

**PENGARUH TERAPI ETAM BUTOL TERHADAP PERUBAHAN  
KETEBALAN LAPISAN SERABUT SARAF RETINA PERIPAPIL  
DITINJAU DARI GAMBARAN OCT DAN DIBANDINGKAN DENGAN  
PEMERIKSAAN PERIMETRI**

*EFFECT OF ETHAM BUTOL THERAPY ON CHANGES IN PERIPAPILLARY  
RETINAL RETINAL NERVE LAYER THICKNESS IN VIEW FROM OCT'S  
DESCRIPTION AND COMPARED WITH PERIMETRIC EXAMINATION*

**FACHRIA JUMIAH**



**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**M A K A S S A R**

**2022**

**PENGARUH TERAPI ETAMBUTOL TERHADAP PERUBAHAN  
KETEBALAN LAPISAN SERABUT SARAF RETINA PERIPAPIL  
DITINJAU DARI GAMBARAN OCT DAN DIBANDINGKAN DENGAN  
PEMERIKSAAN PERIMETRI**

Tesis

sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

FACHRIA JUMIAH

C025 181 007

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PENGARUH TERAPI ETAMBUTOL TERHADAP  
PERUBAHAN KETEBALAN LAPISAN SERABUT SARAF  
PERIPAPIL DITINJAU DARI GAMBARAN OCT DAN  
DIBANDINGKAN DENGAN PEMERIKSAAN PERIMETRI**

Disusun dan diajukan oleh

**Fachria Jumiah**

**Nomor Pokok : C025 181 007**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Fakultas  
Kedokteran Universitas Hasanuddin

pada tanggal 6 Juli 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui**

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes  
NIP.19810614201412122003

Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)  
NIP.197206172000122001

Ketua Program Studi,

Dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes  
NIP.198010162009121002

Dekan Fakultas Kedokteran,

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 196805301996032001

## **PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul “Pengaruh Terapi Etambutol Terhadap Perubahan Ketebalan Lapisan Serabut Saraf Retina Peripapil Ditinjau dari Gambaran Oct dan Dibandingkan Dengan Pemeriksaan Perimetri” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K) sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.



## PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala limpahan berkat-Nya selama ini sehingga karya akhir ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik. Karya akhir ini dengan judul **“PENGARUH TERAPI ETAMBUTOL TERHADAP PERUBAHAN KETEBALAN LAPISAN SERABUT SARAF RETINA PERIPAPIL DITINJAU DARI GAMBARAN OCT DAN DIBANDINGKAN DENGAN PEMERIKSAAN PERIMETRI”**, diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pertama-tama penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada kedua orang tua saya terkasih, suami saya tercinta Andryan Nawawi, SE, anak-anak saya tersayang Athaya Queenisha Andryan dan Alfatih Alfarezqy Andryan atas segala doa, kesabaran, nasehat, kasih sayang, dan dukungan yang telah diberikan hingga saat ini. Kepada kakakku Hasmi Fachraeni Fachmi, SE atas segala doa dan semangatnya.

Keberhasilan penyusunan karya ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, nasehat dan dorongan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan ungkapan terima kasih dan penghargaan kepada Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes selaku pembimbing utama yang senantiasa memberikan arahan serta meluangkan waktu untuk membimbing penyelesaian karya ini. Ucapan terima kasih kepada Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K) dan dr. Muh. Firdaus Kasim, M.Sc selaku pembimbing yang senantiasa meluangkan waktu di tengah kesibukan untuk memberikan bimbingan dalam penyelesaian karya ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis

sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.

2. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), selaku Ketua Departemen Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala bimbingan dan dukungan yang besar kepada penulis dalam menjalani masa pendidikan spesialis.
3. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan dan masukan yang diberikan kepada penulis sejak awal hingga penyelesaian karya ini dengan baik.
4. Dr. dr. Noro Waspodo, Sp.M(K) selaku penguji dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
5. Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K) selaku penguji dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
6. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin : Prof. Dr. dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), dr. Hamzah, Sp.M(K), Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd, Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), dr. Suliati P. Amir, Sp.M, MedEd, Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes, Dr. dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), MARS, M.Kes, Dr. dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, dr. Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, dr. Ririn Nislawati, Sp.M, M.Kes., dr. Ratih Natasha, Sp.M, M.Kes, dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes., dr. Andi Pratiwi, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M, M.Kes, dr. Rani Yunita Patong, Sp.M, dr. Andi Suryanita Tadjuddin, SpM, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS dan

dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan ilmu yang telah diberikan selama proses pendidikan.

7. dr. Iqra A. Massipuang, Sp.M dan dr. Asrayani Zainuddin, Sp.M, M.Kes atas bimbingan dan ilmu yang diberikan.
8. Staf Poli Mata RS UNHAS : Ayu Asriyani dan Andi Soraya Purnamanda, Maftuhah Basri dan Muhammad Ilyas, serta staf Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar yang telah membantu dalam proses penelitian.
9. Teman seangkatan : dr. La Ode Hamzah, dr. Viviyanti, dr. Rasmiati Rahim, dr. Hikban Fiqih, dr. Ade Septriana, dr. Ardy Gisnawan dan dr. Stephanie Tanjung yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan sejak awal hingga saat ini.
10. dr. Irma Fita sampe , dr. Gerhanawati, dr Arandz Ruttu, dan semua teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu memberikan dukungan selama ini.
11. Seluruh staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada Ibu Endang Sri Wahyuningsih, SE dan Nurul Puspita yang selalu membantu.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada semua pihak yang tidak tercantum dalam prakata ini tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini. Semoga Tuhan selalu memberkati kita semua.

Makassar, Juli 2022

Fachria Jumiah

## ABSTRAK

**FACHRIA JUMIAH**, Pengaruh Terapi Etambutol Terhadap Perubahan Ketebalan Lapisan Serabut Saraf Retina Peripapil Ditinjau dari Gambaran OCT dan Dibandingkan dengan Pemeriksaan Perimetri (dibimbing oleh Yunita, Irawaty Djaharuddin, dan Muhammad Firdaus Kasim)

Penelitian ini bertujuan menilai perbedaan perubahan ketebalan RNFL dan defek lapang pandangan pada pasien TB sebelum mengonsumsi EMB, 1 bulan setelah mengonsumsi EMB, dan 2 bulan setelah mengonsumsi EMB

Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif observasional. Sebanyak 19 pasien tuberkulosis yang mengonsumsi etambutol selama 2 bulan dengan dosis 15-20 mg/kgBB/hari masuk sebagai sampel penelitian. Sampel penelitian kemudian menjalani pemeriksaan Optical Coherence Tomography (OCT) dan perimetri humprey sebelum mengonsumsi obat, 1 bulan setelah mengonsumsi obat, dan 2 bulan setelah mengonsumsi obat.

Hasil penelitian menunjukkan signifikansi perbedaan ketebalan lapisan serabut saraf retina (RNFL) pada kuadran temporal ( $p = 0.038$ ) dan kuadran nasal ( $p = 0.025$ ) pada bulan pertama. Tidak ada perbedaan signifikan pada pemeriksaan defek lapang pandangan. Terdapat korelasi pada kuadran superior dan inferior RNFL dengan defek lapang pandangan pada pemeriksaan perimetri.

Kata Kunci : Etambutol, Optical Coherence Tomography, Perimetri, Neuropati Optik Etambutol.



## ABSTRACT

**FACHRIA JUMIAH**, Effect of Ethambutol Therapy on Changes in Peripapillary Retinal Retinal Nerve Layer Thickness in View from Oct's Description and Compared with Perimetric Examination (supervised by Yunita, Irawaty Djaharuddin, and Muhammad Firdaus Kasim) This study aims to assess differences in changes in RNFL thickness and visual field defects in TB patients before taking EMB, 1 month after taking EMB, and 2 months after taking EMB.

This study is a prospective observational cohort study. A total of 19 tuberculosis patients who took ethambutol for 2 months at a dose of 15-20 mg/kgBW/day were included as study samples. The research sample then underwent Optical Coherence Tomography (OCT) and humprey perimetry before taking the drug, 1 month after, and 2 months after.

The results showed a significant difference in retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) in the temporal quadrant ( $p = 0.038$ ) and nasal quadrant ( $p = 0.025$ ) in the first month. There was no significant difference in the examination of visual field defects. There is a correlation in the superior and inferior quadrants of the RNFL with visual field defects on perimetric examination.

Keywords: Ethambutol, Optical Coherence Tomography, Perimetry, Ethambutol Optical Neuropathy.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xvi
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
I. 1 Latar Belakang .....	1
I. 2 Rumusan Masalah .....	4
I. 3 Tujuan Penelitian .....	4
I. 4 Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
II.1 Definisi .....	6
II.2 Anatomi Nervus Optik .....	6
II.3 Fisiologis Nervus Optik .....	11
II. 4 Etambutol .....	12
II. 5 Epidemiologi .....	16

II. 6 Patogenesis	18
II. 7 Manifestasi Okular	19
II. 8 Diagnosis	21
II. 9 Terapi	27
II. 10 Diagnosis Banding	29
II. 11 Prognosis	30
II. 12 <i>Optical Coherence Tomography</i>	32
II. 13 <i>Humphrey visual field</i>	36
II. 14 Kerangka Teori	48
II. 15 Kerangka Konsep	49
II. 16 Hipotesis	50
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b>	
III.1. Desain Penelitian	51
III.2. Tempat dan Waktu Penelitian	51
III.3. Populasi dan Sampel Penelitian	51
III.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	52
III.5. Perkiraan Besar Sampel	52
III.6. Metode Pengumpulan Sampel	53
III.7. Sarana Penelitian	53
III.8. Definisi Operasional	54
III.9. Prosedur Penelitian	55
III.10. Analisa Data	56
III.11. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	56
III.12. Alur Penelitian	57
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN</b>	<b>58</b>

BAB V. PEMBAHASAN.....	67
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....	75
DAFTAR PUSTAKA	

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Topografi Nervus Optik.....	7
Gambar 2 Struktus Nervus Optik.....	8
Gambar 3 Vaskularisasi Nervus Optik.....	10
Gambar 4 Struktur Etambutol.....	12
Gambar 5 Ilustrasi Mekanisme Obat Anti-TB.....	13
Gambar 6 OAT-KDT Kategori 1.....	17
Gambar 7 Patomekanisme Neuropati Optik Etambutol.....	19
Gambar 8 <i>Humphrey Visual Field</i> .....	22
Gambar 9 HD-OCT RNFL .....	36
Gambar 10 <i>Humphrey Visual Field Analyzer II- I series</i> .....	38
Gambar 11 <i>Glaucoma Hemifield Test</i> .....	44
Gambar 12 Hasil pemeriksaan perimetri <i>Humphrey</i> .....	45
Gambar 13. Perbandingan Ketebalan Lapisan Serabut Saraf Retina (RNFL) Berdasarkan Lama Durasi Penggunaan.....	62
Gambar 14 Perubahan Defek Lapang Pandangan Berdasarkan Lama Durasi Penggunaan Etambutol.....	64

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Jenis Dan Dosis Obat Antituberculosis .....	15
Tabel 2. Dosis Awal Yang Dianjurkan Untuk Infeksi Mikobakteri.....	15
Tabel 3. Dosis Paduan OAT-KDT Kategori 1: 2HRZE / 4(HR)3.....	17
Tabel 4. Prevalensi Neuropati Optik Etambutol yang Diperkirakan Untuk Dosis EMB .....	18
Tabel 5. Penyebab Neuropati Optik Toksik.....	30
Tabel 6. Karakteristik Sampel Menurut Jenis Kelamin dan Usia.....	60
Tabel 7. Perbandingan Ketebalan Lapisan Serabut Saraf Retina (RNFL) Berdasarkan Lama Durasi Penggunaan Etambutol.....	61
Tabel 8. Perubahan Defek Lapang Pandangan Berdasarkan Lama Durasi Penggunaan Etambutol.....	63
Tabel 9. Korelasi antara Ketebalan Lapisan Serabut Saraf Retina (RNFL) Superior dengan Lapang Pandangan.....	64
Tabel 10. Korelasi antara Ketebalan Lapisan Serabut Saraf Retina (RNFL) Inferior dengan Lapang Pandangan.....	65
Tabel 11. Korelasi antara Ketebalan Lapisan Serabut Saraf Retina (RNFL) Temporal dengan Lapang Pandangan.....	66
Tabel 12. Korelasi antara Ketebalan Lapisan Serabut Saraf Retina (RNFL) Nasal dengan Lapang Pandangan.....	67

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Nomor urut</b>	<b>Halaman</b>
1. Rekomendasi Persetujuan Komisi Etik.....	62
2. Formulir Persetujuan.....	63
5. Biodata Peneliti .....	68

### **Tabel**

1. Data Pasien Penelitian .....	64
2. Output Data Analisis .....	66

<b>Lambang/singkatan</b>	<b>Arti dan keterangan</b>
APAF-1	<i>Apoptosis activating factor-1</i>
BCVA	<i>Best corrected visual acuity</i>
Cyt c	<i>Cytocrom c</i>
DOTS	<i>Directly Observed Treatment Short-Course</i>
EMB	Etambutol
HVFA	<i>Humphrey Visual Field Analysis</i>
mmHg	milimeter air raksa
MPTP	Pori transisi permeabilitasmitokondria
ms	<i>milisecond</i>
OCT	<i>Optical Coherence Tomography</i>
RNFL	<i>Retinal nerve fiber layer</i>
TB	Tuberkulosis



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **I.1 Latar Belakang**

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Secara global diperkirakan 10,0 juta (kisaran, 9,0–11,1 juta) orang terserang TB pada 2018, bervariasi antar negara mulai dari 5 hingga 500 kasus baru per 100.000 penduduk per tahun (WHO, 2019).

Jumlah kasus baru TB di Indonesia pada tahun 2020 sebanyak 393.323 kasus. Jumlah kasus tuberkulosis baru di Indonesia menduduki peringkat ketiga di dunia. Selama sepuluh tahun terakhir cakupan pengobatan kasus TB cenderung mengalami peningkatan yang signifikan (Kementerian Kesehatan RI, 2020; Prameswari A, 2018; World Health Organization, 2021).

Penatalaksanaan TB meliputi penemuan pasien dan pengobatan yang dikelola dengan menggunakan strategi DOTS (*Directly Observed Treatment Short Course*) (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Dengan penggunaan antibiotik seperti Rifampisin (RIF), Isoniazid (INH), etambutol (EMB), streptomisin dan pirazinamid (PZA) dimana telah dimanfaatkan selama bertahun-tahun sebagai anti-TB (Surabaya, 2017; WHO, 2019).

Etambutol sebagai salah satu obat TB golongan makrolid memberikan efek samping gangguan penglihatan yang disebut dengan neuropati optik etambutol. Efek samping paling banyak mengenai serabut saraf optik, sehingga dapat menyebabkan penglihatan kabur, penurunan tajam penglihatan, defek lapangan pandang skotoma sentral, dan diskromatopsia (Song and Si, 2017).

Kerusakan yang terjadi pada pasien neuropati optik etambutol terjadi hingga tingkat saraf optik dan setingkat retina, ini didasarkan pada penelitian elektrofisiologi. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui gangguan apa yang terjadi pada retina pasien dengan toksikasi EMB. Yudapratwi dan Kinoshita masing-masing dalam studinya mendapatkan hasil penurunan jumlah sel ganglion retina pada hewan coba yang diberikan EMB. Sehingga saat ini dipercaya gangguan sel ganglion retina adalah yang berperan dalam terjadinya neuropati optik etambutol (Yudapratwi, 2011; Kinoshita et al, 2012).

Optical Coherence Tomography (OCT) merupakan modalitas pemeriksaan yang digunakan untuk melihat gambaran potong lintang retina dengan gambaran mikrostrukturnya. Salah satu fungsinya adalah untuk melihat ketebalan serabut saraf retina peripapil (retinal nerve fiber layer; RNFL). Evaluasi ketebalan RNFL peripapil menggunakan OCT ini populer penggunaannya untuk diagnosis dini pasien dengan neuropati optik seperti glaukoma (Sung et al, 2009). Selain itu ketebalan RNFL yang lebih rendah juga diketahui memiliki korelasi kuat dengan gangguan lapang pandangan pada pasien yang menderita glaukoma.

*Optical coherence tomography* adalah alat pengukuran RNFL, juga telah terbukti sebagai alat yang efektif dalam mengevaluasi neuritis optik dan neuropati

optik lainnya (Gharagozloo *et al.*, 2015) meskipun sensitivitasnya dalam mendeteksi penyakit subklinis belum setinggi *Visual evoked potentials* (VEP) (Naismith *et al.*, 2009; Grecescu, 2014) Seperti VEP, OCT merupakan alat untuk mendeteksi neuropati optik etambutol dalam beberapa penelitian kecil hingga saat ini. (Chamberlain *et al.*, 2017) Beberapa penelitian menggunakan OCT untuk mendeteksi perubahan RNFL pasien dengan kehilangan penglihatan yang signifikan secara klinis dari neuropati optik etambutol (Kim and Hwang, 2009; Zoumalan, Agarwal and Sadun, 2005).

Beberapa studi telah menunjukkan bahwa OCT mendeteksi 20-79% penurunan ketebalan lapisan serat saraf retinal pada pasien yang didiagnosis dengan neuropati optik etambutol (Zoumalan, Agarwal and Sadun, 2005; Han *et al.*, 2015). Studi lain menemukan bahwa pada sekelompok pasien yang memakai EMB, sekitar 3% dari 104 mata mengalami penipisan RNFL temporal (Menon *et al.*, 2009).

Teknik pemeriksaan dari perubahan fungsional pada neuropati optik etambutol yaitu defek lapang pandangan diukur dengan *Standard Automated Perimetry* (SAP) menggunakan parameter *Humphrey Visual Field Analysis* (HVFA). HVFA adalah perangkat standar perimetri otomatis yang saat ini digunakan di seluruh dunia, untuk mendeteksi dan memantau pasien dengan dugaan kerusakan lapang pandangan. Selama bertahun-tahun, metode standar untuk melakukan pengukuran disfungsi visual pada kerusakan neuropati optik etambutol. Dilakukan dengan menilai lapang pandangan menggunakan perimetri klinis, yang mengukur sensitivitas diferensial cahaya, atau kemauan subjek untuk membedakan stimulus dari sebuah latar belakang yang sama (Louis *et al.*, 2019).

Kehilangan penglihatan sentral adalah defek bidang visual yang paling umum, termasuk skotoma sentral atau cecocentral (bentuk intra-aksial) pada pemeriksaan lapang pandang (Lee *et al.*, 2019; Wang and Sadun, 2013; Chen, Lin and Sheu, 2015). Namun, kemungkinan cacat visual lainnya termasuk hemianopsia bitemporal karena keterlibatan kiasma optik dan penyempitan bidang perifer (bentuk ekstra-aksial).

Penelitian ini bertujuan untuk melihat perubahan ketebalan RNFL dibandingkan dengan penurunan lapang pandangan pada pasien neuropati optik etambutol. Sehingga nantinya diharapkan pemeriksaan RNFL peripapil dan perimetri dapat dimanfaatkan untuk mendeteksi kemungkinan terjadinya gangguan fungsi penglihatan pada pasien-pasien yang mengkonsumsi EMB.

## **I. 2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut dirumuskan masalah penelitian yaitu ‘Bagaimana kondisi ketebalan lapisan RNFL dengan teknik OCT dan kondisi defek lapang pandangan dengan parameter HVFA sebelum pasien mengonsumsi EMB, 1 bulan mengonsumsi, dan 2 bulan mengonsumsi EMB ?

## **I.3. Tujuan Penelitian**

### **I.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui ketebalan RNFL dan lapang pandangan pasien sebelum dan setelah mengonsumsi EMB.

### **I.3.2. Tujuan Khusus**

Menilai perbedaan perubahan ketebalan RNFL dan defek lapang pandangan pada pasien TB sebelum mengonsumsi EMB, 1 bulan setelah mengonsumsi EMB, dan 2 bulan setelah mengonsumsi EMB.

#### **I.4. Manfaat Penelitian**

##### **I.4.1. Manfaat Keilmuan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memperkaya pengetahuan dan menjadi informasi tambahan bagi peneliti lain dan merupakan pengalaman berharga dalam memperluas wawasan dan pengetahuan peneliti lapisan RNFL, defek lapang pandangan, teknik OCT, parameter *Humphrey* maupun neuropati optik etambutol.

##### **I.4.2. Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dalam melakukan diagnosis dan prognosis pada pasien neuropati optik etambutol. Sehingga diharapkan digunakan sebagai bahan acuan dalam melakukan deteksi dini pasien neuropati optik etambutol dan melakukan intervensi yang tepat guna meningkatkan kepuasan pasien.

##### **I.4.3. Manfaat Bagi Peneliti**

Untuk memperluas wawasan keilmuan dan pengetahuan serta pengalaman peneliti mengenai mengenai RNFL, defek lapang pandangan, teknik OCT, parameter *Humphrey* maupun penyakit neuropati optik etambutol.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

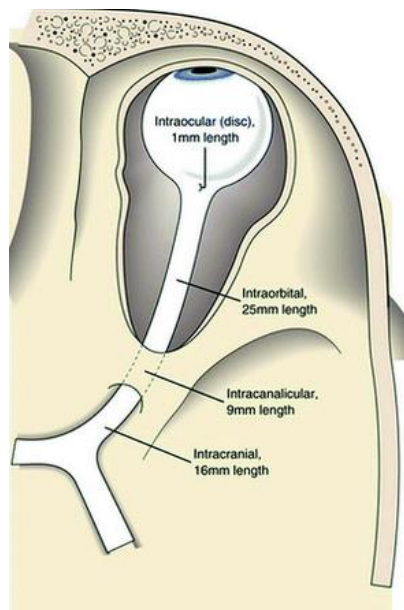
#### **II. 1 DEFINISI**

Neuropati optik etambutol adalah komplikasi yang disebabkan oleh penggunaan EMB dimana manifestasi pada mata berupa hilangnya penglihatan sentral dan skotoma sekosentral pada lapang pandangan (Song and Si, 2017; Chamberlain *et al.*, 2017).

#### **II. 2 ANATOMI NERVUS OPTIK**

Saraf kranial II adalah saraf optik, terdiri dari lebih dari 1 juta akson yang berasal dari lapisan sel ganglion retina dan meluas ke arah korteks oksipital. Saraf optik dapat dibagi menjadi mengikuti 4 wilayah topografi :

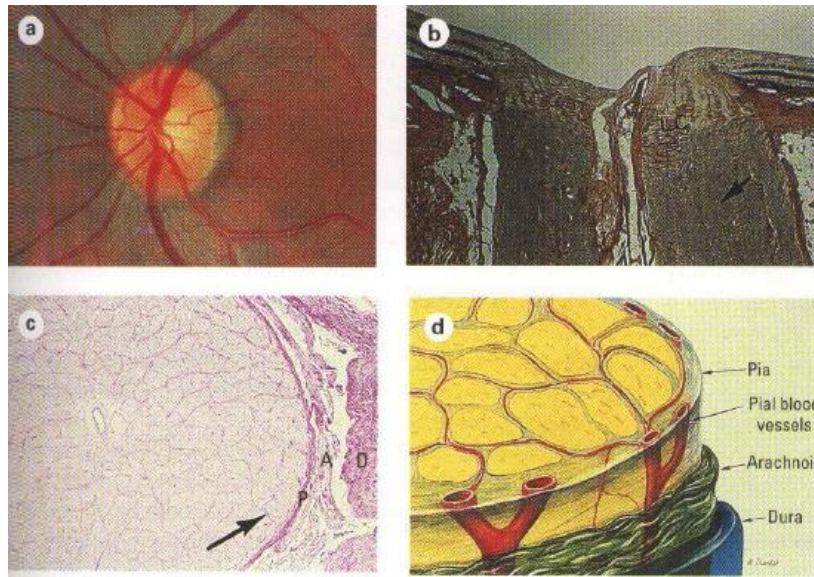
- Area intraokular dari nervus optik : diskus optik atau yang terbagi atas prelaminar dan laminar
- Area intraorbital ( berlokasi di *muscle cone* )
- Area intra kanalikular (berlokasi di kanalis optikus )
- Area intrakranial ( berakhir di kiasma optikus ) (Lois, B, et al., 2018)



**Gambar 1. Topografi nervus optik.** (Park, 2013)

### **Area Intraokular**

Bagian intraokular nervus optik terdiri dari diskus optik. Nervus optik meninggalkan retina sekitar 3 mm di sebelah nasal makula lutea, tepatnya pada diskus optik. Diameternya 1,5 mm dan berwarna kuning pucat, lebih pucat dari area retina di sekitarnya. Bagian tepi diskus optik rata atau sedikit lebih tinggi, sedangkan bagian tengahnya mengalami pencekungan, tempat dimana pembuluh darah retina sentralis masuk ke dalam bola mata. (Weinstein, 1987)



**Gambar 2 . struktur nervus optik (a) gambaran klinis yang tampak pada oftalmoskop, (b) potongan longitudinal, LC : lamina cribrosa, (c) potongan melintang, P : pia; A : arachnoid; D : dura, (d) pembungkus nervus optik dan pembuluh darah Pial. (Schiefer, 2007)**

### **Bagian Intraorbital**

Setelah melewati lamina cribrosa, nervus optik diselubungi oleh *myelin sheath* yang dibentuk oleh oligodendrosit. Adanya mielin dan oligodendrosit ini menyebabkan diameter nervus optik meningkat menjadi 3-4 mm. Panjang nervus optik bagian orbital kira-kira 25 mm, sekitar 6 mm lebih panjang dari ukuran jarak bola mata dengan kanalis optikus. Ukurannya yang lebih panjang memungkinkan nervus optik berjalan berkelok-kelok dan memudahkan pergerakan nervus optik mengikuti pergerakan bola mata. Nervus optik ini diselubungi oleh 3 lapisan meninges yaitu, lapisan padat duramater, lapisan arachnoid di bagian tengah, dan lapisan vaskuler yang terdalam, piamater (Schiefer, 2007; Liu, 2010; Newman SA, et al., 2018).



### **Bagian Intrakanalikular**

Kanalis optikus berada dalam ala parva tulang sphenoidalis dan memiliki panjang sekitar 5 mm. Nervus optik yang berjalan dalam kanalis optikus diselubungi 3 lapisan *meningeal sheaths*. Didalam orbita, nervus optik relatif bebas bergerak namun dalam kanalis lebih terfiksasi. Hal ini disebabkan oleh karena dalam kanalis optik, duramater dari nervus optik dan periostium bersatu, sehingga suatu lesi kecil dalam kanalis dapat menyebabkan neuropati kompresi (Ahmed, 2014; Kanski, 2003). Selain nervus optik, di dalam kanalis optik bagian tepi inferolateral juga berjalan arteri oftalmika bersama dengan nervus simpatis postganglionik. (park, 2013; Mukherjee,2010)

### **Bagian Intrakranial**

Nervus optik meninggalkan kanalis optik melewati lipatan duramater, kemudian berlanjut ke posterior dan medial dalam rongga subarachnoid naik 45° ke kiasma optik yang terletak di dasar ventrikel ketiga. Panjang bagian intrakranial setiap nervus optik adalah  $\pm 16$  mm. Di atas nervus optik terdapat permukaan inferior lobus frontalis, traktus olfaktorius, arteri cerebralis anterior dan arteri komunikans anterior. Di lateral, berbatasan langsung dengan arteri karotis interna yang keluar dari sinus kavernosus. Di inferior dan medial berbatasan dengan sinus sphenoid dan sinus ethmoid posterior (Park, 2013; Vaugan and Asbury, 2007).

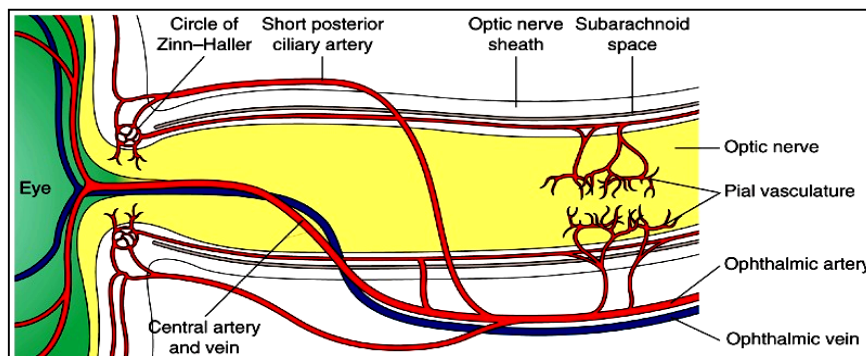
### **Vaskularisasi Nervus Optik**

- Bagian Intraokuler

Mendapat suplai darah dari cabang-cabang anastomosis pada *circle of Zinn* di sclera yang berasal dari arteri siliaris posterior brevis (Park, 2013; Agarwal, 2016).

- Bagian Intraorbital

Mendapat suplai darah dari pleksus pial, cabang dari pleksus yang melewati nervus sepanjang septa pial. Pleksus Pial mendapat suplai dari cabang-cabang arteri oftalmikus. Sebagian kecil vaskularisasi berasal dari bagian ekstraneural arteri retina sentralis yang membentuk arteri sentralis collateral (Park, 2013; Agarwal, 2016).



Gambar 3. Vaskularisasi nervus optik. (Agarwal, 2016)

- Bagian Intrakanalikular

Mendapat suplai dari cabang pleksus pial. Pleksus ini menerima cabang rekuren dari arteri oftalmikus (Park, 2013; Agarwal, 2016).

- Bagian Intrakranial

Bagian ini juga mendapat suplai darah dari pleksus pial, dimana pada bagian ini pleksus pial disuplai oleh arteri oftalmika dan arteri hipofisis superior

yang merupakan cabang dari arteri karotis internaf (Park, 2013; Agarwal, 2016).

## **II. 3 FISILOGI NERVUS OPTIK**

### **Sirkulasi dan Transport Aksonal dalam Nervus Optik**

Sel ganglion retina memiliki akson-akson yang menghubungkan mata dengan otak. Akson-akson ini menggabungkan signal-signal yang sampai ke retina dan merupakan titik dimana signal akan diubah menjadi aksi potensial. Aktivitas ini membutuhkan energi yang tinggi dan bagian akson yang menuju ke sistem saraf pusat termasuk panjang, sel-sel ini rentan mengalami gangguan metabolik dan iskemia yang dapat terjadi pada retina dan di sepanjang perjalanan akson. Sebagai contoh, pada kondisi patologis seperti glaukoma atau neuropati optik herediter yang menyebabkan kematian sel ganglion retina sehingga mengakibatkan hilangnya penglihatan (Morgan, 2004).

### **Modifikasi untuk kebutuhan metabolik**

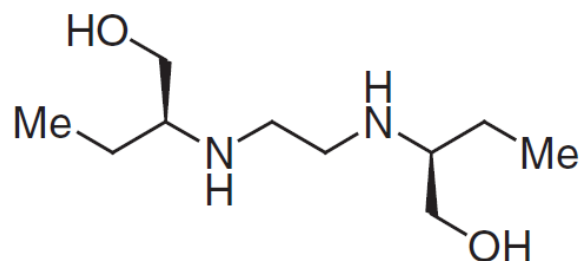
Mitokondria adalah bagian sel untuk generasi oksidatif ATP dan cenderung menumpuk di daerah dengan kebutuhan energi tinggi. Di retina, tampaknya bahwa kumpulan mitokondria berkontribusi dalam berbagai hal yang dapat dilihat dalam akson dari sel ganglion retina yang sehat. Studi imunohistokimia *optic nerve head* normal pada manusia menunjukkan konsentrasi tinggi dari mitokondria yang dibuktikan dengan pewarnaan untuk enzim mitokondria sitokrom oksidase, yang terkonsentrasi di sekitar saluran sodium diperlukan untuk konduksi potensial aksi. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa dilatasi jelas dari akson sel ganglion retina

dalam lamina cribrosa yang diduga merupakan hasil dari kompresi aksonal dengan plat cribrosal mungkin mencerminkan akumulasi mitokondria untuk mendukung kebutuhan energi yang tinggi pada akson di bagian nervus optik ini (Morgan, 2004).

Mitokondria tidak menempati lokasi yang tetap dalam akson karena mereka dapat pindah ke daerah dimana permintaan tinggi. Selama proses perkembangan, misalnya, mitokondria pindah ke daerah di mana pertumbuhan aksonal meluas. Ketika pertumbuhan selesai, mitokondria kemudian mendistribusikan diri ke seluruh neuron. Pentingnya mitokondria untuk kelangsungan hidup sel ganglion retina ditekankan pada penyakit seperti Lebers neuropati optik atau autosomal dominan optik neuropati, dimana terjadi disfungsi mitokondria sehingga mengakibatkan kematian sel ganglion retina dan kehilangan penglihatan yang mendalam (Morgan, 2004).

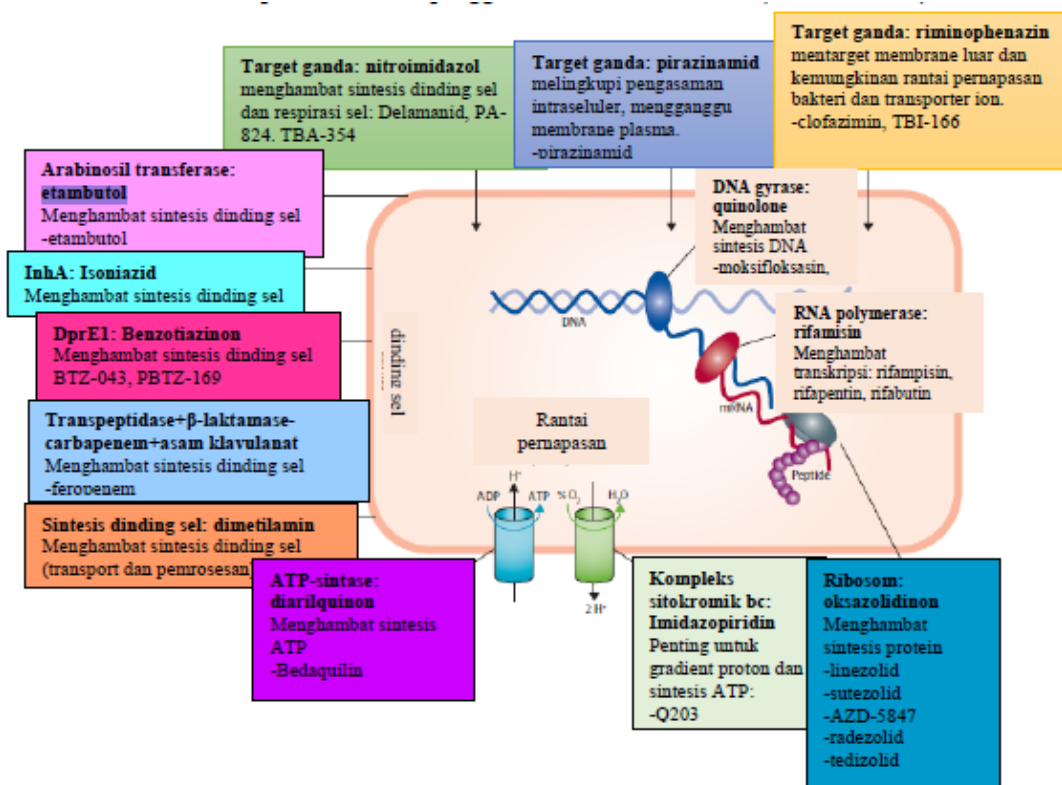
#### II. 4 ETAMBUTOL

Etambutol merupakan salah satu obat lini pertama dalam pengobatan tuberkulosis (Hassounah et al., 2016). Pada tahun 1961 Aktivitas anti TB dari EMB pertama kali dilaporkan (Heifets, 1994). Fungsi utama EMB adalah untuk mencegah munculnya resistensi terhadap obat lain di dalam terapi kombinasi (Ma, Ginsberg and Spigelman, 2006).



Gambar 4. Struktur etsmbutol . (Ma, Ginsberg and Spigelman, 2006)

Etambutol menghambat enzim menghambat arabinosil transferase yang terlibat dalam biosintesis dinding sel Y (Takayama and Kilburn, 1989). Takayama dan Kilburn (1989) menunjukkan bahwa EMB menghambat transfer arabinoglaktan ke dalam dinding sel *M. smegmatis* sehingga terjadi akumulasi asam mikolat. Interaksi EMB dengan target molekulernya sangat stereospesifik, hanya 1 dari 4 enantiomer yaitu (S,S)-etambutol yang aktif melawan *M. Tuberculosis* (Hassounah et al., 2016; Heifets, 1994; Takayama and Kilburn, 1989). Hal ini terjadi karena EMB merupakan chelating agent yang baik, dan hal ini berhubungan dengan penipisan logam Zn dari tubuh dengan penggunaan EMB dalam waktu lama memiliki efek samping gangguan penglihatan (Sadun and Wang, 2008).



Gambar 5. Ilustrasi mekanisme obat anti-TB. (Zumla et al., 2014)

Pengobatan EMB sebagai pengobatan tuberkulosis lini Pertama yang digunakan di Indonesia dapat diberikan dengan dosis harian maupun dosis intermiten (diberikan 3 kali perminggu) dengan mengacu pada dosis terapi yang telah direkomendasikan ( Surabaya, 2017; Badan POM RI, 2015).

Klasifikasi TB berdasarkan uji kepekaan obat, yaitu TB sensitif obat (TB-SO) dan TB resisten obat (TB-RO). Regimen pengobatan terdiri dari fase awal (intensif) selama 2 bulan dan fase lanjutan selama 4 bulan. Selama fase intensif yang biasanya terdiri dari 4 obat, diharapkan terjadi pengurangan jumlah kuman disertai perbaikan klinis. Pasien yang berpotensi menularkan infeksi menjadi noninfeksi dalam waktu 2 minggu. Sebagian besar pasien dengan sputum BTA positif akan menjadi negatif dalam waktu 2 bulan (Badan POM RI, 2015; Indonesia, P. D. P,2021.)

Paduan OAT kategori-1 dan kategori-2 disediakan dalam bentuk paket obat kombinasi dosis tetap (OAT-KDT). Tablet OAT KDT ini terdiri dari kombinasi 2 atau 4 jenis obat dalam satu tablet. Dosisnya disesuaikan dengan berat badan pasien. Paduan dikemas dalam satu paket untuk satu pasien ( Surabaya, 2017; Badan POM RI, 2015).

**Tabel 1 . Jenis dan dosis obat antituberculosis (Perhimpunan Dokter Paru, 2011).**

Obat	Dosis (mg/kgBB /hari)	Dosis yang dianjurkan		Dosis maks/hari (mg)	Dosis berdasarkan berat badan		
		Harian (mg/KgBB/hari)	Intermiten (mg/KgBB/kali)		<40	40-60	>60
R	8-12	10	10	600	300	450	600
H	4-6	5	10	300	300	300	300
Z	20-30	25	35	-	750	1000	1500
E	15-20	15	30	-	750	1000	1500
S*	15-18	15	15	1000	Sesuai BB	750	1000

R : Rifampisin, H : Isoniazid, Z : Pirazinamid, E : Etambutol, S : Streptomisin.

**Table 2. Dosis awal yang dianjurkan untuk infeksi mikobakteri (Vale, 1975;**

Griffith et al., 2005; Chamberlain et al., 2017).

Infeksi organisme	Dosis awal yang dianjurkan
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	15–20 mg/kg/hari.
<i>Mycobacterium avium complex – macrolide susceptible</i>	15 mg/kg ( 3 kali seminggu) (Griffith et al., 2005)
<i>Macrolide-resistant M. avium complex</i>	25 mg/kg/ hari
<i>Mycobacterium kansasii</i>	25 mg/kg/ hari

**Tabel 3. Dosis paduan OAT-KDT Kategori 1: 2HRZE / 4(HR)3 (Badan POM RI, 2015).**

Berat badan (dalam kg)	Tahap intensif tiap hari selama 56 hari RHZE (150 / 75 / 400 / 275)	Tahap lanjutan 3 kali seminggu selama 16 minggu RH (150 / 150)
30-37	2 tablet 4KDT	2 tablet 2KDT
38-54	3 tablet 4KDT	3 tablet 2KDT
55-70	4 tablet 4KDT	4 tablet 2KDT
≥ 71	5 tablet 4KDT	5 tablet 2KDT



**Gambar 6. OAT KDT Kategori 1.**

## II. 5 EPIDEMIOLOGI

Pada pasien TB prevalensi neuropati optik etambutol diperkirakan sebesar 1-2 % (Chamberlain et al., 2017). Sekitar 9,2 juta kasus baru TB setiap tahunnya menurut WHO dan 55 % diantaranya menggunakan EMB. Dengan kejadian 1-2%



neuropati optik etambutol yang diobati, statistik mungkin menunjukkan ada 100.000 kasus neuropati optik etambutol setiap tahun (Sadun and Wang, 2008).

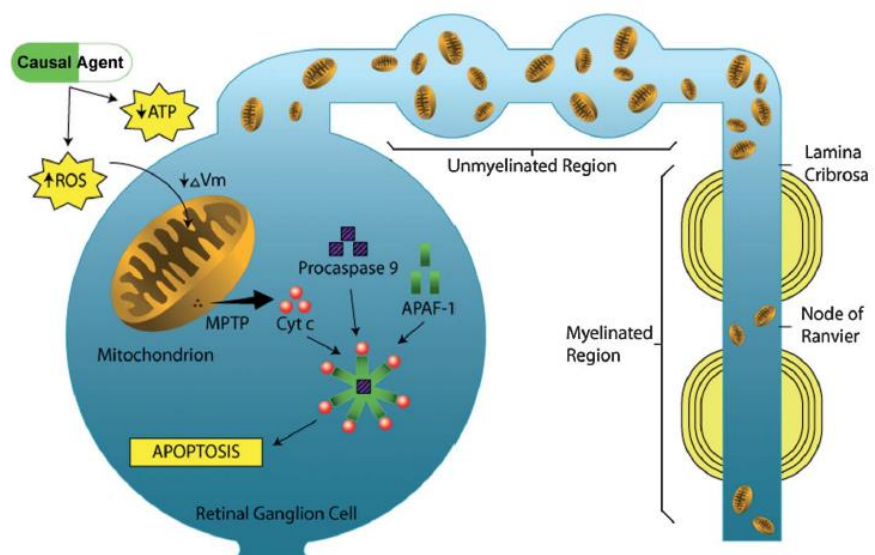
Resiko neuropati optik etambutol sangat bergantung pada dosis. Di salah satu resimen dosis antimikroba terapeutik, terdapat risiko variabel dan kadang-kadang istimewa untuk neuropati optik etambutol dan karenanya tidak ada dosis yang benar-benar “aman” untuk EMB. Selain dosis EMB, faktor risiko neuropati optik etambutol termasuk usia di atas 65 tahun dan hipertensi. Karena EMB diekskresikan oleh ginjal, penyakit ginjal juga dapat meningkatkan risiko neuropati optik pada pasien. Akhirnya, beberapa laporan kasus telah mengidentifikasi INH, pengobatan lini pertama lain untuk TB, sebagai penyebab neuropati optik yang mirip dengan neuropati optik etambutol. Oleh karena itu, pasien yang memakai EMB dalam kombinasi dengan isoniazid mungkin berisiko lebih tinggi untuk mengembangkan neuropati optik (Kass, Mandel and Cohen, 2015; Kulkarni *et al.*, 2010).

**Table 4. Prevalensi neuropati optik etambutol yang diperkirakan untuk dosis EMB** (Yang et al., 2016; Bobrowitz, 1966; Leibold, 1961; Pyle, 1966).

Dosis Etambutol (mg/kg/hari)	Estimasi prevalensi (%)
≤15	< 1
20	3
25	5–6
>35	18–33

## II. 6 PATOGENESIS

Etambutol adalah *metal chelator*, menghancurkan bakteri dengan menghambat arabinosyltransferase, enzim penting dalam sintesis dinding sel mikobakteri. Karena kesamaan antara DNA mitokondria mamalia (mtDNA) dan ribosom bakteri, EMB juga mengganggu fosforilasi oksidatif dan fungsi mitokondria dengan mengganggu kompleks I yang mengandung besi dan kompleks IV yang mengandung tembaga (Kozak et al., 1998).



**Gambar 7. Patomekanisme neuropati optik etambutol. Akumulasi spesies oksigen reaktif (ROS) menyebabkan penurunan potensial listrik melintasi membran mitokondria, yang memungkinkan untuk terbukanya pori transisi permeabilitas mitokondria (MPTP), memungkinkan kebocoran sitokrom c (Cyt c) ke dalam sitosol. Cyt c kemudian berikatan dengan apoptosis activating factor-1 (APAF-1), yang mengaktifkan procaspase-9, memicu kaskade caspase dan apoptosis. (Wang and Sadun, 2013)**

Tembaga adalah kofaktor yang dibutuhkan untuk sitokrom c oksidase, komponen penting dalam rantai transpor elektron. EMB dapat menurunkan kadar tembaga, sehingga mengganggu fosforilasi oksidatif. Mengganti tembaga

mengarah pada peningkatan ketahanan RGC dalam model *in vivo* dari neuropati optik etambutol (Yoon et al., 2000). Menariknya, defisiensi tembaga akibat malabsorpsi dari pembedahan bariatric juga telah dikaitkan dengan kehilangan penglihatan dari neuropati optik (Becker, Balcer and Galetta, 2012; Pineles et al., 2010). Penelitian lain menunjukkan bahwa seng juga mungkin berperan dalam toksisitas EMB (Yoon et al., 2000; Leopold, 1978). dan individu dengan kadar seng serum yang berkurang mungkin lebih rentan terhadap toksisitas mata EMB (Delacoux et al., 1978; De Palma et al., 1989). Sebuah studi menggunakan kultur sel menunjukkan bahwa efek chelating dari EMB dapat menghambat aktivasi lisosom, mengakibatkan akumulasi seng dalam lisosom dengan peningkatan permeabilitas membran lisosom dan kematian sel (Chung et al., 2009). Pada penelitian hewan pada saraf optik tikus, defisiensi seng telah dikaitkan dengan penghancuran mielin dan proliferasi sel glial, menunjukkan bahwa mungkin ada efek serupa pada manusia. Selain itu, penggunaan EMB yang berkepanjangan telah terbukti terkait dengan defisiensi vitamin E dan vitamin B1 yang dapat memperburuk neuropati optik (Chamberlain et al., 2017).

## **II. 7 MANIFESTASI OKULAR**

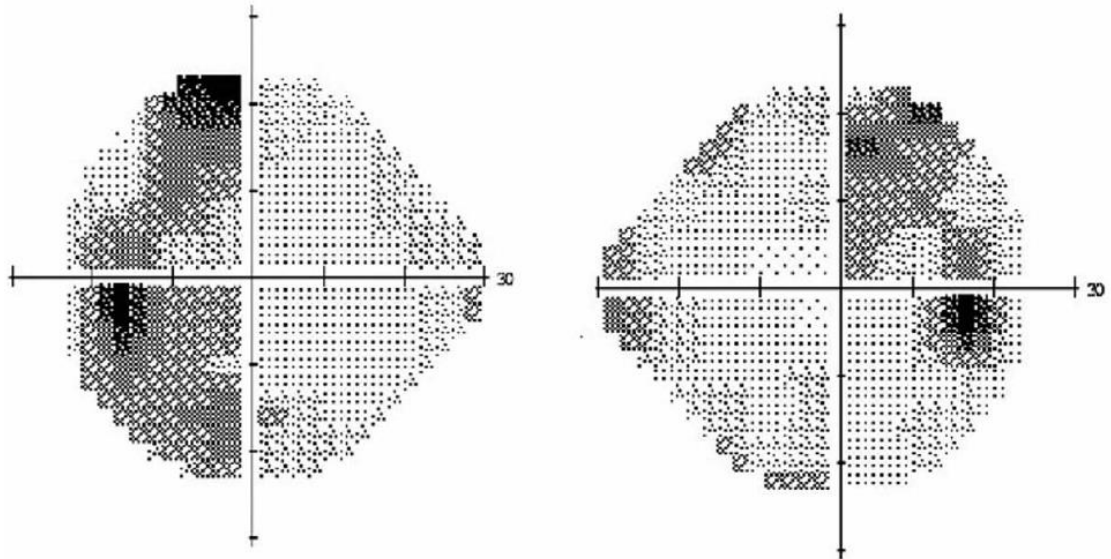
Tidak seperti neuropati optik toksik lainnya, neuropati optik etambutol dapat terjadi dalam waktu yang sangat singkat setelah dimulainya terapi EMB. Gejala dapat berkembang mulai dari 1 hingga 36 bulan setelah mulai menggunakan obat. Secara umum kebanyakan pasien mengalami gejala visual dalam waktu 9 bulan pengobatan (Lee et al., 2019; Ezer et al., 2013; Chen, Lin and Sheu, 2015) .

Mayoritas pasien (> 60%) datang dengan penglihatan keruh atau kabur, kesulitan membaca, kehilangan ketajaman penglihatan sentral bilateral, tidak nyeri, simetris, lapang pandang sentral (skotoma sentral / sekosentral) dan dischromatopsia, atau seringnya mengganti kacamata atau resep lensa kontak (Lee et al., 2019).

Kehilangan ketajaman visual dapat bervariasi dari minimal (20/25) hingga parah (tidak ada persepsi cahaya) dan keparahan kehilangan penglihatan saat onset seringkali ringan dan berbahaya. Kehilangan penglihatan warna mungkin merupakan tanda pertama neuropati optik etambutol dan biasanya melibatkan hilangnya persepsi warna merah dan hijau, tetapi hilangnya warna biru dan kuning juga mungkin terjadi (Lee et al., 2019; Ezer et al., 2013; Woung et al., 1995; Chamberlain et al., 2017).

Kehilangan penglihatan sentral adalah defek bidang visual yang paling umum, termasuk skotoma sentral atau cecocentral (bentuk intra-aksial) pada pemeriksaan lapang pandang (Lee et al., 2019; Wang and Sadun, 2013; Chen, Lin and Sheu, 2015). Namun, kemungkinan cacat visual lainnya termasuk hemianopsia bitemporal karena keterlibatan kiasma optik dan penyempitan bidang perifer (bentuk ekstra-aksial). Respon pupil mungkin pada awalnya normal tetapi kemudian paten menjadi refleks cahaya pupil yang lamban secara bilateral dengan mempertahankan respon dekat (disosiasi cahaya dekat pupil). Pemeriksaan *relative afferent pupil defect (RAPD)* mungkin tidak terlihat karena sifat neuropati optik etambutol bilateral dan simetris (Chan et al, 2006). Awalnya saraf optik normal tetapi pada akhirnya akan timbul pucat pada nervus optik. Jika atrofi optik muncul

saat permulaan, umumnya hal itu dianggap sebagai tanda prognostik yang buruk (Lee et al., 2019).



**Gambar 8 . Humphrey visual field dengan ambang foveal 26 desibel menunjukkan hemianopsia bitemporal yang mewakili toksisitas optik kiasma. (Chamberlain et al., 2017)**

## II. 8 DIAGNOSIS

Diagnosis neuropati optik etambutol ditegakan dengan pemeriksaan ketajaman visual dan lapangan pandang dan tes penglihatan warna. Funduskopi diperlukan untuk menyingkirkan etiologi lain dari kehilangan penglihatan dan untuk mendokumentasikan perkembangan atrofi optik. Adanya edema disk optik atau patologi makula akan sangat bertentangan dengan diagnosis neuropati optik etambutol (Chamberlain et al., 2017).

Pasien harus melakukan pemeriksaan mata sebelum memulai terapi EMB untuk mendokumentasikan patologi okular sebelum perawatan. Namun, tidak seperti makulopati toksik lainnya (misalnya hydroxychloroquine), tidak ada temuan pra-toksisitas pada neuropati optik etambutol untuk skrining. Namun demikian,

pasien berisiko tinggi untuk neuropati optik etambutol (misalnya, durasi lama atau dosis tinggi EMB, disfungsi ginjal) harus menjalani pemeriksaan visus setiap bulan dan semua pasien yang mengonsumsi EMB harus menjalani pemeriksaan penglihatan sentral (misalnya, ketajaman visual, Amsler grid) setiap bulan. Pasien dapat diberikan kartu Amsler grid atau bagan Snellen saku untuk digunakan di rumah untuk menguji penglihatan mereka sendiri di antara kunjungan ke pelayanan Kesehatan mata. Jika adanya gangguan penglihatan, pasien harus menemui dokter mata dan jika ada kecurigaan untuk neuropati optik etambutol, dokter yang meresepkan harus dihubungi untuk membuat keputusan apakah akan melanjutkan atau menghentikan terapi EMB (Chamberlain et al., 2017) .

Idealnya pencegahan neuropati optik etambutol melibatkan stratifikasi pasien berisiko, skrining untuk ketajaman visual setiap bulan, dan mendeteksi neuropati optik etambutol sebelum timbulnya perubahan visual yang signifikan dan tidak dapat diperbaiki serta terjadinya optik atrofi. Modalitas skrining yang berbeda telah diusulkan untuk mendeteksi neuropati optik etambutol subklinis : (Chamberlain et al., 2017).

- *Vision evoked potentials (VEP)*
- *Optical coherence tomography (OCT)*
- *Multifocal electroretinography (MfERG)*

#### ***VISUAL EVOKED POTENTIALS (VEP)***

*Visual evoked potentials* atau *visual evoked responses* adalah sinyal listrik kecil yang dihasilkan di korteks oksipital setelah stimulus visual singkat. Gelombang p100 merupakan defleksi positif yang terjadi rata-rata 100ms setelah

stimulus visual. Peningkatan latensi p100 membantu dalam diagnosis penyakit saraf optik seperti neuritis optic (Holder, 2004) .

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa VEP mungkin berguna untuk mendeteksi kerusakan saraf optik subklinis pada pasien yang memakai EMB (Chamberlain et al., 2017). Beberapa penelitian telah menemukan peningkatan latensi gelombang p100 pada pasien yang didiagnosis dengan neuropati optik etambutol (Woung et al., 1995). Pada tahun 2008, sebuah penelitian terhadap 857 pasien menunjukkan bahwa peningkatan latensi (rata-rata 127,7 ms) ditemukan pada 65,4% mata pada pasien yang didiagnosis dengan neuropati optik etambutol. Dalam studi tahun 2016 terhadap 31 pasien yang menggunakan EMB, rata-rata latensi p100 meningkat dari 101 ms menjadi 106,4 ms pada dua bulan dan 115,1 ms pada empat bulan (Kim and Park, 2016). Studi lain menemukan bahwa 34,8% pasien yang memakai EMB memiliki peningkatan latensi p100 di atas 107 ms, dibandingkan dengan rata-rata kontrol 97 ms (Srivastava et al, 1997). Penelitian juga menunjukkan peningkatan latensi pada pasien yang didiagnosis dengan neuropati optik etambutol. Sebuah studi tahun 2015 terhadap 62 pasien dengan neuropati optik etambutol, VEP dilakukan pada sembilan pasien. Lima dari sembilan pasien ditemukan memiliki peningkatan latensi gelombang p100. Sayangnya, setiap lesi di jalur visual (termasuk kesalahan refraksi, kekeruhan media, lesi retinal) selain penyakit saraf optik (termasuk neuropati optik etambutol) dapat menghasilkan VEP abnormal dan dengan demikian VEP tidak spesifik untuk neuropati optik etambutol (Chen, Lin and Sheu, 2015).

## ***OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (OCT)***

*Optical coherence tomography (OCT)* adalah alat pengukuran *retinal nerve fiber layer* (RNFL) juga telah terbukti sebagai alat yang efektif dalam mengevaluasi neuritis optik dan neuropati optik lainnya (Gharagozloo et al., 2015). Meskipun sensitivitasnya dalam mendeteksi penyakit subklinis belum setinggi VEP (Naismith et al., 2009; Grecescu, 2014). Seperti VEP, OCT merupakan alat untuk mendeteksi neuropati optik etambutol dalam beberapa penelitian kecil hingga saat ini (Chamberlain et al., 2017). Beberapa penelitian menggunakan OCT untuk mendeteksi perubahan RNFL pasien dengan kehilangan penglihatan yang signifikan secara klinis dari neuropati optik etambutol (Kim and Hwang, 2009; Zoumalan, Agarwal and Sadun, 2005).

Beberapa studi telah menunjukkan bahwa OCT mendeteksi 20-79% penurunan ketebalan lapisan serat saraf retinal pada pasien yang didiagnosis dengan neuropati optik etambutol (Zoumalan, Agarwal and Sadun, 2005), namun penelitian yang menilai penggunaan OCT dalam mendeteksi neuropati optik etambutol subklinis memiliki hasil yang bertentangan. Dua studi, mewakili 31 dan 37 pasien yang memakai EMB dan tanpa gejala neuropati optik etambutol, menemukan bahwa ketebalan RNFL meningkat secara keseluruhan atau dalam kuadran tertentu (Kim and Park, 2016; Han et al., 2015). Studi lain menemukan bahwa pada sekelompok pasien yang memakai EMB, sekitar 3% dari 104 mata mengalami penipisan RNFL temporal (Menon et al., 2009). Dalam studi terhadap 20 pasien yang memakai EMB, peneliti melaporkan bahwa rata-rata, ketebalan RNFL menurun 5  $\mu\text{m}$  selama dua bulan (Gümüş, 2015). Selain kerusakan pada RNFL,



percobaan pada model hewan telah menunjukkan toksisitas lapisan sel ganglion retina (Kinoshita et al., 2012) .

Salah satu studi dengan 37 pasien yang diobati dengan EMB memeriksa perubahan ketebalan *ganglion cell inner plexiform layer* (GCIPL) pada OCT , satu pasien yang mengalami neuropati optik etambutol dan OCT menunjukkan penipisan lapisan GCIPL sedangkan pasien tanpa neuropati optik etambutol tidak mengalami perubahan signifikan ketebalan GCIPL. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa meskipun OCT mungkin dapat mendeteksi RNFL yang signifikan dan kemungkinan perubahan ketebalan GCIPL pada pasien dengan neuropati optik etambutol klinis, ini mungkin berguna atau tidak berguna dalam skrining pasien untuk penyakit subklinis saat menggunakan terapi EMB (Han et al., 2015).

### ***MULTIFOCAL ELECTRORETINOGRAPHY (mfERG)***

*Multifocal electroretinography* (mfERG) merupakan pemeriksaan objektif dan non-invasif untuk penilaian fungsi visual. Pertama kali dideskripsikan oleh Sutter dan Tran pada tahun 1992 (Sutter and Tran, 1992). Stimulasi beberapa area retinal secara bersamaan dan merekam setiap respons secara independen, memberikan ukuran topografi aktivitas elektrofisiologi retina (Hood et al., 2012). mfERG dilakukan pada pasien dengan kehilangan penglihatan bilateral saat menggunakan terapi EMB untuk pertama kalinya oleh Lai et al pada tahun 2004 (Lai et al., 2004).

*Multifocal electroretinography* adalah tes yang sangat berguna dalam mendeteksi retinopati dan menghasilkan bentuk gelombang dengan dua defleksi

negatif (N1 dan N2) dan satu defleksi positif [P1]. Abnormalitas pada MfERG memberikan deteksi dini dalam menilai retinopati karena klorokuin dan hidroksiklorokuin tetapi relatif sedikit penelitian yang meneliti kegunaannya dalam mendeteksi neuropati optik etambutol (Dettoraki and Moschos, 2016). Behbehani dkk. juga melakukan mfERG pada pasien dengan kehilangan penglihatan terkait EMB untuk menyelidiki apakah ada toksisitas retina luar karena terapi EMB. Amplitudo P1 yang berkurang secara signifikan ditemukan pada pasien yang diobati dengan EMB, menunjukkan disfungsi retina yang diinduksi EMB pada tingkat fotoreseptor dan sel bipolar, dan itu tidak terbatas pada saraf optik sejauh amplitudo mfERG terutama di bagian tengah VF pada pasien dengan toksisitas EMB (Behbehani et al., 2005). Selanjutnya, Liu et al menunjukkan bahwa kelainan mfERG sesuai dengan cacat VF bitemporal yang berkembang pada 2 pasien di bawah EMB (Liu et al., 2008). Lai dkk. mempelajari temuan mfERG pasien asimtomatik visual yang menerima terapi EMB dan mengamati amplitudo respons N1 dan P1 normal di semua eksentrisitas cincin tetapi penundaan yang signifikan dalam waktu implisit P1 dari cincin yang lebih perifer 4-5. Temuan menunjukkan kelainan ringan pada makula perifer pasien yang menjalani terapi EMB ketika tidak ada gejala visual yang terjadi. Tidak ada korelasi yang ditemukan antara perubahan mfERG dan dosis atau durasi terapi EMB (Lai et al., 2009). Kandel dkk. mempelajari efek visual dari EMB pada 88 mata yang melakukan mfERG sebelum dan 2 bulan setelah memulai obat. Pengurangan amplitudo P1 dan peningkatan latensi P1 diamati di semua cincin 2 bulan setelah terapi dengan EMB (Kandel et al., 2012). Perubahan mfERG tampaknya dapat dibalik setelah penghentian EMB.

(Lai et al., 2009; Kardon, Morrisey and Lee, 2006). Empat seri kasus yang mewakili sembilan pasien telah menunjukkan penurunan amplitudo gelombang MfERG di daerah makula sentral dan hidung pada pasien dengan kehilangan penglihatan saat menggunakan EMB (Lai et al., 2009; Kardon, Morrisey and Lee, 2006). Dalam dua penelitian yang lebih besar dari 17 dan 44 pasien yang memakai EMB, para peneliti menemukan penurunan amplitudo P1 dan penundaan P1 latensi. Tak satu pun dari pasien dalam penelitian ini yang mengembangkan gejala visual, menunjukkan kemampuan MfERG untuk mendeteksi penyakit subklinis (Lai et al., 2009; Kandel et al., 2012).

## **II. 9 TERAPI**

Saat ini tidak ada pengobatan yang efektif untuk neuropati optik etambutol. Namun, jika terdeteksi lebih awal dan dengan penghentian EMB yang cepat, antara 30 dan 64% pasien menunjukkan beberapa perbaikan dalam gangguan penglihatan mereka selama beberapa bulan (Tsai and Lee, 1997; Kumar et al, 1993; Kumar, 1999). Pada pasien yang menunjukkan perbaikan, bagaimanapun, hanya sedikit yang akan sembuh total, dengan peningkatan rata-rata dua garis pada grafik Snellen (Lee et al., 2019; Chen, Lin and Sheu, 2015; Kumar et al, 1993).

Salah satu studi dimana dari 10 pasien dengan neuropati optik etambutol menemukan bahwa pada pasien berusia di atas 60 tahun, tingkat pemulihan hanya 20%, sedangkan 80% untuk pasien berusia kurang dari 60 tahun, menunjukkan bahwa peningkatan usia dapat menunjukkan pemulihan yang lebih buruk. Dokter mata yang mencurigai neuropati optik etambutol harus segera menghubungi dokter

atau tenaga medis yang memberikan terapi EMB untuk mendiskusikan penghentian atau pengurangan dosis EMB (Tsai and Lee, 1997).

Memahami patogenesis neuropati optik etambutol sangat penting untuk menemukan pengobatan yang efektif. Jaringan okuler memiliki kadar seng yang tinggi dan beberapa penelitian menunjukkan bahwa EMB menyebabkan kelasi seng (Chung et al., 2009 ; Yamada et al., 2016; Nazari et al., 2009) serta tembaga. Selain itu, penelitian lain menunjukkan nutrisi lain yang dapat memprediksi perkembangan neuropati optik etambutol. Satu studi dari 50 pasien menemukan bahwa penurunan kadar vitamin E dan vitamin B dikaitkan dengan pengembangan neuropati optik etambutol (Rasool et al., 2015), dan serangkaian studi melaporkan pasien yang mengalami pemulihan visual setelah pemberian cobalamin. Diperkirakan bahwa neuropati optik etambutol mungkin juga terjadi karena kekurangan nutrisi ini, terutama seng dan tembaga, karena defisiensi seng telah ditemukan terkait dengan penghancuran mielin dan proliferasi sel glial di saraf optik tikus (Gong and Amemiya, 2001). Selain itu, pasien dengan kadar seng plasma rendah telah ditemukan memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk mengembangkan neuropati optik etambutol (De Palma et al., 1989). Suplementasi dengan seng dan tembaga untuk pasien yang memakai EMB telah diusulkan sebagai metode untuk mengurangi kemungkinan neuropati optik etambutol. Yang penting, suplementasi in vitro tersebut tidak menurunkan kemanjuran EMB dalam melawan mikobakteri (Kozak et al., 1998) dan tidak mengubah tingkat pembersihan tuberkulosis paru dalam uji coba terkontrol secara acak pada pasien yang menggunakan mikronutrien dengan EMB (Lodha et al., 2014).

## II. 10 DIAGNOSIS BANDING

Selain EMB, beberapa obat termasuk INH dapat menyebabkan neuropati optik toksik. Gambaran klinis neuropati optik toksik dari sumber mana pun ditandai dengan gejala serupa kehilangan penglihatan sentral, diskromatopsia, perjalanan progresif tanpa rasa sakit, bilateral, dan simetris, pupil lesu dengan cahaya dekat disosiasi, dengan atau tanpa defek pupil aferen relatif, pucat pada nervus optik, dan skotoma sentral / cecocentral pada pemeriksaan lapang pandang. Perhatian utama pada pasien TB yang diobati dapat kehilangan penglihatan progresif meskipun penghentian EMB untuk neuropati optik etambutol yang dianggap dapat mewakili neuropati optik lain termasuk neuropati optik toksik dari INH (Sharma and Sharma, 2011).

**Tabel 5 . Penyebab neuropati optik toksik (Sharma and Sharma, 2011).**

<b>Kelas</b>	<b>Agent</b>
Alkohol	Metanol, etilen glikol
Antibiotik	Kloramfenikol, sulfonamida, linezolid
Antimalaria	Chloroquine, quinine
Obat antituberkular	Isoniazid, etambutol, streptomisin
Antiarrhythmics	Digoxin, amiodarone
Antineoplastik	Vincristine, metotreksat
Logam berat	Timbal, merkuri, talium
Lainnya	Karbon monoksida, tembakau

## II. 11 PROGNOSIS

Kebanyakan pasien yang menghentikan pengobatan EMB setelah adanya penurunan fungsi penglihatan tanpa atrofi optik akan terjadi pemulihan penglihatan mereka selama beberapa minggu sampai beberapa bulan (Koul, 2015). OCT dapat mengukur RNFL dan dapat memberikan informasi prognostik mengenai pemulihan visual namun korelasi fungsi-struktur antara prognosis neuropati optik etambutol dan OCT agak bervariasi. Sekitar 30-64% pasien akan meningkatkan fungsi penglihatan jika neuropati optik etambutol terdeteksi lebih awal dan EMB segera dihentikan. Rata-rata pasien dengan pemulihan penglihatan akan meningkatkan dua garis pada grafik Snellen (Chamberlain et al., 2017). Meskipun sebagian besar pasien akan mengalami beberapa perbaikan visual, beberapa pasien mungkin tidak dapat memulihkan penglihatan mereka atau akan terus mengalami kehilangan penglihatan bahkan setelah menghentikan pengobatan (Pineles et al., 2010). Selain itu, sementara nervus optik yang pucat terjadi kemudian dalam perjalanan neuropati optik etambutol, adanya atrofi saraf optik pada awal gejala penurunan penglihatan dikaitkan dengan prognosis yang buruk (Chamberlain et al., 2017).

Pemeriksaan mata dasar direkomendasikan sebelum memulai pengobatan EMB untuk mendokumentasikan patologi mata yang sudah ada sebelumnya dan pemeriksaan lapangan pandang. Pasien EMB harus dikelompokkan risiko dengan pasien risiko tinggi misalnya, dosis tinggi (> 15 mg / kg), durasi lama, komorbiditas mata lainnya, kekurangan vitamin, atau gagal ginjal, dievaluasi setiap bulan. neuropati optik etambutol dapat terjadi dalam beberapa minggu hingga bulan setelah memulai pengobatan EMB, dengan demikian kewaspadaan tinggi dan

kecurigaan klinis diperlukan. Semua pasien asimtomatik yang menggunakan EMB harus menjalani beberapa jenis pemeriksaan seperti ketajaman visual, tes penglihatan warna, lapangan pandang setiap bulan tetapi tes skrining ini tidak selalu memerlukan kunjungan oftalmologi formal setiap kali. Pasien yang menggunakan EMB harus diberi konseling tentang risiko neuropati optik etambutol. Keluhan kehilangan penglihatan pada pasien EMB harus ditanggapi dengan serius dan pasien bergejala harus menjalani pemeriksaan oftalmologi lengkap. Meskipun tidak ada protokol skrining pra-toksitas atau pengujian yang telah divalidasi untuk pasien dengan pengobatan EMB, ketajaman visual, pengujian lapangan pandang, pemeriksaan fundus, dan OCT RNFL, serta kemungkinan pengujian elektrofisiologi (misalnya, VEP, MERG) harus dipertimbangkan pada pasien yang diduga mengalami neuropati optik etambutol. Penghentian EMB segera pada pasien neuropati optik etambutol sangat penting untuk mencegah kehilangan penglihatan permanen dan atrofi optik yang tidak dapat disembuhkan. Suplementasi vitamin dan mineral masih belum terbukti dalam neuropati optik etambutol tetapi juga dapat dipertimbangkan dan prognosis visual sementara secara umum baik bervariasi dan sebagian tergantung pada keberadaan dan keparahan atrofi optik (Chamberlain et al., 2017).

## **II. 12 OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY**

*Optical coherence tomography* (OCT) merupakan alat diagnostik dengan teknik pencitraan yang dapat menguraikan jaringan lapis demi lapis tanpa efek samping yang merugikan. *Optical* berasal dari bahasa Yunani yang berarti

penglihatan. *Coherence* berarti dua gelombang yang memiliki panjang dan fase yang sama sedangkan *tomography* berarti bagian (Agustiawan, 2011).

*Optical coherence tomography* saat ini sudah sangat berkembang, mulai dari *Time Domain* (TD) OCT dan yang terakhir adalah *Spectral Domain* (SD) OCT. SD-OCT ini memiliki kelebihan kualitas scan yang lebih baik dan variasi hasil scan yang lebih kurang dibanding dengan TD-OCT (Akman et al, 2018).

*Spectral Domain* (SD) OCT adalah salah satu teknik OCT yang menggunakan transformasi domain Fourier. Metode ini disebut juga domain frekuensi terkode spasial OCT. Leitgeb et al (2007) menggambarkan adaptasi pengukuran spektroskopi Fourier domain-OCT ke OCT pada tahun 2000. SD-OCT tidak memerlukan cermin referensi bergerak seperti TD-OCT. Ini meningkatkan kecepatan pemindaian secara eksponensial. Sistem SD-OCT yang tersedia secara komersial memiliki kecepatan pemindaian 18.000–70.000 A pemindaian perdetik menjadikannya 200-400 kali lebih cepat daripada sistem TD-OCT (Akman et al, 2018).

Dalam teknik domain spektral, sumber cahaya adalah sumber cahaya memiliki bandwidth lebar. Selain itu, tidak seperti TD-OCT yang menggunakan interferometer dengan lengan referensi pemindaian menggunakan cermin referensi yang bergerak secara mekanis untuk mendeteksi waktu tunda gema, SD-OCT menggunakan cermin tetap dan spektrometer dan CCD linier untuk menganalisis gangguan antara balok sampel dan referensi balok menggunakan transformasi Fourier (Akman et al, 2018).



Prinsip kerja OCT yaitu menggunakan suatu sumber cahaya dengan panjang gelombang 800-1400 nm yang berdasarkan pada teori *Michelson interferometer* untuk menghasilkan pengukuran dan gambaran resolusi tinggi. Suatu sinar optik dari laser atau sumber cahaya yang memancarkan cahaya koherensi pendek diarahkan tepat pada suatu cermin refleksi (*optical beam splitter*). Cermin refleksi ini membagi cahaya menjadi dua sorotan: satu sorotan cahaya ditransmisikan langsung di mata pasien dan sorotan cahaya lainnya dipantulkan ke *reference mirror* (Wu et al., 2010).

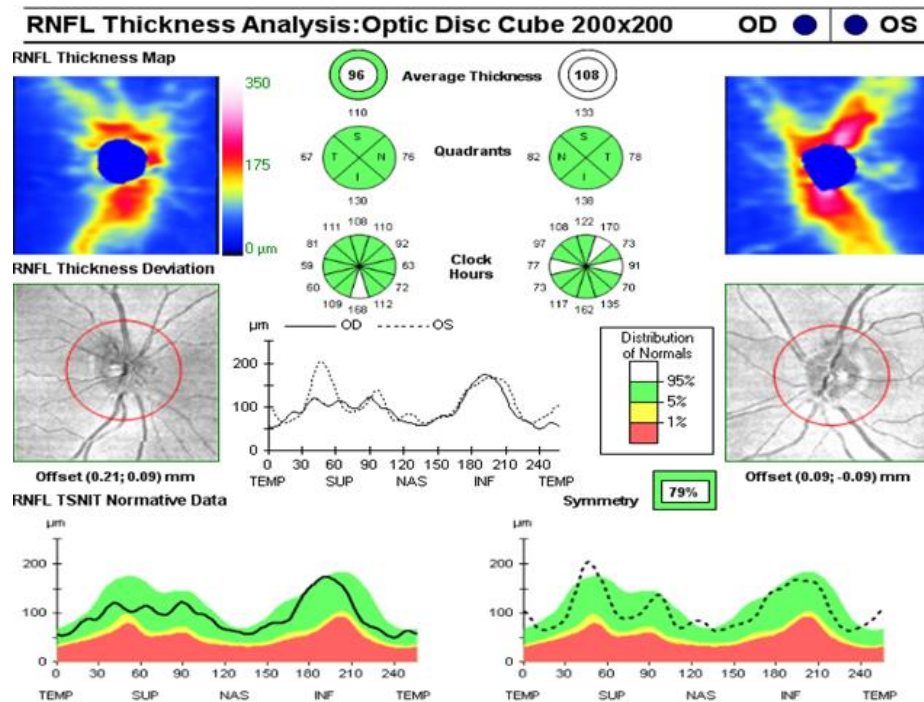
Cahaya yang ditransmisikan ke dalam mata pasien dan menembus jaringan akan dipantulkan kembali dari struktur-struktur intraokuler pada jarak yang berbeda. Cahaya yang dipantulkan dari mata pasien ini terdiri dari sejumlah echo yang memberikan informasi tentang jarak dan ketebalan dari struktur-struktur intraokuler yang berbeda. Cahaya kedua dipantulkan dari suatu *reference mirror*. Sorotan cahaya optik *retro-reflected* ini berjalan kembali ke cermin refleksi (*optical beam splitter*) dimana akan bergabung dengan cahaya yang dipantulkan dari mata pasien (Wu et al., 2010).

Jarak antara cermin refleksi (*optical beam splitter*) dan *reference mirror* bervariasi secara berkesinambungan. Ketika jarak antara sumber cahaya dan jaringan sama dengan jarak antara sumber cahaya dan *reference mirror*, cahaya yang dipantulkan dari jaringan dan *reference mirror* saling berinteraksi membentuk suatu pola interferensi. Pola interferensi ini akan dideteksi dan diproses menjadi sinyal yang beranalog seperti pada ultrasonografi scan A akan tetapi menggunakan cahaya sebagai sumbernya, bukan suara. Suatu gambaran dua dimensi terbentuk

saat sumber cahaya bergerak di sepanjang jaringan. Gambaran ini dalam bentuk suatu rangkaian gambaran A-scan yang ditumpuk dan disejajarkan, membentuk suatu gambaran jaringan dua dimensi yang *cross-sectional* yang menyerupai gambaran histologi. Oleh karena itu metode ini disebut sebagai suatu bentuk *in vivo histology* (Wu et al., 2010).

*Optical coherence tomography* dapat menilai ukuran ketebalan lapisan retina secara akurat, termasuk lapisan retinal nerve fiber layer. Lapisan retinal nerve fiber layer terdiri dari akson dari sel ganglion retina yang tidak bermielin, yang akan berkumpul membentuk nervus optik dan jaras visual bagian anterior (Galletta et al., 2011). Superficial nerve fiber layer merupakan bagian superficial dari nervus optik bagian anterior yang merupakan satu kesatuan dengan retinal nerve fiber layer. Akson dari nerve fiber layer dapat terlihat dengan jelas menggunakan cahaya red-free. Nerve fiber layer yang berjalan dari neuroretinal rim ke retina peripapil terlihat seperti garisan yang terbentuk dari kumpulan akson (Kolar et al., 2013).

Retinal nerve fiber layer merupakan struktur yang sangat sensitif, beberapa kondisi dapat menginduksi apoptosis natural pada RNFL, contohnya seperti peningkatan tekanan bola mata, perubahan tekanan bola mata yang fluktuatif, inflamasi, gangguan vaskular pada retina dan juga hipoksia. Pardianto et al melakukan pemeriksaan lapisan retinal nerve fiber layer pada pasien yang telah dilakukan phacoemulsifikasi (Pardianto et al., 2013).



Gambar 9. Hasil Pemeriksaan Analisis Ketebalan Serabut Saraf Retina dengan Menggunakan Cirrus HD-OCT RNFL.(Brancato, 2004)

Pada subyek normal, ketebalan RNFL lebih tinggi pada superior dan inferior dibandingkan bagian nasal dan temporal. Software dari OCT secara otomatis akan membandingkan hasil dari setiap kuadran dengan database normal, untuk menentukan penipisan yang terjadi secara keseluruhan, dan juga defek lokal yang mungkin terjadi. Ketebalan RNFL peripapil meningkat pada pasien dengan edema papil dan menurun pada pasien dengan atrofi papil. Ketebalan RNFL dapat juga diulangi seiring dengan waktu pada pasien yang sama untuk mendokumentasikan perubahan serta progresifitas penyakit (Lamirel C, 2010).

Kematian retinal ganglion sel merupakan penjelasan utama terjadinya penyakit pada nervus optik, termasuk glaukomatous optik neuropathy, anterior iskemia optik neuropati, neuritis optik dan kompresif optik neuropati. Pada

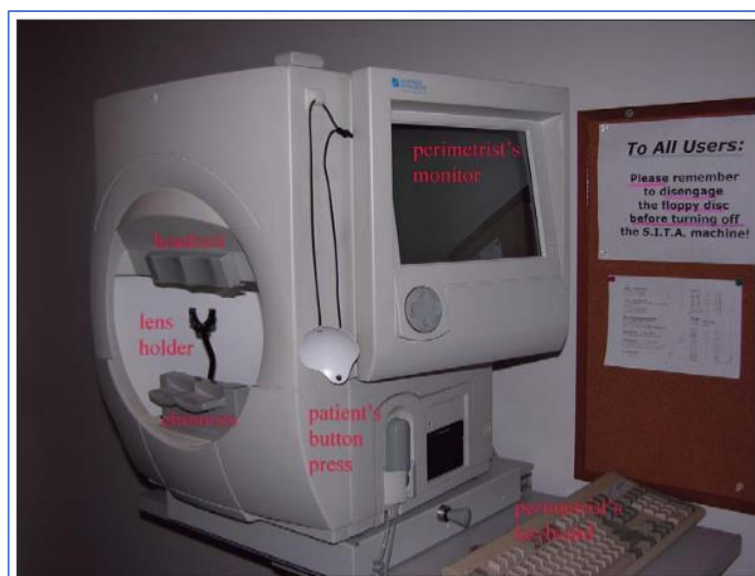
kebanyakan penyakit yang mempengaruhi akson retinal ganglion sel (contohnya glaukoma dan iskemia arteritik) penurunan visus bersifat permanen, membuktikan bahwa kerusakan retinal ganglion sel bersifat ireversibel. Pada kasus lain (seperti kompresif optik neuropati kronis, neuritis optik akut, atau papilledema) penurunan visus dapat bersifat reversibel jika kerusakan akson dapat diperbaiki, karena pada dasarnya retinal ganglion sel belum mati. Terdapat suatu kurun waktu dimana terjadi gangguan elektrofisiologis pada sel ganglion dan gangguan lapang pandangan yang terjadi sebelum kematian sel (Goldberg 2011) .

## **II. 13 HUMPHREY VISUAL FIELD**

*Humphrey visual field* adalah perangkat perimetri otomatis standar yang saat ini digunakan di seluruh dunia, digunakan untuk mendeteksi dan memantau pasien dengan dugaan kerusakan lapang pandangan yang dicurigai. Selama bertahun-tahun, metode standar untuk melakukan pengukuran disfungsi visual pada kerusakan glaukoma dilakukan dengan menilai lapang pandangan menggunakan perimetri klinis, yang mengukur sensitivitas diferensial cahaya, atau kemampuan subjek untuk membedakan stimulus dari sebuah latar belakang yang sama (Gaukon et al, 2019; Louis et al, 2019).

Perimetri Humphrey dengan hasil pemeriksaan yang begitu lengkap dan akurat akan dapat:(Barton dan Benatar, 2003; Louis et al, 2019)

- Menentukan adanya kelainan lapang pandangan
- Menentukan derajat kelainan lapang pandangan
- Melihat adanya defek karena penyakit glaukoma yang masih ringan ( *Early glaucomatous defect* ) dan progresifitasnya



Gambar 10. Humphrey Visual Field Analyzer II- I series (Barton dan Sexton, 2008).

Walau dengan segala keuntungan tersebut diatas, perimetri otomatis ini juga memberikan kerugian karena perlu pembelajaran serta berbagai macam data yang diperlukan dan interpretasinya yang sangat sulit (Barton dan Benatar, 2003).

Satu prinsip kerja yang paling utama yang membedakan perimeter kinetik dengan perimeter statik, yaitu perlakuan dari stimulusnya. Stimulus atau target dari perimeter Humphrey tidak akan bergerak tetapi tetap / statik hanya akan bercahaya selama 200 ms pada beberapa lokasi yang berbeda-beda dalam bentuk sebaran /grid (Barton dan Benatar, 2003).

Stimulus ini akan menentukan threshold dari titik-titik pada pola sebaran. Stimulus ini sudah ditentukan ukuran besar stimulus biasanya ukuran III atau V tetapi intensitas cahayanya akan berubah-ubah. Stimulus ini akan memberikan pencahayaan dimulai pada satu titik tertentu yang selanjutnya akan berpindah ke

daerah yang terdekat sampai pada daerah yang terjauh dari titik awal seperti anak tangga, sampai seluruh lapang pandangan terpenuhi ( Barton dan Sexton, 2008 ).

Pola sebaran pada lapang pandangan ini tidak ada hubungan interpolisasi, yang berarti bahwa daerah antara dua titik tidak akan mendapatkan cahaya sehingga skotoma yang sangat kecil yang berada pada 2 titik tidak akan terdeteksi, jika jarak antara titik terlalu jauh (Barton dan Benatar, 2003).

Semakin banyak titik yang diperiksa maka semakin lama waktu pemeriksaan. Biasanya pemeriksaan hanya melihat 50-120 titik, dimana yang tersering adalah 76 titik dengan jarak  $6^\circ$  dengan luas lapang pandangan  $30^\circ$  ( 30-1 atau 30-2 ) (Barton dan Benatar, 2003).

Prinsip kerja yang lain dari perimeter otomatis ini adalah bahwa data hasil pemeriksaannya akan dikalkulasikan secara statistik dengan data karakteristik normal lapang pandangan pada umur yang sama dan abnormal yang telah dimiliki oleh perimeter ini. Dengan perimeter ini juga akan mengukur berapa besar deviasi/ perbedaan gambaran lapang pandangan pasien dengan gambaran normal pada umur yang sama, sehingga sangat perlu pengambilan data umur dan riwayat kelainan lainnya (Barton dan Benatar, 2003).

Hal-hal yang sangat perlu diperhatikan dalam menilai suatu lembar pemeriksaan perimeter Humphrey dapat dibagi menjadi 8 zona, yaitu:

## **1. Reproducibility**

Data pasien dan parameter tes pada bagian atas print out hasil pemeriksaan (Barton dan Benatar, 2003).

## **2. Reliability indices**

Bagian ini menunjukkan indeks reliabilitas hasil pemeriksaan dan durasi tes yang dilakukan. Ada beberapa parameter untuk menilai apakah pasien telah cukup baik dalam kerjasama serta dalam merespon setiap instruksi yang kita berikan, yaitu :

### **a. Fixation Loss**

Angka ini akan menunjukkan seberapa besar kemampuan pasien dalam mempertahankan fiksasi matanya. Secara kuantitatif akan terukur misalnya pada daerah blind spot dengan angka seperti 0/10 atau 2/10 yang berarti tidak ada atau ada 2 fiksasi yang salah dari 10 titik yang berada di daerah blind spot. Jika terdapat 20 % fiksasi yang salah maka komputer akan memberikan tanda XX disamping angka fixation loss (Shuba dan Young, 2008).

### **b. False Positive**

Hal ini terjadi jika pasien terlebih dahulu menekan tombol dimana sebenarnya stimulus belum diberikan (pasien terlalu bersemangat / "trigger happy") (Barton dan Benatar, 2003).

### **c. False Negative**

Biasanya komputer akan memberikan stimulus 9 dB lebih terang dari pada stimulus yang pertama, tapi jika stimulus tidak terlihat oleh pasien maka ada terjadi keadaan tertentu misalnya kelelahan dari pasien. Jika terdapat 30% false negative maka komputer akan menganggap suatu kesalahan (Barton dan Benatar, 2003).

**d. Short-Term Fluktuation**

Fluktuasi ini diukur dengan cara memberikan stimulus dua kali pada titik yang sama, sehingga terlihat perbedaan threshold pada 2 titik tersebut (Shuba dan Young, 2008) .

**e. Total Questions**

Angka ini menunjukkan indikator lamanya waktu yang diperlukan selama pemeriksaan (Shuba dan Young, 2008).

**3. Gray Scale**

Cara yang tercepat untuk menilai hasil pemeriksaan, biasanya langsung melihat di gambaran Grayscalenya tetapi hal ini hanya memberikan secara kasar dari besarnya penurunan sensitivitas retina secara menyeluruh / general depression, tanpa melihat ada tidaknya local depression/ scotoma. Akan tetapi bagaimanapun, secara umum diagnosis tidak ditegakkan hanya dengan melihat grey scale ini. Khurana. Gambaran pemetaan dalam bentuk warna, dimana semakin hitam maka semakin rendah sensitivitasnya, yang dinyatakan dalam



bentuk Graytone symbol dan dapat dikonversikan ke dB dan asb ( Salmon dan Kanski, 2004; Sood dan Kumar, 2009).

#### **4. Total Deviation Plots**

Memberikan gambaran seberapa besar perbedaan pada titik-titik lapang pandangan orang tersebut dibandingkan dengan gambaran normal lapang pandangan pada orang dengan umur yang sama. Semakin hitam (P semakin kecil) maka semakin besar perbedaan kekurangannya yang berarti semakin kecil kemungkinan sama dengan orang normal, yang berarti semakin jelek (Barton dan Benatar, 2003).

#### **5. Pattern Deviation Plot**

*Pattern Deviasi* ini akan melihat adanya lokal defek atau skotoma setelah menghilangkan atau mengurangi nilai *generalised depression* dari Total Deviasi. *Pattern Deviasi* ini sangat mempunyai arti yang penting dalam pemeriksaan. Dijabarkan dalam bentuk angka-angka, dan dimana semakin hitam maka semakin banyak deviasi lokal (Barton dan Benatar, 2003).

#### **6. Global Indices**

Ada 4 parameter yaitu: (Barton dan Benatar, 2003; Salmon dan Kanski, 2004).

##### **a. Mean Deviasi (MD)**

Mean deviasi mengindikasikan deviasi lapang pandangan pasien dibandingkan dengan hasil rata-rata nilai normal dari individu

dengan kelompok usia yang sama. Secara simpel mengartikan berapa rata-rata angka yang terdapat dalam Total Deviasi.

Jika terdapat peningkatan nilai MD, menandakan adanya depresi yang menyeluruh, misalnya karena katarak, refractive error. Jika MD = -5,18 dB dengan  $P < 2\%$ , berarti kurang dari 2% dari populasi normal umur sama memperlihatkan nilai MD yang lebih besar dari nilai yang ditemukan tes ini.

**b. *Pattern Standar Deviation (PSD)***

Mengartikan berapa rata-rata angka yang terdapat dalam Pattern Deviasi. Seperti halnya pengukuran MD tetapi mengukur berapa besar deviasi yang disebabkan oleh kelainan secara lokal dalam area lapang pandangan setelah menghilangkan nilai MD.

**c. *Short-Term Fluctuation (SF)***

Mengukur konsistensi respon dari pasien selama pemeriksaan melalui pengukuran secara dua kali pada 10 titik yang berbeda. Jika angka rata-rata dengan 2 kali pengukuran  $< 2\text{dB}$  menandakan konsistensi dari pasien. Jika angka SF tinggi biasa diikuti oleh nilai *False Negative* yang tinggi pula. Tetapi jika nilai SF tinggi tapi nilai *False Negative* normal, mengindikasikan adanya defek yang halus atau kecil.

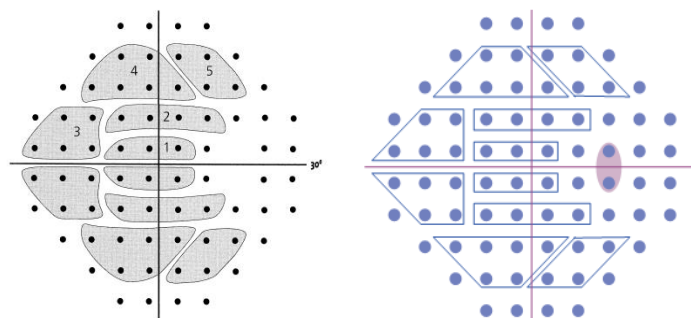
**d. *Corrected Pattern Standar Deviation (CPSD)***

Besarnya angka pada *Pattern Deviasi* kadang disebabkan oleh karena tingginya angka SF, dan CPSD dijadikan sebagai indikator penilaian dari kebenaran nilai *Pattern Deviasi*.

## 7. Glaucoma Hemifield Test (GHT)

*Glaucoma Hemifield Test* didasarkan atas pemikiran bahwa penyakit glaukoma dapat menyebabkan kehilangan lapang pandangan asimetris dan bukan hanya pengurangan lapang pandangan secara difus, sehingga dengan GHT ini akan membandingkan gambaran lapang pandangan superior dengan inferior. GHT akan mengevaluasi 5 titik di daerah superior lapang pandangan kemudian akan dibandingkan seperti layaknya cermin dengan 5 titik di daerah inferior lapang pandangan (Levin et al, 2011; Barton dan Benatar, 2003; Sood dan Kumar 2009).

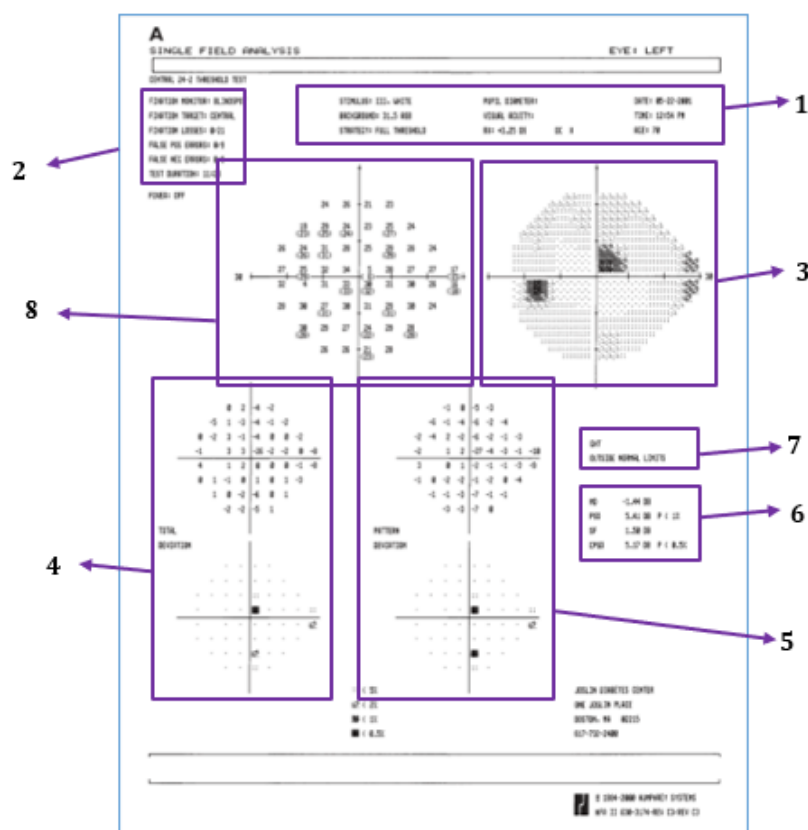
Penilaiannya terdiri dari: GHT *within normal limit*, *outside normal limit* dan *border line normal limit*. Selain ketiga kriteria tersebut ada dua kriteria lain yang juga dijadikan penilaian lain dalam GHT, yaitu : *general reduction in sensitivity* dan *abnormally high sensitivity* (Barton dan Benatar, 2003).



Gambar 11. *Glaucoma Hemifield Test* pada beberapa tempat berbeda (Levin et al, 2011).

## 8. Actual Treshold Value atau data numerik

Data ini menunjukkan berapa besar sensitivitas retina dalam menangkap stimulus yang diukur dengan dB. Angka yang besar menandakan sensitivitas retina lebih besar dimana dengan intensitas cahaya yang redup (dB besar) sudah dapat ditangkap oleh sel fotoreseptor retina. Jika terdapat 2 angka pada satu titik berarti dilakukan 2 kali pemeriksaan pada titik tersebut (Barton dan Benatar, 2003).



**Gambar 12. Hasil pemeriksaan perimetri Humphrey 24-2.** (Kahook et al, 2007)  
(1). Data pasien dan parameter pemeriksaan, (2). Reliability indices, (3). Gray scale, (4). Total deviasi, (5). Pattern deviasi, (6). Global indices, (7). Glaucoma Hemifield Test (GHT), (8). Actual threshold values

Gambaran lapangan pandang dari pemeriksaan perimetri menjadi parameter fungsi dari retina sekaligus fungsi dari nervus optik sebagai serabut saraf aferen dari saraf penglihatan. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa, setiap lokasi di retina berkorespondensi dengan titik tertentu di lapang pandangan, misalnya bagian inferior retina merupakan bagian dari superior lapang pandangan kita (Johnson dan Wall, 2003 ).

Terdapat beberapa pola kerusakan lapang pandangan yang dapat dijadikan petunjuk dalam menginterpretasi hasil uji lapang pandangan, antara lain: (Johnson dan Wall, 2003 )

- a. Gangguan sensitivitas lapang pandangan luas (*widespread*).

Pola ini bisa didapatkan pada beberapa kondisi mulai kelainan media refrakta, kerusakan pada daerah lintas penglihatan tertentu, hingga gangguan atensi dan kognitif. Oleh karena itu, dianggap sebagai tanda klinis yang kurang spesifik

- b. *Ring scotomas*.

Defek ini (baik total maupun parsial), tipikal untuk mengidentifikasi retinitis pigmentosa atau jenis degenerasi retina lainnya.

- c. *Central scotomas*

Secara umum, tipe defek ini di hubungkan dengan kelainan regio makula, meskipun neuropati optik juga dapat menyebabkan *central scotoma*.

- d. Defek yang mengenai meridian horizontal bagian nasal.

Secara umum, tipe defek ini di hubungkan dengan bundel serabut saraf sel ganglion retina, dan indikatif untuk glaukoma dan optik neuropati lainnya.

Akan tetapi, kompresi pembuluh darah retina (*Branch artery occlusion*) dapat pula menyebabkan defek lapang pandangan serupa.

e. Scotoma arkuata.

Tipe ini juga tipikal untuk kerusakan di bundel serabut saraf sel ganglion retina (glaukoma atau optik neuropati lainnya), atau gangguan pembuluh darah retina.

f. *Nasal steps*.

Defek ini paling sering didapatkan pada glaukoma dan optik neuropati lainnya.

g. Cecocentral scotoma.

Pola ini berhubungan dengan proses patologis yang terjadi di daerah serabut saraf *papillomacular bundle*, yang melayani daerah antara blind spot dan titik fiksasi. biasanya, defisit tersebut disebabkan oleh adanya optik neuropati, namun dapat pula disebabkan oleh penyakit retina, utamanya yang berupa edema (CSCR)

h. Defek bitemporal.

Hampir keseluruhan kasus yang mengenai meridian vertical mengindikasikan gangguan lintas pengelihatian di daerah kiasma.

i. Defek lapang pandangan homonym

Kerusakan lintas pengelihatian yang berada di sisi yang sama mengindikasikan defisit yang terjadi setelah kiasma optikum. Defek lapang pandangan homonym hemianopia total (keseluruhan sisi kanan atau kiri

penglihatan menghilang) selalu disebabkan oleh kelainan setelah kiasma, namun ditemukan juga pada beberapa defek di radiasio optik.

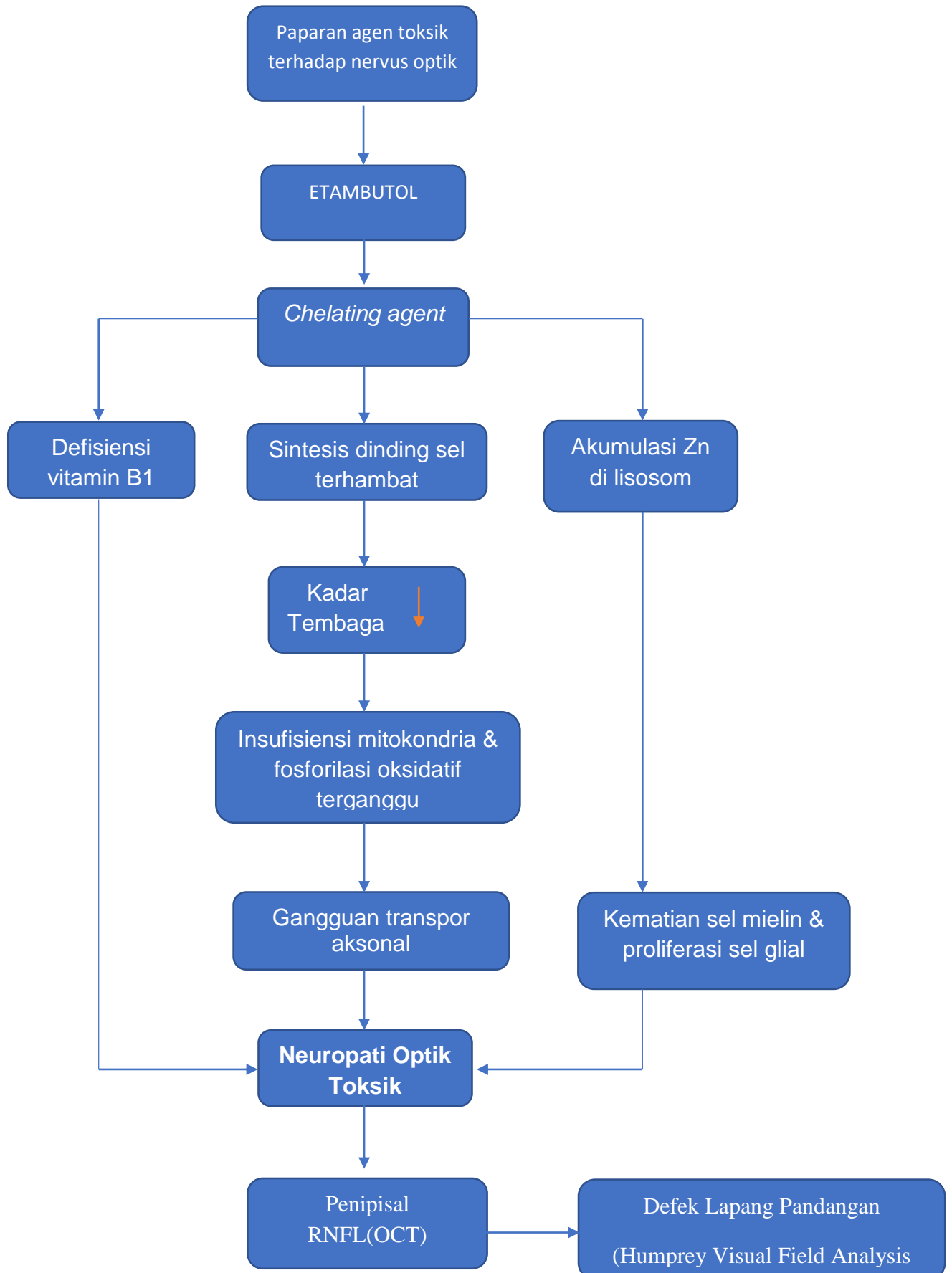
j. Defek *pie in the sky*

Suatu defisit lapang pandangan homonym yang timbul seperti potongan kue pie di lapang pandangan superior kedua mata berhubungan dengan lesi di lobus temporal.

k. Defek *pie in the floor*

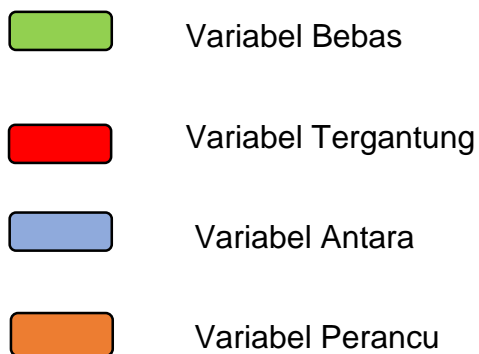
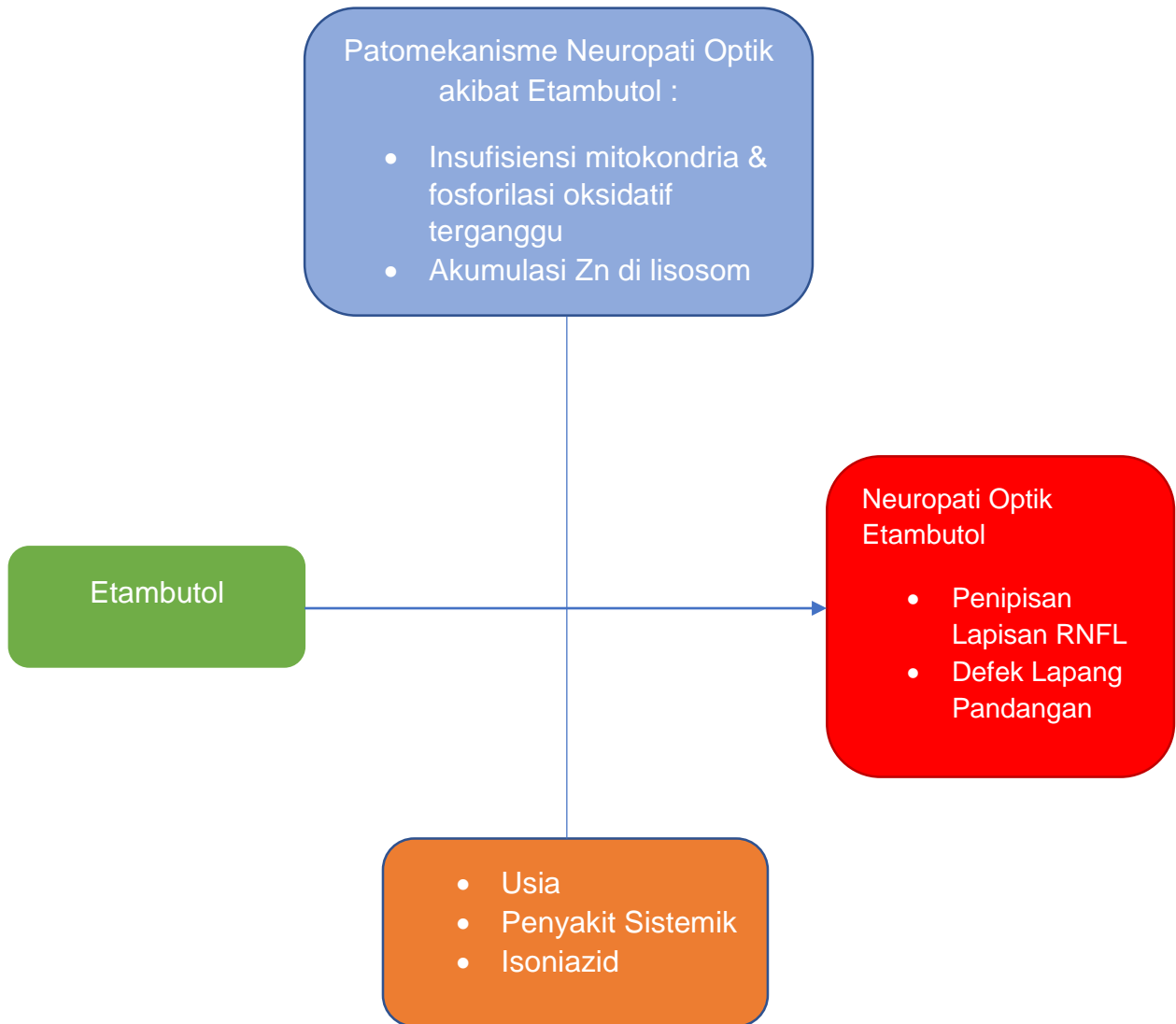
Suatu defisit lapang pandangan homonym yang timbul seperti potongan kue pie di lapang pandangan inferior kedua mata berhubungan dengan lesi di lobus parietal.

## II. 14 KERANGKA TEORI





## II. 15 KERANGKA KONSEP



## **II. 16 HIPOTESIS**

- Terdapat perubahan bermakna ketebalan RNFL pada pasien sebelum dan setelah konsumsi EMB. ( Hipotesis alternatif 1 )
- Terdapat perubahan bermakna defek lapang pandangan pada pasien sebelum dan setelah konsumsi EMB. ( Hipotesis alternatif 2 )
- Terdapat korelasi antara perubahan ketebalan RNFL dengan perubahan fungsi penglihatan pasien yang mengkonsumsi EMB.  
( Hipotesis alternatif 3 )