontianak (RSP UNTAN). From total samples of 45 people, 24 met the inclusion criteria, and 11 agreed to undergo colour blindness test, 8 (72.73%) females and 3 (27.27%) males. Eight (72.73%) persons used ethambutol for  $\leq 2$  months and 3 (27.27%) persons for  $> 2$  months. Two (18.18%) persons suffered from partial colour blindness - one male used ethambutol for  $\leq 2$  months and one female used ethambutol  $> 2$  months. **Ingrid Devi Carissa, Esy Nansy, Hariyanto IH, Muhammad Asroruddin. Cases of Color-blindness among Pulmonary Tuberculosis Patients in UP4 Pontianak.**

**Keywords:** Colour blindness, ethambutol, optic neuropathy, tuberculosis patients

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di dunia, di mana diperkirakan terdapat 8.600.000 kasus, dan 1.100.000 kasus di antaranya adalah TB dengan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) positif, 450.000 kasus menderita *Multi-drug Resistance Tuberculosis* (TB-MDR), dan 530.000 kasus TB anak.<sup>1</sup> Pada tahun 2012, Indonesia mendapat peringkat keempat sebagai negara

dengan beban TB tertinggi di dunia dengan jumlah kasus 331.424, di mana 202.319 di antaranya adalah kasus baru BTA positif.<sup>2</sup> Pada tahun 2014 jumlah kasus TB paru BTA positif di Indonesia adalah 176.677, dan di provinsi Kalimantan Barat tercatat sebanyak 4.265 kasus,<sup>3</sup> di kota Pontianak jumlah kasus TB paru pada tahun 2014 sebanyak 840 kasus dan tahun 2015 sebanyak 811 kasus.<sup>4</sup>

Ethambutol merupakan obat anti-tuberkulosis (OAT) golongan makrolida spesifik, digunakan

pada pengobatan TB paru kategori 1 dan 2.<sup>1</sup> Etambutol memiliki efek samping utama yaitu toksisitas dalam bentuk neuropati optik toksik dengan parameter penurunan visual, penyempitan lapang pandang, dan buta warna (merah dan hijau). Buta warna merupakan keadaan seseorang tidak dapat membedakan warna tertentu yang dapat dibedakan oleh orang dengan kondisi mata normal. Keadaan ini dapat disebabkan oleh kelainan sejak lahir, faktor genetik,<sup>5</sup> dan obat-obatan seperti etambutol.<sup>6</sup> Efek samping

Alamat Korespondensi email: [ingriddevi@gmail.com](mailto:ingriddevi@gmail.com)

## HASIL PENELITIAN



jarang terjadi sampai pengobatan 2 bulan, umumnya timbul antara 3 sampai 5 bulan, bahkan hingga 1 tahun pengobatan.<sup>7</sup> Pada pasien TB paru yang diterapi etambutol perlu dipantau efek samping obat, karena pengobatan yang diberikan relatif lama. Peneliti ingin melihat gambaran kejadian buta warna dikaitkan dengan lama penggunaan etambutol pada pasien yang sedang ataupun yang telah selesai menjalani pengobatan (pasien sembuh) di Unit Pengobatan Penyakit Paru-Paru (UP4) Pontianak.

### METODOLOGI

#### Lokasi dan Rancangan Penelitian

Penelitian dilakukan di Poliklinik DOTS UP4 Pontianak untuk pengumpulan data rekam medis, dan di RS UNTAN Pontianak untuk pemeriksaan buta warna. Jenis penelitian adalah observasional dengan desain *cross-sectional* bersifat deskriptif. Pengumpulan data dengan teknik *consecutive sampling* dengan hasil perhitungan besaran sampel minimal 10 sampel, menggunakan data rekam medis sebagai penunjang. Penelitian ini telah mendapatkan ijin dari pihak UP4 baik yang dilakukan di Poli DOTS maupun *home care* ke rumah pasien yang menjadi sampel penelitian (pengisian *informed consent*) dan pihak RS UNTAN untuk melakukan pemeriksaan pasien TB UP4 di Poli Mata RS UNTAN.

Subjek penelitian adalah pasien TB paru UP4 Pontianak yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

#### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan antara lain lembar pengumpulan data, lembar penjelasan penelitian, formulir persetujuan penelitian (*informed consent*), serta lembar isian penelitian yang terdiri dari biodata pasien (nama, jenis kelamin, usia, pekerjaan, alamat, nomor rekam medis), kuesioner untuk mengetahui riwayat buta warna, riwayat pengobatan meliputi: kategori pengobatan, jenis OAT, klasifikasi kasus, saat penggunaan OAT (mulai terapi, akhir terapi, lama terapi TB, lama terapi menggunakan etambutol) yang diketahui dari lembar rekam medis dan hasil pemeriksaan buta warna dengan tes Ishihara. Bahan yang digunakan adalah data rekam medis pasien TB paru UP4 dari periode Februari 2015- April 2016.

#### Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi meliputi: menggunakan etambutol dalam terapi TB paru (pasien TB dengan pengobatan kategori 1 dan kategori 2) yang menjalani pengobatan tetap di UP4 Pontianak pada periode pengobatan Februari 2012-April 2016, pasien TB *Multi-drug Resistance* (MDR), berusia 15-60 tahun, tidak memiliki riwayat keluarga buta warna, bersedia mengikuti penelitian.

Kriteria eksklusi meliputi: memiliki riwayat keluarga buta warna, tidak mengetahui riwayat keluarga buta warna, menderita penyakit okular sistemik seperti katarak pada kedua mata dan gangguan mata lain, tidak bersedia melakukan tes buta warna, pasien gagal terapi dan dipindahkan tempat pengobatan, pasien meninggal dunia, pasien alergi terhadap etambutol.

#### Prosedur

Penelitian terdiri dari beberapa tahapan, yaitu studi pendahuluan untuk mengetahui prevalensi TB paru di UP4, menghitung besaran sampel didapat 10 sampel minimal, mendata pasien yang masuk dalam kriteria inklusi dengan lembar pengumpul data, membuat surat ijin kunjungan rumah (*home care*), menghubungi pasien dan melakukan *home care* ke rumah pasien untuk meminta persetujuan sebagai partisipan penelitian dengan mengisi *informed consent*. Pasien TB paru yang bersedia sebagai partisipan penelitian diberi lembar isian nama, jenis kelamin, umur, pekerjaan; kuesioner untuk mengetahui riwayat buta warna keluarga; dan riwayat pengobatan diisi oleh peneliti. Pasien yang tidak memiliki riwayat keluarga buta warna melakukan pemeriksaan mata di poli Mata Rumah Sakit Pendidikan Universitas Tanjungpura (RSP UNTAN) Pontianak dan tes buta warna menggunakan buku Ishihara. Hasil pemeriksaan diisi oleh perawat mata dan dokter spesialis yang memeriksa. Analisis data menggunakan *Microsoft Excel*.

### HASIL

#### Karakteristik Subjek Penelitian

Jumlah populasi keseluruhan adalah 45 orang, terdiri dari 16 orang pada tahun 2016 (Januari-April) yang meliputi 7 perempuan dan 9 laki-laki, dan 29 orang pada tahun 2015 (Februari-Desember) yang meliputi 11 perempuan dan 18 laki-laki. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 24 pasien, 11 di antaranya

bersedia menjalani pemeriksaan mata dan 13 pasien tidak bersedia menjalani pemeriksaan mata. Eksklusi 8 pasien berusia di bawah 15 tahun, 7 pasien berusia diatas 60 tahun, 2 orang alergi etambutol (tidak menerima OAT KDT), 1 orang meninggal dunia, dan 3 orang gagal menjalani pengobatan sehingga dirujuk atau dipindahkan. Pasien yang diteliti adalah pasien usia dewasa, karena pengobatan TB paru dewasa menggunakan OAT etambutol pada kategori 1 dan kategori 2 maupun TB-MDR<sup>1</sup> (Tabel 1).

Terlihat pada tabel 1, 3 (27,27%) di antaranya laki-laki, dan 8 (71,73%) perempuan. Sebagian besar sampel penelitian termasuk usia produktif (15-55 tahun), terutama pada rentang usia 15-25 tahun (4 pasien - 36,36%). Lebih banyak kasus baru sejumlah 9 pasien (81,82%). Status pasien pada penelitian ini yaitu tahap intensif sebanyak 3 (27,27%) pasien, tahap lanjutan 4 pasien (36,36%), sembuh dan lengkap sebanyak 2 pasien (18,18%). Intensif dan lanjutan merupakan tahap pengobatan, sembuh dan lengkap merupakan status akhir pengobatan.<sup>1</sup> Derajat hasil pemeriksaan sputum paling banyak adalah BTA (Basil Tahan Asam) negatif sebanyak 6 sampel (54,54%), BTA *Scanty* sebanyak 1 sampel (9,09%), BTA +1 dan BTA +2 sebanyak 2 sampel, dan BTA +3 tidak ditemukan (0%).

Sebanyak 8 pasien (72,73%) menjalani pengobatan etambutol  $\leq 2$  bulan, 3 pasien (27,27%)  $> 2$  bulan (Tabel 2).

#### ANALISIS DATA

Terdapat kejadian buta warna pada 2 pasien, yaitu pasien R5a dan R9b. R5a menggunakan etambutol selama 3 bulan ( $> 2$  bulan) dan R9b menggunakan etambutol selama 2 bulan (Tabel 3).

### PEMBAHASAN

#### Karakteristik Subjek dan Lama Penggunaan Etambutol

Pada penelitian ini, pasien perempuan lebih banyak karena lebih banyak perempuan yang bersedia menjalani pemeriksaan mata di RSP UNTAN. Dari 45 orang populasi total, pasien laki-laki lebih banyak, yaitu 18 orang pada tahun 2015 dan 9 orang pada tahun 2016, sedangkan pasien perempuan sebanyak 11 orang pada tahun 2015 dan 7 orang pada tahun 2016, sehingga total pasien laki-laki 27 orang dan pasien perempuan 18 orang.



## HASIL PENELITIAN

Tabel 2. Lama penggunaan etambutol

Lama Penggunaan	N=11		Keterangan (kode sampel)
	Jumlah	%	
≤ 2 bulan	8	72,73	R1a,R2a,R3a,R4a,R6a,R7a,R9b,R11b
>2 bulan	3	27,27	R5a,R8a, R10b

**Keterangan :**

R= responden; nomor 1-11 = nomor urut responden; a = jenis kelamin perempuan; b = jenis kelamin laki-laki

Tabel 3. Lama penggunaan etambutol dan buta warna

Penggunaan Etambutol	Hasil Tes Buta Warna N=11		Keterangan Buta Warna	
	BW	TDBW	Usia	Kode Pasien
≤2 bulan	1	7	41	R9b
>2 bulan	1	2	53	R5a

**Keterangan:**

BW =Buta warna; TDBW = Tidak buta warna

Laki-laki lebih rentan terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>8</sup> Kebiasaan merokok merupakan salah satu faktor penyebab infeksi *Mycobacterium tuberculosis* karena dapat menyebabkan gangguan sistem imun saluran pernapasan, dapat berupa kerusakan mukosiliar akibat racun asap rokok serta menurunkan respons terhadap antigen.<sup>9</sup> Selain itu, laki-laki cenderung melakukan aktivitas/bekerja di luar rumah, sehingga lebih mudah terinfeksi TB paru.<sup>8</sup>

Kasus baru lebih banyak (Tabel 1), karena yang datang ke UP4 Pontianak lebih banyak yang belum pernah mendapat terapi TB, selain itu UP4 merupakan pusat rujukan terbesar penyakit paru di Kalimantan Barat. Kasus baru akan diberi terapi kategori 1, sehingga kategori pengobatan paling banyak adalah kategori 1 (Tabel 1).

**Analisis**

Pasien yang menggunakan etambutol kurang dari 2 bulan terdiri dari pasien yang sedang menjalani pengobatan TB, yaitu R3a,R4a,R6a,R7a,R9b,R11b, dan pasien yang telah sembuh yaitu R1a,R2a. Pasien yang menggunakan etambutol lebih dari 2 bulan terdiri dari pasien yang sedang menjalani pengobatan (R5a), hasil pengobatan lengkap (R10b), atau sembuh (R8a).

Pada pengobatan kategori 1 etambutol digunakan pada tahap intensif, yaitu selama 2 bulan. Sedangkan pada pengobatan kategori 2, penggunaan etambutol adalah selama 8 bulan pada tahap intensif dan lanjutan.<sup>1</sup> Pasien kategori 1 juga dapat menggunakan etambutol dalam paket *fixed dose combination*

(FDC) lebih dari 2 bulan apabila melanjutkan dengan terapi sisipan (HRZE) selama 1 bulan lagi karena pada akhir bulan kedua hasil pemeriksaan BTA masih positif<sup>1</sup> atau karena kasus kambuh dengan BTA (-) dan foto rontgen (+). Kasus R10b memiliki riwayat bekas TB artinya dulu pernah terdiagnosis positif TB dan menjalani pengobatan TB hingga sembuh, namun datang kembali ke UP4 dengan hasil pemeriksaan BTA (-) dan foto rontgen (+), diberi terapi kategori 1, jadi dapat disimpulkan kasus tersebut menggunakan etambutol lebih dari 2 bulan.

Pasien dalam penelitian ini yang buta warna setelah diperiksa menggunakan buku Ishihara yaitu R5a dan R9b (Tabel 3). Kedua pasien ini tengah menjalani pengobatan di UP4, R5a menggunakan etambutol >2 bulan dan R9b menggunakan etambutol selama 2 bulan. Jenis buta warna yang diderita adalah buta warna parsial (merah-hijau); pada pemeriksaan menggunakan buku Ishihara sampel R5a salah menyebutkan angka 49 pada plat nomor 4 dan 8 pada plat nomor 8, orang dengan mata normal akan menyebutkan angka 29 pada plat no 4 dan 2 pada plat nomor 8. Sampel R9b salah menyebutkan angka 24 pada plat nomor 5, orang dengan mata normal menyebutkan angka 74.

Penelitian sebelumnya pada 119 pasien TB paru juga menemukan 1 kasus buta warna pada penggunaan etambutol ≤2 bulan dan 2 orang pada penggunaan etambutol >2 bulan.<sup>12</sup>

Penggunaan OAT jangka lama berpotensi menimbulkan efek samping OAT.<sup>1</sup> Etambutol

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

No.	Karakteristik Subjek	N=11	
		Jumlah	Persentasi (%)
1.	Jenis kelamin		
	- Laki-Laki	3	27,27
	- Perempuan	8	72,73
2.	Usia		
	- 15-25	4	36,36
	- 26-35	2	18,18
	- 36-45	2	18,18
	- 46-55	3	27,27
3.	Tipe Penyakit		
	- Kasus baru	9	81,82
	- Kambuh	2	18,18
4.	Kategori Pengobatan		
	- Kategori 1	10	90,91
	- Kategori 2	1	9,09
5.	Jenis OAT		
	- FDC/KDT	10	90,91
	- Monoterapi	1	9,09
6.	Status Sampel		
	- Intensif	3	27,27
	- Lanjutan	4	36,36
	- Sembuh	2	18,18
	- Lengkap	2	18,18
7.	Derajat hasil pemeriksaan Sputum		
	- BTA (-)	6	54,54
	- BTA ( <i>scanty</i> )	1	9,09
	- BTA (+1)	2	18,18
	- BTA(+2)	2	18,18

**Keterangan :**

N = total sampel, \*BTA = Basil Tahan Asam

\**scanty* = BTA positif dalam jumlah kecil (<1) atau hasil pemeriksaan BTA ditemukan 1-9 dalam 100 lapang pandang.

menyebabkan kematian sel-sel ganglion retina akibat jalur eksotoksik glutamat yang diinduksi etambutol. Etambutol mengikat Cu dan Zn di sel ganglion retina dan serabut-serabut saraf optik. Cu dan Zn diperlukan sebagai kofaktor sitokrom C oksidase, merupakan enzim utama untuk rantai transpor dan untuk metabolisme oksidase seluler dalam mitokondria. Etambutol menyebabkan berkurangnya kadar Cu dan Zn yang berguna untuk sitokrom oksidase, dan mengurangi energi yang diperlukan untuk transport aksional di sekitar saraf optik, sehingga terjadi insufisiensi mitokondria di serabut saraf nervus optikus yang dapat menyebabkan kerusakan transport dalam nervus optikus sehingga terjadinya neuropati optik.<sup>18</sup> Etambutol memiliki *chelating* metal (Zn *chelate*) yang dapat memblokir proses *oxidative phosphorylation*, sehingga Zn tidak terikat pada mitokondria RGCs (*Retinal Ganglion Cells*) yang mengakibatkan gangguan metabolisme mitokondria dan memicu kematian sel.<sup>17,19</sup> Manifestasi toksisitas okuler etambutol relatif lambat, secara umum tidak tampak sebelum

## HASIL PENELITIAN



terapi lebih 1 bulan, baru terjadi pada bulan ke-3 sampai bulan ke-5, bahkan setelah 12 bulan terapi.<sup>12,17</sup>

Efek samping utama etambutol adalah neuropati optik toksik menyebabkan beberapa keadaan seperti penglihatan kabur, penurunan visus, defek lapang pandang skotoma sentral, dan diskromatopsia (abnormal persepsi warna atau buta warna).<sup>6,11</sup> Buta warna menjadi tanda toksisitas paling awal neuropati optik toksik, ditandai dengan penurunan persepsi warna merah-hijau yang dinilai dengan kartu Ishihara.<sup>12,13</sup>

Efek samping buta warna bersifat *reversible*, yaitu bila pengobatan dihentikan keadaan mata dapat kembali normal, seperti pada 2 pasien pada penelitian ini yang mengalami neuropati optik setelah 6 bulan mendapat terapi etambutol dan kembali normal setelah 9 bulan terapi etambutol dihentikan perlahan-lahan.<sup>14</sup>

Jenis buta warna biru kuning tidak dapat terdeteksi karena tidak tersedia alat Fansworth untuk mendeteksi kelainan tersebut, alat ini juga dapat mendeteksi gangguan penglihatan warna tipe dapatkan.<sup>12</sup> Keadaan seseorang mengalami gangguan penglihatan warna juga dapat dipengaruhi oleh faktor usia. Seiring pertambahan usia dapat terjadi penurunan elastisitas lensa mata,<sup>15</sup> seperti pada presbiopia, yang memiliki gejala sulit membedakan warna, kelelahan membaca pada jarak dekat, mata merah dan berair. Selain itu, pertambahan usia juga dapat menyebabkan degenerasi makula akibat kerusakan epitel pigmen retina, yang menyebabkan penurunan tajam penglihatan atau gangguan refraksi mata dan masalah dalam membedakan warna.<sup>16</sup>

### SIMPULAN

Pada sampel pasien TB paru di UP4 Pontianak, penggunaan etambutol  $\leq 2$  bulan pada 8 pasien (72,73%) dan  $> 2$  bulan pada 3 pasien (27,27%). Buta warna didapatkan pada 2

(18,18%) pasien, 1 orang laki-laki pada lama penggunaan etambutol  $\leq 2$  bulan dan 1 orang perempuan pada lama pengobatan  $> 2$  bulan.

### Saran

Perlu pemeriksaan buta warna menggunakan metode lain seperti Fansworth Munsell, untuk mendeteksi buta warna biru-kuning, melakukan penelitian di tempat berbeda seperti di puskesmas atau rumah sakit, melakukan penelitian dengan parameter neuropati optik toksik lain seperti; lapang pandang, kontras sensitivitas, RAPD (*Relative Afferent Pupillary Defect*), menggunakan metode penelitian lain seperti quasi eksperimental untuk memantau kelainan refraksi pasien TB dengan *pre-test* sebelum pengobatan dan *post-test* setelah selesai pengobatan, baik untuk kategori 1, 2, maupun TB-MDR. Melakukan penelitian dengan jumlah pasien yang lebih banyak untuk mengetahui hubungan kejadian buta warna terhadap penggunaan etambutol pada pasien TB.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional pengendalian tuberculosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan; 2014.
2. World Health Organization [Internet]. 2013 [cited 2016 February 27]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf?ua=1)
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Data dan informasi tahun 2014 profil kesehatan Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
4. Dinas Kesehatan Kota Pontianak. Prevalensi kasus tuberculosis paru di Kota Pontianak tahun 2015. Pontianak: Dinas Kesehatan Kota Pontianak; 2016.
5. Kartika, Kuntjoro K, Yenni, Halim Y. Patofisiologi dan diagnosis buta warna. CDK. 2014;41(4):268-70.
6. Chan R, Kwok A. Ocular toxicity of ethambutol, drug review. Hong Kong Med J. 2006;12:56-60
7. Schild HS, Fox BC. Rapid-onset reversible ocular toxicity from ethambutol therapy. Am J Med.1991;90:404-6.
8. Iskandar. Hubungan karakteristik penderita, lingkungan fisik, rumah dan wilayah dengan kejadian tuberculosis paru di Kabupaten Aceh Tenggara tahun 2009 [Thesis]. Medan: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara; 2009 .p. 11.
9. Camila OJ. Evaluasi penggunaan obat antituberkulosis pada pasien tuberculosis dewasa di Instalasi Rawat Jalan Balai Pengobatan Paru X tahun 2011 [Skripsi]. Surakarta: Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah; 2013 .p. 12.
10. Rusnoto, Rahmatullah P, Udiono A. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian TB paru pada usia dewasa (Studi kasus di balai pencegahan dan pengobatan penyakit paru Pati). Artikel Publikasi PPTI, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro [Internet]. 2007 [cited 2016 May 25]. Available from: <http://www.ppti.info/ArsipPPTI/PPTI-Jurnal-Maret-2012.pdf>.
11. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis-an update. Survey of Ophthalmology 2007;52:561-87.
12. Nur AJJ, Batari TU, Rahasiah T. Neuropati optik toksik setelah pemberian etambutol penderita tuberculosis di Makassar. JST Kesehatan 2014;4(3):269 – 76.
13. Zafar A. Natural toxicity neuropathy [Internet]. 2008 [cited 2016 February]. Available from: <http://www.emedicine.com>
14. Sun-An L. Ethambutol-associated optic neuropathy. Singapore: Department of Ophthalmology Tan Tock Seng Hospital; 2006.
15. Tsai RK, Lee YH. Reversibility of ethambutol optic neuropathy. J Ocul Pharmacol Ther. 1997;13:473-7.
16. Singapore National Eye Center [Internet]. 2013 [cited 2016 July]. Available from: <http://www.sneec.com.sg/about/international/menuutama/kondisimataandperawatan/common-problems/Pages/AMD.aspx>.
17. Kho RC. The Philippine National Registry for ethambutol-related toxic optic neuropathy (PRN\_ETON), Primer, Neuro-Ophthalmology club of the Philippines [Internet]. 2009. Available from: <http://pnreton.com/>.
18. Chung H, Yoon YH, Hwang JJ, Cho KS, Koh JY, Kim JG. Ethambutol induced toxicity is mediated by zinc and lysosomal membrane permeabilization in cultured retinal cells. Toxicol Appl Pharmacol. 2009;235(2):163-70. doi: 10.1016/j.taap.2008.11.006.
19. Rindawati. Pengaruh pemberian zinc terhadap nilai sensitivitas kontras pada penderita tuberculosis yang mendapatkan etambutol [Thesis]. Padang: Program Pendidikan Dokter Spesialis Mata Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2010.