

**DATA NORMATIF UNTUK LATENSI DAN AMPLITUDO GELOMBANG
VISUAL EVOKED POTENTIAL PADA ORANG DEWASA DI RUMAH
SAKIT PERGURUAN TINGGI NEGERI UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

*NORMATIVE DATA FOR LATENCIES AND AMPLITUDES OF VISUAL
EVOKED POTENTIAL IN ADULTS AT HASANUDDIN UNIVERSITY
HOSPITAL MAKASSAR*

DEWI NUGRAHWATI PUTRI



**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**DATA NORMATIF UNTUK LATENSI DAN AMPLITUDO GELOMBANG
VISUAL EVOKED POTENTIAL PADA ORANG DEWASA DI RUMAH
SAKIT PERGURUAN TINGGI NEGERI UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

Tesis

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

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

DEWI NUGRAHWATI PUTRI

C025 171 004

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**DATA NORMATIF UNTUK LATENSI DAN AMPLITUDO GELOMBANG
VISUAL EVOKED POTENTIAL PADA ORANG DEWASA DI RUMAH SAKIT
PERGURUAN TINGGI NEGERI UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

Dewi Nugrahwati Putri

Nomor Pokok : C025 171 004

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 12 Oktober 2022

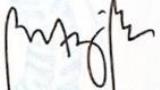
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Dr. dr. Yunita, SpM(K), M.Kes
NIP.198106142014122003


Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K)
NIP.197003272002122002

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,


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


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



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul "Data normatif untuk latensi dan amplitudo gelombang *Visual Evoked Potential* pada orang dewasa di Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin Makassar" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi manapun. 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.

r, 10 Oktober 2022



[Handwritten Signature]

Dewi Nugrahwati Putri
C025 171 004

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala limpahan rahmat dan hidayah-Nya selama ini sehingga karya akhir ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik.

Karya akhir ini dengan judul **“DATA NORMATIF UNTUK LATENSI DAN AMPLITUDO GELOMBANG *VISUAL EVOKED POTENTIAL* PADA ORANG DEWASA DI RUMAH SAKIT PERGURUAN TINGGI NEGERI UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR”** 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 dr. H. Ansar Sangka, MM dan Hj. Jamila Ansar, suami tercinta Muhammad Shabri, SE, serta keluarga besar atas segala do'a, nasehat, kasih sayang, dan dukungan dari awal sampai akhir sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik.

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 sebagai pembimbing utama, Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K) dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM sebagai pembimbing pendamping yang senantiasa memberikan arahan dan 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 Manajer 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. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K) selaku penguji dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan atas bimbingan, masukan, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
5. dr. Muhammad Iqbal Basri, M.Kes, Sp.S(K) selaku penguji dan dosen Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, 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. Noro Waspodo, 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. Junaedi Sirajuddin, Sp.M(K), Dr. dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), M.Kes, MARS, dr. Suliati P. Amir, Sp.M, MedEd, Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, MARS, dr. Hasnah Eka, Sp.M(K), M.Kes, Dr. dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, M.Kes, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, M.Kes, dr. Ririn Nislawati, Sp.M, M.Kes, dr. Ratih Natasha, Sp.M, M.Kes, dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes,

FIACLE, dr. Soraya Taufik, 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, Sp.M, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS, dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M dan dr. Sultan Hasanuddin, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan ilmu yang telah diberikan selama proses pendidikan.

7. Seluruh staf Poli RS UNHAS terutama Ibu Andi Soraya Purnamanda, staf rawat inap, staf kamar operasi, dan teknisi RS UNHAS yang telah membantu dalam proses penelitian.
8. Teman seangkatan saya: dr. Irma Noviana Iskandar, dr. Irma Fita Sampe, Sp.M, dr. Fadhlullah Latama, Sp.M, dr. Budhi Karoma, Sp.M, yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan sejak awal hingga saat ini.
9. Semua teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang berpartisipasi dan membantu dalam proses penelitian dan proses pendidikan.
10. Seluruh staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini, terkhusus kepada Ibu Endang Sri Wahyuningsih, SE, Sri Wahyu Ningsi, dan Nurul Puspita.
11. Anak-anak tercinta Muhammad Attila Syach Rayhan, Muhammad El Giza Syach Rayhan, Wisya Insyirah Rauf, dan Syanum Insyirah Shabri Rauf atas kesabaran dan dukungan selama proses pendidikan.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada semua pihak yang tidak tercantum tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini. Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan banyak manfaat kepada institusi dan

meningkatkan ilmu pengetahuan khususnya di bagian Ilmu Kesehatan Mata.

Makassar, 10 Oktober 2022

Dewi Nugrahwati Putri

ABSTRAK

DEWI NUGRAHWATI PUTRI, **Data normatif untuk latensi dan amplitudo gelombang *Visual Evoked Potential* pada orang dewasa di Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin Makassar** (dibimbing oleh Yunita, Batari Todja Umar, dan Andi Alfian Zainuddin).

Visual evoked potential (VEP) merupakan pemeriksaan untuk menilai fungsi *visual pathway* dengan menilai aktivitas listrik pada korteks visual primer sebagai respon terhadap rangsangan visual. Gelombang VEP dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor termasuk perangkat dan teknik pemeriksaan. Sehingga, setiap laboratorium harus membuat data normatif sendiri yang dijadikan sebagai acuan dalam interpretasi VEP. Penelitian ini bertujuan mengetahui nilai normal latensi dan amplitudo gelombang *pattern reversal* VEP (PRVEP) pada orang dewasa di Poliklinik Mata Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin, Makassar. Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* pada 100 subjek sehat (200 mata) berusia 20 hingga 44 tahun. Pemeriksaan PRVEP secara monokular menggunakan stimulus kotak ukuran 15 min mendapatkan nilai normal latensi P100 rata-rata laki-laki dan perempuan adalah $104,52 \pm 3,74$ ms dan $102,76 \pm 4,04$ ms, secara berurutan, serta $16,3 \pm 5,94$ μ V dan $19,21 \pm 7,4$ μ V untuk amplitudo rata-rata. Nilai normal latensi P100 rata-rata untuk kotak ukuran 60 min adalah $103,37 \pm 3,91$ ms dan $102,2 \pm 3,56$ ms, serta $12,67 \pm 3,51$ μ V dan $14,95 \pm 5,27$ μ V untuk amplitudo rata-rata. Penelitian ini juga menetapkan nilai batas atas latensi P100, serta perbedaan latensi dan amplitudo interokular untuk masing-masing jenis kelamin. Terdapat perbedaan yang signifikan antara amplitudo PRVEP laki-laki dengan perempuan untuk kedua ukuran stimulus yang mungkin disebabkan oleh perbedaan lingkaran kepala.

Kata Kunci: *visual evoked potential*, *pattern reversal*, latensi P100, amplitudo P100

ABSTRACT

DEWI NUGRAHWATI PUTRI, **Normative Data for Latencies and Amplitudes of Visual Evoked Potential in Adults at Hasanuddin University Hospital Makassar** (supervised by Yunita, Batari Todja Umar, and Andi Alfian Zainuddin).

Visual evoked potential (VEP) is an electrophysiological examination to determine the function of visual pathway by assessing electrical activity of primary visual cortex in response to visual stimulus. The VEP waves may be affected by various factors including device and technique. Therefore, each laboratory must establish its own normative data which is used as a reference in VEP interpretation. The aim of this study is to determine the normal values of latencies and amplitudes of pattern reversal VEP (PRVEP) in adults at the Hasanuddin University Hospital, Makassar. It is a cross-sectional study on 100 healthy subjects (200 eyes) between 20 to 44 years old. The monocular PRVEP recording with 15 min check size stimulus obtained the normal values of average P100 latencies for males and females were $104,52 \pm 3,74$ ms and $102,76 \pm 4,04$ ms, respectively, while $16,3 \pm 5,94$ μ V and $19,21 \pm 7,4$ μ V for average amplitudes. The normal values of P100 latencies for 60 min check size were $103,37 \pm 3,91$ ms and $102,2 \pm 3,56$ ms, while $12,67 \pm 3,51$ μ V and $14,95 \pm 5,27$ μ V for average amplitudes. This study also established the upper limit values for P100 latency, also interocular latency differences and amplitude differences for each gender. There are significant differences between the PRVEP amplitudes in men and women which may be due to head circumference differences.

Keywords: visual evoked potential, pattern reversal, P100 latency, P100 amplitude

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	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3

1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Keilmuan	4
1.4.2. Manfaat Praktis	4
1.4.3. Manfaat Bagi Peneliti	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Prinsip Komunikasi Sel Saraf	6
2.2. Fisiologi Penglihatan	8
2.3. Dasar Fisiologi VEP	11
2.4. Jenis VEP	13
2.4.1. <i>Pattern</i> VEP	13
2.4.2. <i>Flash</i> VEP	15
2.5. Perekaman VEP	17
2.5.1 Perangkat VEP	17
2.5.2. Penempatan Elektroda VEP	18
2.5.3. Persiapan Pasien	20

2.5.4. Stimulus <i>Pattern-Reversal</i> VEP	20
2.5.5. <i>Rate Presentation</i>	22
2.5.6. Sistem Amplifikasi, <i>Averaging</i> dan Analisa Sinyal	22
2.6. Gelombang <i>Pattern-Reversal</i> VEP	24
2.6.1. Latensi	24
2.6.2. Amplitudo	26
2.6.3. Nilai Normal VEP	26
2.6.4. Interpretasi <i>Pattern-Reversal</i> VEP	27
2.6.5. Pengukuran Lain	28
2.7. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Gelombang VEP.....	29
2.7.1. Kontras Stimulus	29
2.7.2. Pencahayaan Rata-Rata Stimulus	29
2.7.3. Ukuran Kotak Stimulus	29
2.7.4. Usia	30
2.7.5. Jenis Kelamin.....	31
2.7.6. Lingkar Kepala	33
2.7.7. Kelainan Refraksi	34

2.7.8. Kelainan Okular	34
2.7.9. Kelainan Nervus Optik	35
2.7.10. Kelainan Sistem Saraf Pusat	37
2.7.11. Penyakit Sistemik	38
2.7.12. Kehamilan	39
2.8. Kerangka Teori	40
2.9. Kerangka Konsep	41
BAB III. METODE PENELITIAN	42
3.1 Desain Penelitian	42
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	42
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian	42
3.3.1. Kriteria Inklusi	42
3.3.2. Kriteria Eksklusi	43
3.4. Perkiraan Besar Sampel	43
3.5. Metode Pengumpulan Sampel	44
3.6. Sarana Penelitian	44
3.6.1. Alat	44

3.6.2. Bahan	44
3.7. Definisi Operasional	45
3.8. Prosedur Penelitian	46
3.9. Analisis Data	48
3.10. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	49
3.11. Alur Penelitian	50
BAB IV. HASIL PENELITIAN.....	51
BAB V. PEMBAHASAN	55
BAB VI. PENUTUP	61
5.1. Kesimpulan.....	61
5.2. Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN	69

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Karakteristik subjek penelitian (n=100)	50
2. Karakteristik parameter gelombang PRVEP dengan stimulus 15 min dan 60 min	51
3. Rerata dan standar deviasi parameter gelombang PRVEP pada masing-masing kelompok jenis kelamin dengan kotak stimulus 15 min	52
4. Rerata dan standar deviasi parameter gelombang PRVEP pada masing-masing kelompok jenis kelamin dengan kotak stimulus 60 min	52
5. Nilai batas atas parameter PRVEP berdasarkan jenis kelamin dengan stimulus ukuran 15 dan 60 min	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Bagian dasar neuron.....	6
Gambar 2.	Struktur mikroskopis retina.....	8
Gambar 3.	Tampilan superior <i>visual pathway</i>	9
Gambar 4.	Korteks visual primer tersusun horisontal di sepanjang area fissura calcarine bagian medial dari lobus oksipital.....	10
Gambar 5.	Representasi bidang visual yang sesuai dengan korteks visual primer	12
Gambar 6.	Pola papan catur dengan titik fiksasi merah di sentral...	13
Gambar 7.	Pola <i>pattern-reversal</i> kotak yang hitam berganti menjadi putih dan sebaliknya	14
Gambar 8.	Stimulus VEP dengan <i>pattern on-off</i>	14
Gambar 9.	Stimulus <i>flash</i> VEP.....	15
Gambar 10.	Alat perekam dan monitor VEP di Poli Mata RSPTN Unhas	18
Gambar 11.	Lokasi penempatan elektroda.....	19
Gambar 12.	Perhitungan sudut visual.....	21
Gambar 13.	Pengolahan sinyal VEP menggunakan komputer.....	23
Gambar 14.	Bentuk gelombang <i>pattern-reversal</i> VEP.....	24
Gambar 15.	Latensi dan amplitudo pada <i>pattern-reversal</i> VEP.....	25
Gambar 16.	Perbandingan amplitudo sepanjang usia berdasarkan jenis kelamin.....	32

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Persetujuan Etik.....	67
2. Lembar Persetujuan	68
3. Master Data Penelitian	69
4. Statistik Penelitian	74

DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/ Singkatan	Kepanjangan/ Pengertian
°	Derajat
μV	Microvolts
CBZ	Carbamazepine
$cd\ m^{-2}$	Candelas per meter squared
cm	Centimeter
EEG	Elektroensefalogram
ERG	Electroretinogram
<i>FVEP</i>	Flash visual evoked potentials
Fz	Reference electrode
GABA	Gamma amino butyric acid
GDS	Glukosa darah sewaktu
Hz	Hertz
<i>IFCC</i>	International Federation of Clinical Chemistry
<i>IFCN</i>	International Federation of Clinical Neurophysiology
ISCEV	International Society for Clinical Electrophysiology of Vision
k Ω	Kilo ohm
LCD	Liquid crystal display
LED	Light emitting diode
M	Meter
M Ω	Mega ohm
mg/dL	Milligram per desiliter
min	Minutes of arc
mm	Milimeter
mmHg	Milimeter air raksa
MRI	Magnetic resonance imaging
ms	Milisecond
MS	Multiple sclerosis
n	Jumlah
N75	Gelombang defleksi ke bawah yang terjadi di sekitar 75 ms setelah stimulasi
Oz	Active electrode
P100	Gelombang defleksi ke atas yang terjadi di sekitar 100 ms setelah stimulasi
POAG	Primary Open Angle Glaucoma
PRVEP	Pattern reversal visual evoked potential
PVEP	Pattern visual evoked potential
RAPD	Relative afferent pupillary defect
rps	Reversal per second
RSPTN	Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri
SD	Standar Deviasi
TON	Traumatic Optic Neuropathy

VPA	Valproate
Unhas	Universitas Hasanuddin
VEP	Visual Evoked Potential

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pemeriksaan *visual evoked potential* (VEP) merupakan satu-satunya pemeriksaan elektrofisiologis yang menilai fungsi sistem visual secara kuantitatif dengan menilai waktu konduksi saraf dari retina ke korteks visual. Pemeriksaan ini bertujuan untuk menilai integritas fungsional seluruh *visual pathway* aferen, yaitu mulai dari sel – sel ganglion retina, nervus optik, dan *visual pathway* hingga ke korteks visual. VEP merupakan pemeriksaan noninvasif yang kuat dan dapat memberikan bukti objektif dalam investigasi kecurigaan kelainan fisiologis namun tidak ditemukan adanya kelainan pada pemeriksaan oftalmologi dan neurologi. Pemeriksaan ini juga dapat menjadi prediktor prognosis visual akhir dan memungkinkan untuk menilai perkembangan penyakit secara objektif. (Fejes et al., 2014; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, 2016; Kothari et al., 2016) VEP bisa sangat berguna bukan hanya untuk dokter ahli mata tetapi juga untuk ahli saraf dan ahli bedah saraf karena banyak gangguan neurologi yang memberikan gejala awal berupa kelainan visual. (Kothari et al., 2016)

Gelombang VEP merupakan sinyal elektrofisiologis dari komponen *electroencephalogram* (EEG) yang dihasilkan korteks oksipital sebagai respon terhadap rangsangan visual. (Blum and Rutkove, 2007; Creel, 2019; Lam, 2005) Dalam interpretasi VEP, parameter yang paling umum diukur dan merupakan jargon dalam pemeriksaan VEP adalah latensi. Selain itu, amplitudo juga merupakan fitur yang paling berguna untuk dianalisa. (Bhatti, 2020) Dalam kondisi normal, nilai latensi dan amplitudo antara mata kanan dan kiri mungkin berbeda. Perbedaan ini dianggap sebagai variasi normal akibat adanya lateralisasi pada sistem saraf di tingkat kortikal. (Fejes et al., 2014) Oleh karena itu, parameter tambahan yang dapat meningkatkan sensitivitas hasil VEP adalah parameter perbedaan nilai amplitudo dan

latensi interokular (yaitu, nilai selisih antara kedua mata).^(International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, 2016)

Secara umum, jenis stimulus visual dalam penggunaan VEP terbagi dua, yaitu dalam bentuk pola dan cahaya. Stimulus pola dapat berupa *pattern reversal VEP* atau *pattern onset/offset*.^(International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, 2016) Diantara jenis VEP tersebut, *pattern reversal* adalah stimulus yang paling disukai karena lebih sensitif terhadap lesi saraf optik, kurang bervariasi dalam bentuk gelombang dan waktu, bentuk gelombang lebih konsisten antar individu, dan memiliki standar deviasi yang lebih kecil untuk komponen P100.^(Creel, 2019; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016) Untuk *pattern-reversal VEP* standar, dua ukuran elemen pemeriksaan harus digunakan, yaitu stimulus kotak besar 1° atau 60 min (*minutes of arc*) dan stimulus kotak kecil 0,25° atau 15 min.^(International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016; Lam, 2005)

Hasil *evoked potential* berupa nilai latensi dan amplitudo yang didapatkan dari pasien dibandingkan dengan nilai normal pada data normatif untuk menentukan apakah ada kelainan. Namun, nilai normatif komponen-komponen VEP pada studi-studi sebelumnya cukup bervariasi.^(Marcellin et al., 2020; Sharma, 2015; Tandon and Sharma, n.d.; Wijaya et al., 2018) Hal ini disebabkan terdapat variasi parameter stimulus dan komponen perangkat VEP antar laboratorium, serta etnis antar penelitian.^(Mahjoob et al., 2019) Oleh karena itu, semua laboratorium harus memperoleh data normatif mereka sendiri sebelum penerapan pemeriksaan ini, dengan menggunakan metodologi, stimulus dan parameter yang sama dengan yang akan digunakan untuk melakukan pemeriksaan klinis.^(Creel, 2019; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016; Mahjoob et al., 2019) Data normatif tersebut diperoleh dengan melakukan pemeriksaan *evoked potential* pada sekelompok individu yang tidak memiliki penyakit oftalmologis dan neurologis.^(Husain, 2017; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016; Mahjoob et al., 2019)

Jenis kelamin merupakan variabel penting dalam pemeriksaan VEP. Laki-laki dan perempuan harus memiliki nilai normal masing-masing

karena pada studi-studi sebelumnya didapatkan perbedaan signifikan antara laki-laki dan perempuan baik untuk latensi maupun amplitudo. Pada studi oleh Sharma dan Marcellin dkk menyimpulkan bahwa latensi P100 pada perempuan lebih pendek dan amplitudo lebih besar secara signifikan.^(Marcellin et al., 2020; Sharma, 2015) Perbedaan ini dikaitkan dengan adanya perbedaan anatomis atau status endokrin antara kedua jenis kelamin.^(Sharma, 2015) Selain itu, usia juga menentukan besar nilai komponen VEP. Sehingga, data normatif orang dewasa tidak dapat digeneralisasi untuk populasi anak maupun lansia.^(International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

Dengan melihat besaran masalah tersebut peneliti tertarik untuk mengumpulkan nilai normal latensi dan amplitudo gelombang *visual evoked potential* pada orang dewasa di Poliklinik Mata Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin (RSPTN UNHAS), Makassar.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, dirumuskan masalah penelitian bagaimana latensi dan amplitudo gelombang P100 pada orang dewasa yang distimulus dengan *pattern reversal* VEP.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui nilai normal latensi dan amplitudo gelombang *pattern reversal* VEP pada orang dewasa di Poliklinik Mata Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin, Makassar.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menentukan nilai latensi gelombang P100 *pattern reversal* VEP pada orang dewasa yang distimulus dengan pola kotak berukuran 15 min pada masing-masing kelompok jenis kelamin.
2. Menentukan nilai latensi gelombang P100 *pattern reversal* VEP pada orang dewasa yang distimulus dengan pola kotak berukuran 60 min pada masing-masing kelompok jenis kelamin.
3. Menentukan nilai amplitudo gelombang P100 *pattern reversal* VEP pada orang dewasa yang distimulus dengan pola kotak berukuran 15 min pada masing-masing kelompok jenis kelamin.
4. Menentukan nilai amplitudo gelombang P100 *pattern reversal* VEP pada orang dewasa yang distimulus dengan pola kotak berukuran 60 min pada masing-masing kelompok jenis kelamin.
5. Menentukan perbedaan nilai latensi P100 interokular pada masing-masing kelompok jenis kelamin.
6. Menentukan perbedaan nilai amplitudo P100 interokular pada masing-masing kelompok jenis kelamin.
7. Membandingkan nilai latensi dan amplitudo P100 antar kelompok jenis kelamin.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Keilmuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi referensi untuk penelitian serupa dalam rangka membuat data normatif gelombang VEP pada laboratorium lain dan dapat dijadikan sebagai data normatif dalam penelitian ilmiah mengenai perubahan gelombang VEP pada penyakit oftalmologi dan neurologi yang dilakukan di RSPTN UNHAS atau di laboratorium lain yang menggunakan metodologi yang sama dengan penelitian ini.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi data normatif sebagai pembanding dalam melakukan interpretasi VEP pada pasien dengan penyakit oftalmologi dan neurologi di RSPTN UNHAS atau di laboratorium lain yang menggunakan metodologi yang sama dengan penelitian ini.

1.4.3. Manfaat Bagi Peneliti

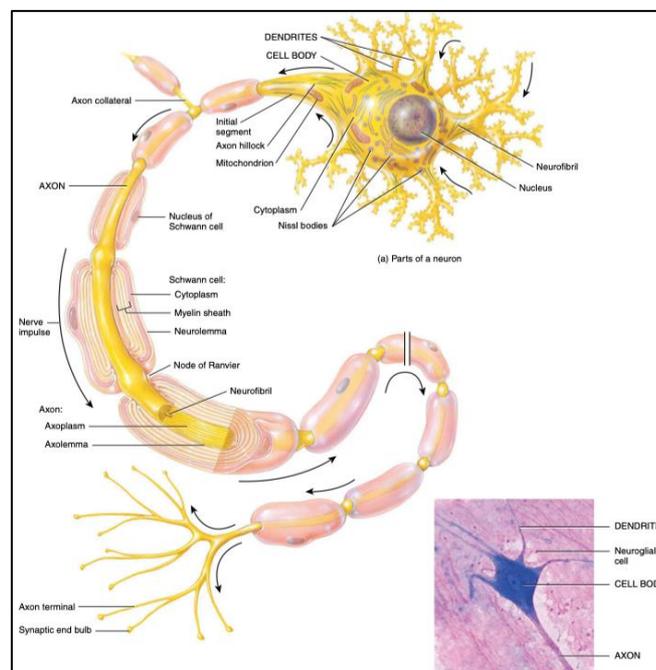
Untuk memperluas wawasan keilmuan dan pengetahuan peneliti mengenai VEP sehingga dapat diaplikasikan pada tugas pelayanan, serta memberikan pengalaman peneliti dalam membuat suatu penelitian ilmiah.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Prinsip Komunikasi Sel Saraf

Sel saraf, atau neuron, adalah struktur kunci dalam aktivitas sistem saraf. Neuron memiliki tiga komponen utama (**Gambar 1**): (1) dendrit, serat tipis yang memanjang dari sel dalam bentuk cabang-cabang untuk menerima informasi dari neuron lain; (2) badan sel, yang mengolah informasi dan menjalankan sebagian besar fungsi seluler dasar neuron; dan (3) akson, serabut panjang dan tipis yang menghantarkan impuls saraf ke neuron lain. Adapun ganglion adalah sekelompok badan sel neuron yang terletak di sistem saraf tepi (di luar otak dan sumsum tulang belakang). (Tortora and Derrickson, 2014)



Gambar 1. Bagian dasar neuron. Terdiri badan sel, beberapa dendrit pendek, dan satu akson panjang. Panah menunjukkan arah aliran informasi: dendrit → badan sel → akson → terminal akson. (Tortora and Derrickson, 2014)

Sel neuron memiliki *electrical excitability*, kemampuan untuk merespon stimulus dan mengubahnya menjadi potensial aksi (impuls saraf). Stimulus adalah setiap perubahan dalam lingkungan yang cukup kuat untuk memicu potensial aksi. Potensial aksi atau impuls saraf adalah sinyal listrik yang merambat (berjalan) di sepanjang permukaan membran neuron.^(Tortora and Derrickson, 2014) Sel neuron memproses dan mentransmisi informasi baik secara elektrik maupun kimiawi. Neuron melakukan kontak satu sama lain di suatu titik pertemuan yang disebut sinapsis, dimana informasi atau impuls saraf ditransfer dari satu neuron ke neuron berikutnya melalui zat pembawa pesan kimia yang disebut neurotransmitter.^(Bähr and Frotscher, 2012; Neurotransmitter Review, 1997)

Kecepatan perjalanan potensial aksi meninggalkan akson tergantung pada dua faktor, yaitu:

1. Lapisan mielin pada serabut saraf

Saraf bermielin adalah akson yang memiliki lapisan mielin, lapisan tebal yang terutama terdiri dari lipid, yang membungkus diri mereka sendiri di sekitar akson dengan cara seperti *jelly-roll* (**Gambar 1**). Selubung mielin dibagi oleh celah-celah kecil yang tidak bermielin (*nodes of Ranvier*), menjadi segmen-segmen yang panjangnya teratur sekitar 1 mm. Secara umum, mielinisasi berfungsi untuk meningkatkan kecepatan konduksi atau hantaran impuls di sepanjang akson. Saraf bermielin menghantarkan impuls sekitar 50 kali lebih cepat daripada saraf tidak bermielin dengan ukuran yang sama.^(Sherwood, 2014, Waxman, 2010)

2. Besar diameter serabut saraf

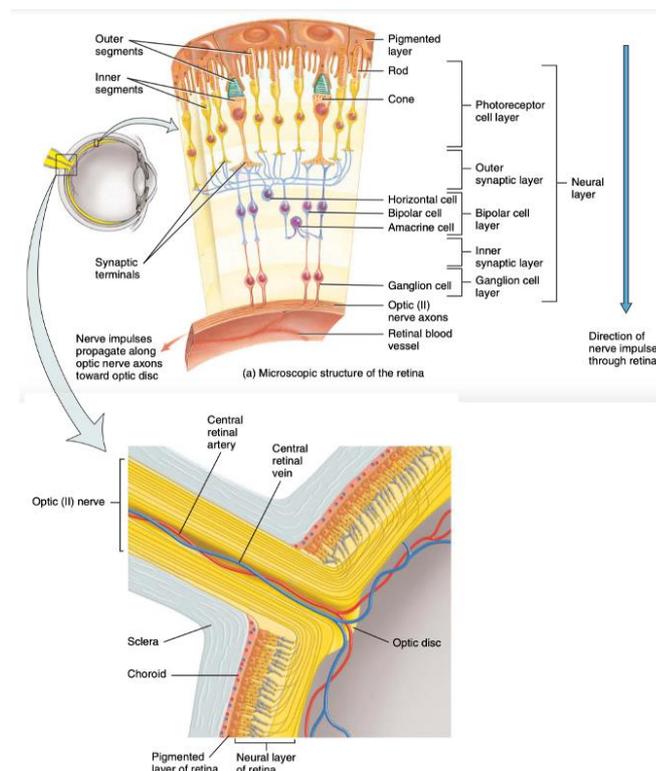
Selain efek mielinisasi, diameter serabut saraf juga mempengaruhi kecepatan akson dalam menghantarkan potensial aksi. Besarnya aliran arus (yaitu, jumlah muatan yang bergerak) tidak hanya bergantung pada perbedaan potensial antara dua daerah bermuatan listrik yang berdekatan, tetapi juga pada hambatan pergerakan muatan listrik antara kedua daerah tersebut. Ketika diameter serabut saraf meningkat, hambatan terhadap arus lokal berkurang. Dengan

demikian, semakin besar diameter serabut saraf, semakin cepat potensial aksi dapat disebar. (Sherwood, 2014, Waxman, 2010)

Pada nervus optik, serabut saraf berjalan dari mata ke otak hanya berdiameter 3 mm tetapi dikemas dengan lebih dari satu juta akson bermielin. Jika akson-akson tersebut tidak bermielin, maka masing-masing akson harus sekitar 100 kali lebih tebal untuk menghantarkan impuls pada kecepatan yang sama, yaitu diameter saraf optik menjadi sekitar 300 mm (30 cm). (Sherwood, 2014)

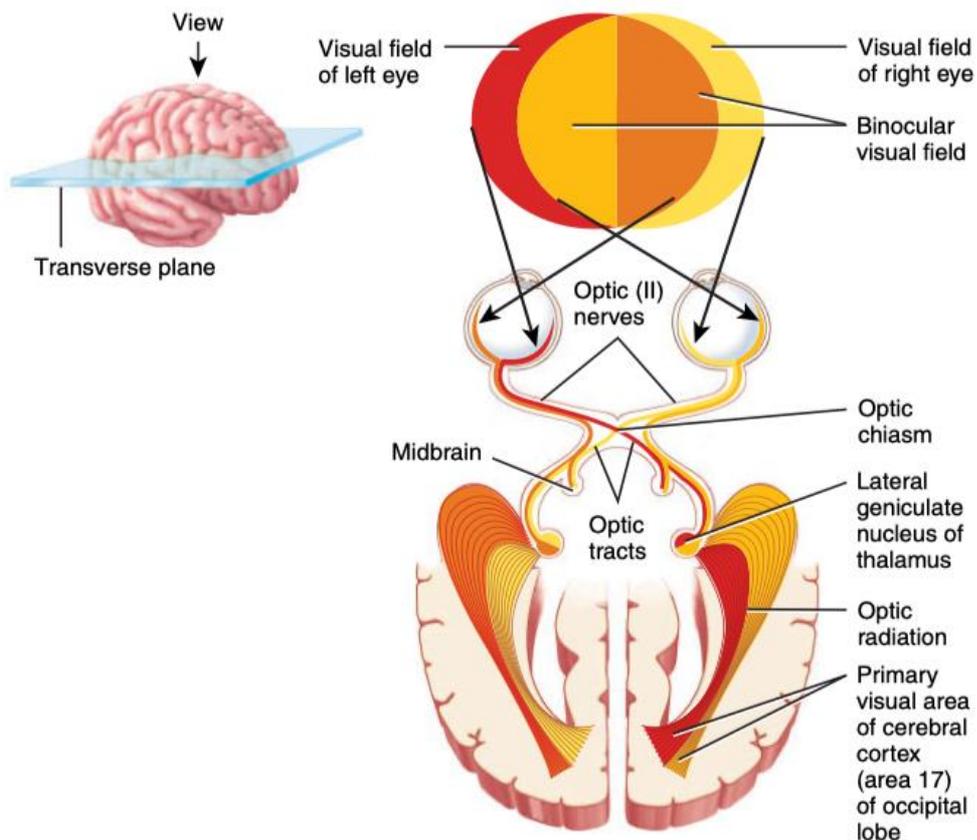
2.2. Fisiologi Penglihatan

Pada proses melihat, mata menangkap pola iluminasi di lingkungan sebagai "gambaran optik" pada lapisan sel yang sensitif terhadap cahaya yaitu retina. (Sherwood, 2014)



Gambar 2. Struktur mikroskopis retina. Panah biru ke bawah di sebelah kanan menunjukkan arah sinyal yang melewati lapisan saraf retina. Impuls saraf pada akhirnya akan sampai di sel ganglion retina dan menyebar di sepanjang aksonnya, menuju diskus optik yang membentuk nervus optik. (Tortora and Derrickson, 2014)

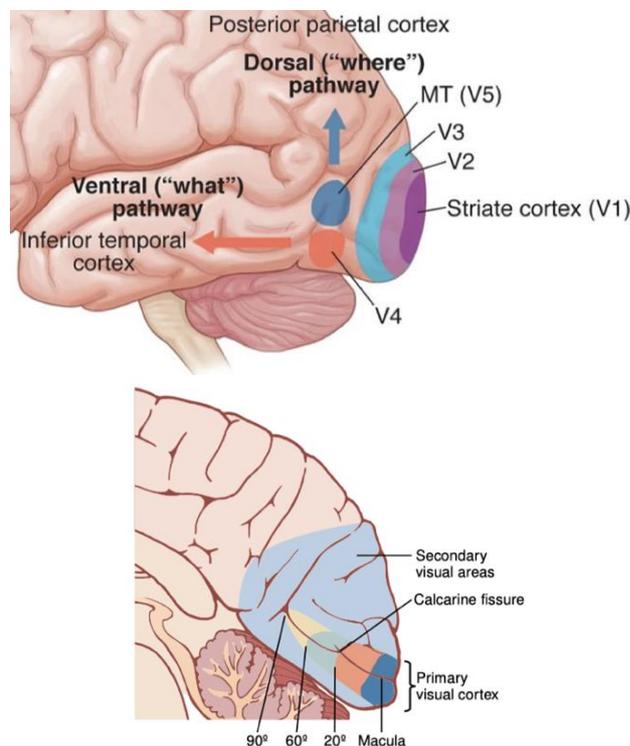
Visual pathway afferen dimulai dari retina. Sinyal-sinyal visual yang ditangkap oleh sel-sel fotoreseptor retina diproses dengan kompleks pada sinapsis di antara berbagai jenis neuron di retina (sel horizontal, sel bipolar, dan sel amakrin). Setelah diproses, sinyal visual tersebut berjalan menuju ke sel ganglion. Sel ganglion retina memiliki akson-akson yang menghubungkan mata dengan otak. Akson-akson ini menggabungkan sinyal-sinyal yang sampai ke retina dan merupakan titik dimana sinyal akan diubah menjadi potensial aksi. Kemudian, akson sel ganglion retina akan membentuk lapisan serabut saraf yang memanjang menuju diskus optik dan menjadi nervus optik. Nervus optik keluar dari bola mata dengan membawa sinyal saraf visual dan memberikan output dari retina menuju ke otak (**Gambar 2**).^(Morgan,2004; Tortora and Derrickson,2014)



Gambar 3. Tampilan superior *visual pathway*. Sebuah objek pada lapang pandang binokular dapat dilihat kedua mata.^(Tortora and Derrickson,2014)

Akson-akson nervus optik kemudian melewati kiasma optikum, titik persilangan nervus optik. Beberapa akson nervus optik dari bagian nasal retina kemudian menyeberang ke sisi yang berlawanan, bergabung dengan serabut saraf dari retina temporal yang berlawanan untuk membentuk traktus optikus. Sedangkan akson yang lain tetap berjalan disisi yang sama. Setelah melewati kiasma optikum, akson menjadi traktus optikus, masuk ke otak dan kemudian bersinaps di nukleus genikulatum lateral dorsal thalamus. Di sini akson tersebut bersinaps dengan neuron yang aksonnya membentuk *optic radiation* (juga disebut traktus *geniculocalcarine*), yang bermuara ke area visual primer di lobus oksipital korteks serebri (area 17) (**Gambar 3**). (Hall and Guyton, 2011; Lauralee, 2014; Tortora and Derrickson, 2014)

Bagian akson yang menuju ke sistem saraf pusat termasuk panjang, sel saraf tersebut rentan mengalami gangguan metabolik dan iskemia yang dapat terjadi mulai dari retina hingga sepanjang perjalanan akson. (Morgan, 2004; Tortora and Derrickson, 2014)



Gambar 4. Korteks visual primer tersusun horisontal di sepanjang area fissura *calcarine* bagian medial dari lobus oksipital. (Bhatti et al, 2020; Hall and Guyton, 2011)

Korteks visual primer, yang disebut juga korteks *striate* atau area *Brodman 17* dan secara anatomis disebut sebagai V1, merupakan area yang terlipat ke dalam membentuk sulkus *calcarine* yang terletak di ujung posterior lobus oksipital (**Gambar 4**).^(Lam, 2005) Area visual primer cukup bervariasi antar individu, bahkan di antara belahan otak yang berbeda pada individu yang sama.^(Bähr and Frotscher, 2012; Creel, 2019)

Di dalam korteks, informasi visual pertama diproses oleh korteks visual primer dan kemudian dikirim ke tingkat area visual yang lebih tinggi di sekitarnya untuk pengolahan dan pemisahan yang lebih kompleks, kemudian persepsi visual dimulai.^(Hall and Guyton, 2011; Sherwood, 2014; Tortora and Derrickson, 2014)

2.3. Dasar Fisiologi VEP

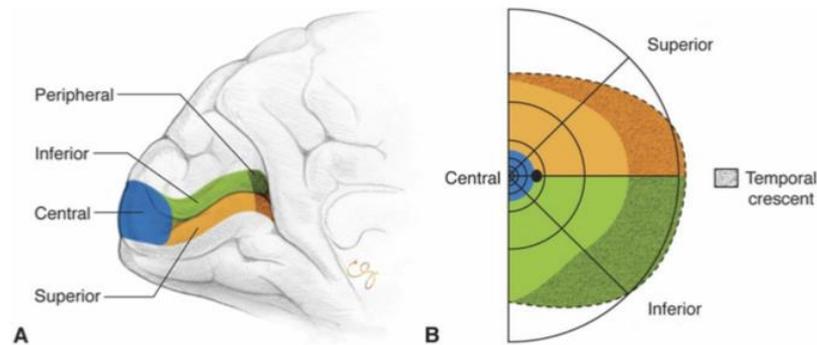
Visual evoked potential (VEP) adalah sinyal elektrofisiologi yang berasal dari arus listrik yang dihasilkan oleh korteks visual sebagai respon terhadap rangsangan visual.^(Athul S Puthalath, 2019; Creel, 2019; Robson et al., 2018)

Setelah retina menerima stimulus berupa rangsangan pola, sinyal yang dihasilkan melewati *visual pathway* diteruskan ke korteks visual, dimana aktivitas listrik yang dikumpulkan disebut potensi yang dibangkitkan atau *evoked potential*.^(Yang et al., 2019) Sehingga, dasar fisiologis VEP sebagian besar berasal dari aktivitas korteks visual primer.^(Lam, 2005)

VEP merupakan cerminan aktivitas listrik yang dihasilkan terutama oleh stimulasi lapang pandang sentral atau makula.^(Fishman, 2001; Walsh, 2005) Ada tiga alasan yang mendukung peran utama lapang pandang sentral terhadap VEP :

1. Peta retinotopik atau representasi topografi bidang visual sentral atau fovea di korteks *striate* berada paling dekat dengan permukaan kutub oksipital dekat kulit kepala tempat elektroda perekam VEP ditempatkan. Ke daerah inilah fovea retina mentransmisikan sinyalnya. Fovea merupakan struktur yang memiliki tanggung jawab paling tinggi dalam ketajaman visual. Sedangkan representasi bidang perifer terkubur jauh di dalam sulkus *calcarine*, jauh dari elektroda kulit kepala

VEP dan memiliki kontribusi terbatas pada VEP klinis (**Gambar 5**). (Fishman, 2001; Hall and Guyton, 2011; Lam, 2005)



Gambar 5. Representasi bidang visual yang sesuai dengan korteks visual primer. (A) Korteks oksipital kiri yang menunjukkan lokasi korteks *striate* di dalam fisura *calcarine*. Warna biru mewakili makula; hijau mewakili bidang visual inferior; dan oranye mewakili bidang visual yang superior. Serat paling perifer diwakili oleh warna berbintik-bintik. B, Setengah bidang visual kanan, diplot dengan perimeter Goldmann, sesuai dengan daerah korteks striata di gambar A. (Bhatti, 2020)

2. Makula memiliki proyeksi yang besar di korteks. Sebagian besar pembesaran ini disebabkan oleh kepadatan fotoreseptor yang tinggi di makula, disertai adanya hubungan 1:1 antara fotoreseptor dengan sel ganglion di retina sentral. Sedangkan, area retina perifer yang luas memiliki kepadatan sel ganglion yang lebih rendah dengan banyak fotoreseptor berkumpul pada satu sel ganglion. Dengan demikian, korteks sangat didominasi oleh neuron yang menerima aktivitas dari retina sentral. Setidaknya 50%-60% sel di korteks visual primer merespon aktivitas yang diterima oleh 10° lapang pandang. (Bhatti, 2020; Fishman, 2001; Lam, 2005; Waxman, 2010)

3. Rangsangan kotak-kotak kecil hanya dapat diproses oleh bidang visual sentral. (Fishman, 2001)

Oleh karena itu, VEP bergantung pada integritas fungsional penglihatan sentral pada semua tingkat *visual pathway* termasuk mata, retina, nervus optik, *optic radiation*, dan korteks oksipital. (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016) Setiap kelainan yang mempengaruhi *visual pathway* atau korteks visual di otak dapat mempengaruhi gelombang VEP, misalnya transmisi saraf yang melambat pada *multiple sclerosis*, kompresi di sepanjang jalur penglihatan, kondisi peningkatan

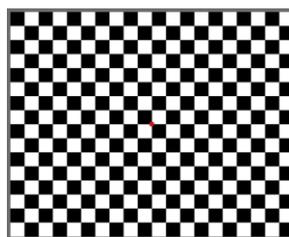
tekanan intrakranial seperti hidrosefalus, dan kondisi neuropati optik lainnya yang dapat mempengaruhi VEP. (Creel, 2019)

2.4. Jenis VEP

Pembagian tipe VEP didasarkan pada jenis stimulus yang digunakan saat perekaman. Ketika pemeriksaan menggunakan stimulus pola maka disebut *pattern visual evoked potentials* (PVEP). Namun, jika rangsangan ditimbulkan oleh stimulus cahaya, maka VEP disebut *flash visual evoked potentials* (FVEP). (Clinical Visual Electrophysiology Visual Evoked Potentials - American Academy of Ophthalmology, 2015)

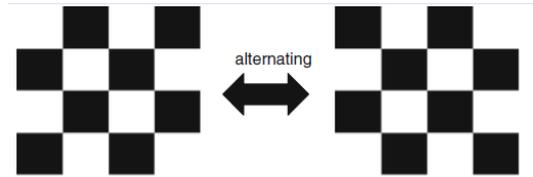
2.4.1. Pattern VEP

Jenis stimulus ini dapat berupa pola papan catur (**Gambar 6**) yang dibolak-balik (*reversal*) atau hilang-timbul (*onset/offset*), atau bergerak. Prinsip untuk stimulus *pattern* yakni pola yang memiliki kontras tinggi, kotak papan hitam dan putih yang terdiri dari sisi yang sama dan sudutnya bertemu. Pemeriksaan ini menilai bidang visual sekitar 15°. (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)



Gambar 6. Pola papan catur dengan titik fiksasi merah di sentral. (Creel, 2019)

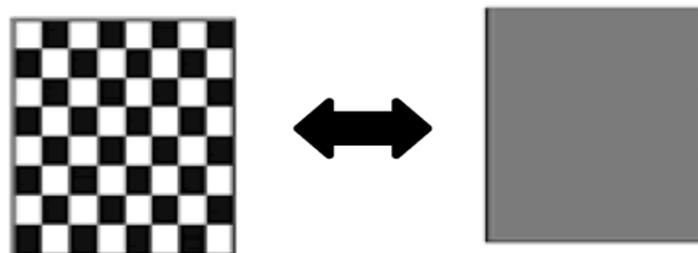
a. **Pattern reversal VEP.** Stimulus *pattern reversal* VEP (PRVEP) merupakan stimulus standar untuk VEP, dimana pola kotak yang hitam berganti menjadi putih dan sebaliknya tanpa ada perubahan keseluruhan cahaya tampilan (**Gambar 7**). PRVEP memerlukan titik fiksasi visual di tengah pola untuk mempertahankan atensi. (Blum and Rutkove, 2007)



Gambar 7. Pola *pattern reversal* kotak yang hitam berganti menjadi putih dan sebaliknya. (Skalicky, 2016)

Stimulus *pattern reversal* adalah pilihan terbaik pada pasien kooperatif dengan ketajaman visual yang baik, terutama pada pasien dengan kemungkinan neuritis optik, hidrosefalus, ventrikulitis, hematoma kortikal, atrofi optik, neurofibromatosis, atau kompresi pada jalur optik. Pemeriksaan *pattern reversal* dimulai dengan ukuran kotak 1 derajat. Jika gelombang VEP yang dihasilkan tidak terbentuk dengan baik, maka dilakukan pemeriksaan ulang menggunakan ukuran pemeriksaan yang lebih besar (2 derajat) atau diganti menggunakan stimulus *pattern onset*. (Creel, 2019)

b. Pattern-Onset VEP. Untuk pola *onset/offset*, rangsangan ditimbulkan oleh pergantian antara stimulus pola papan catur dengan periode layar kosong dengan interval yang teratur (**Gambar 8**). Pencahayaan rata-rata dari latar belakang yang polos dan papan catur harus identik tanpa perubahan pencahayaan selama transisi dari stimulus pola ke layar kosong. (Lam, 2005)



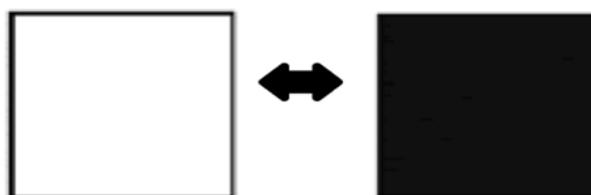
Gambar 8. Stimulus VEP dengan *Pattern On-Off*. (Fishman, 2001)

Stimulasi *pattern-onset* merupakan pola yang dapat menarik perhatian, kuat untuk gerakan mata, dan lebih baik digunakan pada pasien

nistagmus dan untuk mencegah kehilangan fokus.^(Lam, 2005) Pola ini juga lebih efektif untuk mendeteksi dan konfirmasi malingering, karena kurang sensitif terhadap faktor perancu seperti fiksasi yang lemah, pergerakan bola mata, ataupun kehilangan fokus yang disengaja. Stimulus *pattern onset* juga dapat menjadi pilihan stimulus pada pemantauan ambliopia, memperkirakan ketajaman visus pada anak-anak preverbal, pasien dengan visus yang buruk, kemungkinan asimetri hemisfer, atau defek pada genikulostriatum.^(Creel, 2019; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016) Namun, *pattern onset/offset* VEP memiliki variasi yang lebih besar antar individu daripada *pattern reversal* VEP dan lebih jarang dilakukan.^(Lam, 2005)

2.4.2. *Flash* VEP

Sebagai alternatif, cahaya kilat dalam rangkaian strobo (*flash* VEP) atau intensitas cahaya yang di bolak-balik juga bisa menjadi stimulus.^(Blum and Rutkove, 2007) Perekaman *flash* VEP standar diperoleh dengan cahaya *flash* yang singkat (5 ms) dan ditampilkan dalam ruangan dengan cahaya redup. Pemeriksaan ini menilai bidang visual setidaknya 20°. ^(Bhatti, 2020) Stimulus flash adalah jenis rangsangan yang kuat, dapat efektif melewati kelopak mata yang tertutup dan tidak membutuhkan titik fiksasi.^(Taylor and Hoyt, 2017)



Gambar 9. Stimulus flash VEP. ^(Fishman, 2001)

Flash VEP memberikan informasi yang lebih sedikit daripada *pattern* VEP, sehingga menjadi pilihan dimana tidak memungkinkan penggunaan *pattern* VEP, yaitu pada pasien dengan visus yang buruk atau bayi baru

lahir, atau pasien tidak kooperatif, tidak sadar, dengan sedasi atau anestesi, atau memiliki kekeruhan media refrakta. Flash VEP juga digunakan pada pasien yang mengalami trauma okuli yang berat, ablasio retina atau *corneal graft* yang gagal dan dokter ingin mengetahui prognosis fungsi visual. Stimulus *flash* juga berguna pada bayi yang tidak dapat mempertahankan fiksasi pada suatu pola.^(Creel, 2019; Skalicky, 2016) *Flash* VEP lebih memberikan informasi kualitatif daripada kuantitatif.^(Jancic et al., 2018). *Flash* VEP setidaknya akan memberikan informasi dasar tentang apakah saraf optik masih intak dan informasi visual mencapai otak. Tetapi *flash* VEP memiliki variabilitas yang tinggi. *Flash* VEP bergantung pada jalur tambahan ke proyeksi *retinostriate* dan dihasilkan juga oleh daerah kortikal lainnya, selain daerah striate. Sehingga, *flash* VEP kurang sensitif terhadap kerusakan konduksi visual karena tidak memberikan petunjuk yang andal tentang waktu konduksi *retinostriate* dan tidak dapat disimpulkan mengenai kualitas atau prognosis dari persepsi visual.^(Blum and Rutkove, 2007; Walsh, 2005)

Diantara jenis VEP tersebut, *pattern* VEP lebih sensitif terhadap lesi saraf optik daripada *flash* VEP.^(Kothari et al., 2016) Hal ini disebabkan oleh korteks oksipital sangat sensitif terhadap persepsi batas atau tepi dan kotak-kotak dengan batas tegas sehingga menghasilkan respon yang kuat dan terukur.^(Blum and Rutkove, 2007) *Pattern* VEP merupakan metode yang sangat sensitif untuk mengenali lesi demielinisasi di jaras optik, bahkan tanpa adanya gejala klinis yang terukur dengan perimetri, ketajaman visus, atau tes warna.^(Kothari et al., 2016) *Pattern reversal* adalah stimulus yang paling disukai untuk sebagian besar pemeriksaan klinis. *Pattern reversal* VEP kurang bervariasi dalam bentuk gelombang dan waktu. Bentuk gelombang *pattern reversal* lebih konsisten antar individu, membuat perbandingan jadi lebih mudah, sedangkan *pattern onset* ataupun *flash* lebih bervariasi. Menurut Creel, keuntungan lain dari *pattern reversal* VEP adalah memiliki standar deviasi yang lebih kecil untuk komponen P100 (sekitar 6 ms). Sedangkan, komponen P110 dari *flash* VEP dan komponen

N110 dari *pattern-onset* VEP memiliki standar deviasi sekitar 10 ms.^(Creel, 2019; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

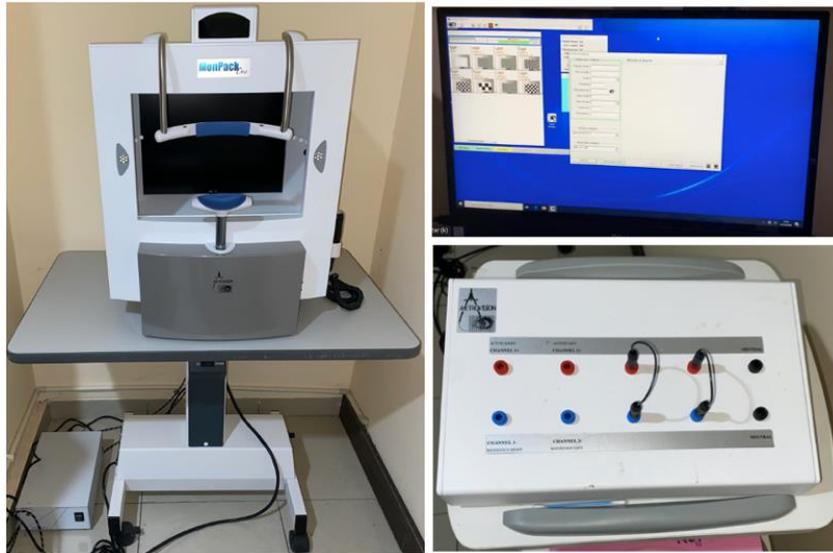
2.5. Perekaman VEP

Sampai saat ini, terdapat teknik perekaman VEP yang berbeda-beda di berbagai laboratorium elektrofisiologi visual di dunia, sehingga timbul banyak pendapat mengenai dasar neurofisiologis dari komponen respon, tujuan klinis dari suatu teknik, dan kaitan terhadap penyakit tertentu. Untuk mengatasi masalah tersebut, *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision* (ISCEV) menerbitkan prosedur standar untuk pemeriksaan elektrofisiologi visual klinis dan dapat dijadikan panduan oleh sebagian besar laboratorium elektrofisiologi klinis di seluruh dunia.^(Clinical Visual Electrophysiology Visual Evoked Potentials - American Academy of Ophthalmology, 2015) Protokol VEP standar ISCEV merupakan saluran perekaman tunggal dengan elektroda aktif di *midline* oksipital. Protokol ini ditujukan untuk penilaian fungsi *prechiasmal* (yaitu, fungsi mata dan / atau saraf optik di anterior kiasma optik). Sedangkan untuk mengevaluasi lesi *postchiasmal*, diperlukan protokol *multi-channel* yang luas. Namun, adanya perkembangan *neuroimaging* dengan MRI, pemeriksaan tersebut sudah jarang digunakan saat ini.^(International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

Untuk pemeriksaan PRVEP standar, pengguna harus menentukan durasi pemeriksaan (untuk pemeriksaan besar dan kecil), kecepatan stimulus (dalam rps), jumlah pembalikan rata-rata, pencahayaan rata-rata, kontras dan ukuran lapang pandang.

2.5.1. Perangkat VEP

VEP direkam dengan menggunakan sebuah perangkat rekaman *evoked potential* yang menghasilkan stimulasi pada monitor dengan pola elektronik bawaan (biasanya *checkerboard*/papan catur) yang sudah ditentukan (**Gambar 10**).^(International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)



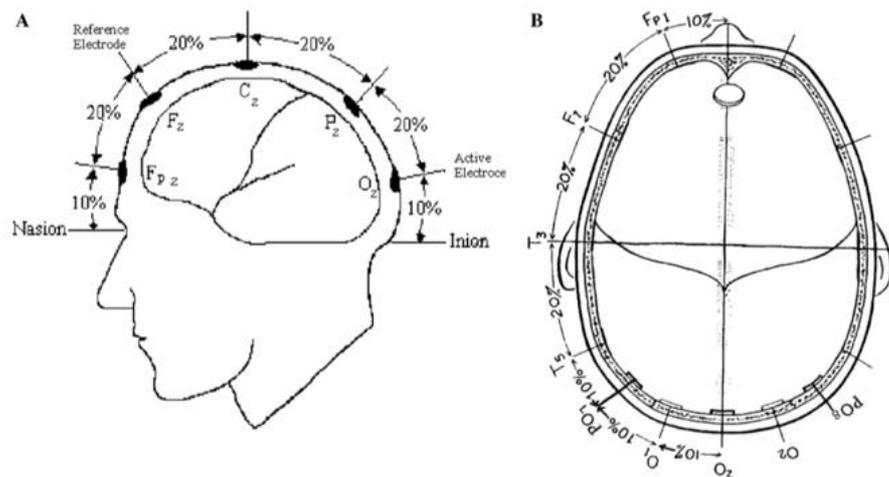
Gambar 10. Alat perekam dan monitor VEP di Poli Mata RSPTN Unhas (MonPack One, Vision Monitor, produksi Metrovision). Kompatibel dengan standar ISCEV untuk elektrofisiologi visual. Dilengkapi lampu latar LED dengan pencahayaan umpan balik (dipatenkan) yang memastikan bahwa pencahayaan stimulasi *pattern* VEP tetap konstan. ("Vision Monitor Monpack One.pdf," n.d.)

2.5.2. Penempatan Elektroda VEP

Elektroda yang paling umum digunakan berbahan dasar perak atau perak klorida atau *cup* elektroda emas. Kulit kepala harus dibersihkan terlebih dahulu, elektroda ditempelkan di kulit kepala dengan menggunakan jeli atau pasta khusus untuk menghasilkan impedansi elektroda yang rendah dan memastikan hantaran listrik yang stabil. Impedansi kontak antara elektroda dengan kulit kepala harus di bawah 5 k Ω yang diukur antara 20 dan 40 Hz. Untuk mengurangi gangguan hambatan listrik, perbedaan impedansi kontak elektroda dengan kulit tidak boleh lebih dari 1 k Ω antara elektroda. (Athul S Puthalath, 2019; Creel, 2019; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

Pemilihan lokasi elektroda harus teliti dan perekaman dilakukan dengan impedansi yang rendah untuk mengurangi *noise* daya listrik. Aturan umum digunakan untuk menempatkan elektroda adalah Sistem Internasional 10-20, dimana didasarkan pada pengukuran ukuran kepala dan mengikuti tonjolan tulang, yaitu:

- *Elektroda aktif (Oz)*: ditempatkan di kulit kepala oksipital. Berada di garis tengah di atas korteks visual sebagai kutub positif. Jarak di atas inion adalah 10% dari jarak antara inion dan nasion, yaitu sekitar 3–4 cm pada kebanyakan orang dewasa (**Gambar 11**). Inion adalah tonjolan tulang oksipital di bagian posteroinferior (belakang bawah) tengkorak. Nasion adalah jembatan hidung, di antara dan di atas mata.
- *Elektroda referensi (Fz)*: dahi atas sebagai kutub negatif.



Gambar 11. Lokasi penempatan elektroda. (A) Lokasi elektroda aktif dan elektroda referensi untuk respon standar. Elektroda aktif terletak di sepanjang garis tengah di Oz. Elektroda referensi terletak di lokasi Fz. Tanda z dibagian bawah menunjukkan posisi garis tengah. (B) Lokasi elektroda aktif lateral, O 1, O 2, PO 7 dan PO 8 ditunjukkan bersama dengan lokasi elektroda aktif garis tengah, OZ. ^(Creel, 2019)

- *Elektroda ground*: Elektroda terpisah ini untuk mengisolasi pasien dari lingkungan listrik ruangan. Dapat dipasang di lokasi manapun, umumnya di dahi, vertex, mastoid, atau daun telinga terkait. ^(Athul S Puthalath, 2019; Creel, 2019; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

Aturan susunan elektroda lain adalah sistem *Queen Square*, dimana elektroda midokspital ditempatkan 5 cm di atas inion pada garis tengah dengan elektroda oksipital lateral 5 cm dari garis tengah. Lokasi *Queen Square*, jauh dari garis tengah, lebih baik dalam melokalisir kelainan

seperti saat menggunakan stimulasi hemifield. Beberapa laboratorium dan aplikasi unik, merekam dari lokasi kulit kepala lain. (Creel, 2019)

2.5.3. Persiapan Pasien

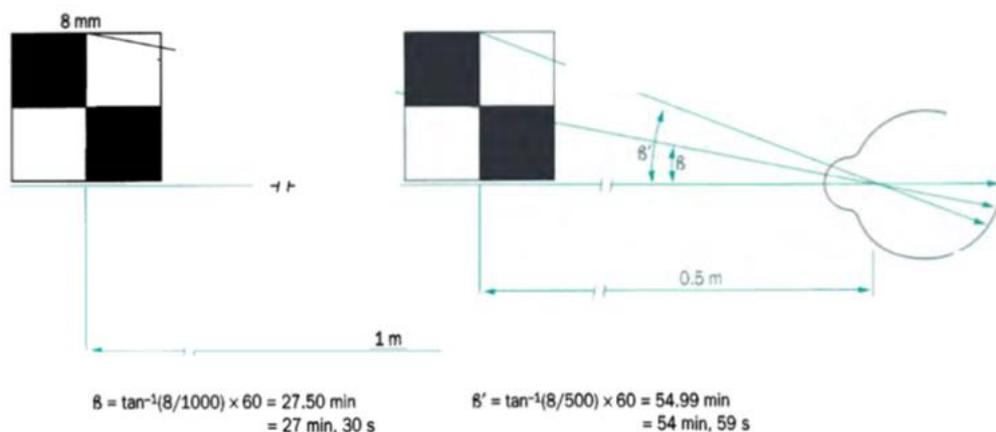
Pasien duduk pada jarak yang ditentukan dari stimulus visual dengan koreksi refraksi yang sesuai. (Athul S Puthalath, 2019) Pemeriksaan dilakukan dengan pupil yang tidak dipengaruhi oleh pemberian obat midriatikum atau miotikum. Ukuran pupil yang ekstrim (miosis atau dilatasi) dan setiap anisokoria harus dicatat untuk semua tes. Pemeriksaan VEP standar adalah perekaman yang dilakukan secara monokular untuk mendeteksi kelainan *visual pathway* monokular. Binokular VEP dapat membantu ketika respon monokular dipertanyakan untuk menentukan apakah ada sinyal yang mencapai korteks visual. Pemeriksaan VEP standar dapat dilakukan dalam kondisi pencahayaan redup maupun biasa. Namun yang perlu diperhatikan adalah jenis pencahayaan harus sama untuk semua perekaman. Cahaya terang lainnya harus dihindarkan dari lapang pandangan langsung pasien yang diperiksa, agar tidak mengalihkan perhatian pasien. Ketajaman visual pasien dicatat dan koreksi terbaik tajam penglihatan harus diberikan bila diperlukan untuk melihat stimulus. Pasien harus melihat titik fiksasi di bagian tengah bidang pola stimulus dari jarak pandang yang telah dikalibrasi, sehingga didapatkan respon VEP yang akurat dan bukan artefak. (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016; Lam, 2005)

2.5.4. Stimulus *Pattern-Reversal* VEP

Stimulus *pattern* standar adalah kotak-kotak hitam-putih bujur sangkar dengan sisi yang sama dan sudutnya bertemu. Rangsangan dapat ditampilkan pada layar, dengan jarak pandang biasanya antara 50 hingga 150 cm, disesuaikan untuk mendapatkan ukuran pemeriksaan yang diperlukan dan ukuran bidang yang sesuai untuk ukuran fisik layar tampilan apa pun. Pada fase pergantian stimulus (yaitu, kotak hitam menjadi putih dan putih menjadi hitam) harus tanpa adanya perubahan

pencahayaan layar secara keseluruhan. Karena, adanya perubahan sementara dan bertahap dalam pencahayaan dapat menimbulkan artefak luminansi. Untuk memenuhi persyaratan ini, harus ada jumlah pemeriksaan terang dan gelap yang sama di layar. (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016; Lam, 2005)

Ukuran untuk stimulus berpola diartikan sebagai sudut visual yang terbentuk dari arah mata ke arah samping kotak tunggal (**Gambar 12**) dalam ukuran derajat ($^{\circ}$) atau *minutes of arc* (min) dari arah mata (dimana, $1^{\circ} = 60$ min). Untuk menghitung sudut visual, panjang sisi kotak dibagi dengan jarak dari pusat stimulus ke mata yang diuji. Hasilnya adalah tangen dari sudut visual yang diwakili oleh setiap kotak. Kebalikan tangen kemudian digunakan untuk mendapatkan sudut visual. (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016; Lam, 2005) Saat jarak pandang ditingkatkan, sudut visual objek makin berkurang. (Fishman, 2001)



Gambar 12. Perhitungan sudut visual. Menggunakan kotak stimulus 8 mm pada jarak pandang 1 m (1000 mm) dan 0,5 m (500 mm). Sudut visual (dalam derajat) sama dengan tangen terbalik dari rasio ukuran kotak terhadap jarak pandang. Untuk mendapatkan pengukuran dalam menit sudut visual, hasilnya dikalikan dengan 60. (Fishman, 2001)

Pada *pattern-reversal* VEP standar, dua ukuran elemen pemeriksaan harus digunakan, yaitu stimulus kotak besar 1° (dengan rentang yang dapat diterima dari $0,8^{\circ}$ hingga $1,2^{\circ}$) dan stimulus kotak kecil $0,25^{\circ}$ ($0,2^{\circ}$ hingga $0,3^{\circ}$) per sisi. (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016; Lam, 2005) Telah dilaporkan bahwa pola berukuran kecil (kurang dari 30 *min of arc*) secara khusus merangsang fovea, sedangkan pola yang membentuk

lebih dari 30 *min of arc* merangsang baik fovea dan parafovea. (Tobimatsu et al., 1993)

Diperlukan pencahayaan fotopik rata-rata 50 cd m^{-2} (dengan kisaran yang dapat diterima $40\text{--}60 \text{ cd m}^{-2}$). Kontras antara kotak hitam dan putih harus tinggi (seperti yang didefinisikan oleh kontras Michelson $\geq 80\%$). Pencahayaan dan kontras stimulus harus seragam antara pusat dan pinggiran medan. Variasi dari pusat ke tepi layar yang dapat diterima adalah hingga 30%. (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

Semua kotak harus persegi, dan harus sama jumlah kotak terang dan gelap. Tidak perlu menggunakan bidang persegi, tetapi rasio aspek antara lebar dan tinggi tidak boleh melebihi 4:3 dan ukuran bidang harus setidaknya 158 dalam dimensi tersempitnya. Sebuah titik fiksasi, harus diposisikan di sudut empat kotak yang terletak di tengah bidang stimulus. (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

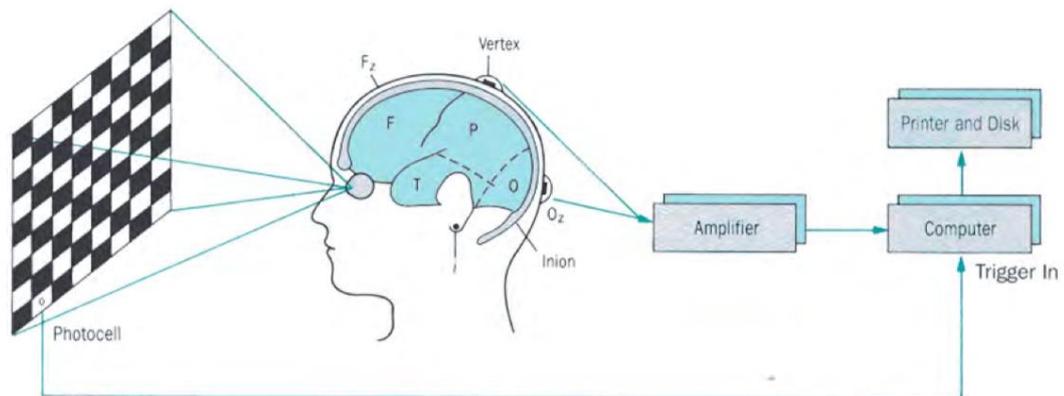
2.5.5. Rate Presentation

VEP *pattern-reversal* standar harus menggunakan kecepatan pembalikan $2,0 \pm 0,2 \text{ reversal per second (rps)}$ (sesuai dengan $1,0 \pm 0,1 \text{ Hz}$, karena siklus penuh mencakup dua pembalikan). Kecepatan pembalikan harus dilaporkan dalam rps, bukan dalam Hz. (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

2.5.6. Sistem Amplifikasi, Averaging dan Analisa Sinyal

Respon yang dihasilkan terhadap rangsangan dibesarkan dengan *amplifier* DC atau *amplifier AC-coupled* (**Gambar 13**) dengan impedansi input minimum $10 \text{ M}\Omega$ dalam rentang 50-60 Hz. Pita frekuensi perekaman *bandpass amplifiers* harus mencakup rentang dari 1 - 100 Hz. Kemudian, impuls ditransmisikan menuju ke komputer yang memiliki mekanisme penolak artefak otomatis, untuk dianalisa dan melalui proses *signal averaging* untuk meningkatkan kekuatan sinyal relatif terhadap *noise* yang

menutupinya. (Athul S Puthalath, 2019; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)



Gambar 13. Pengolahan sinyal VEP menggunakan komputer. Sinyal direkam menggunakan elektroda permukaan dan amplifier yang terpisah, dimana keduanya biasa digunakan untuk merekam EEG. Amplitudo VEP, 3 hingga 25 μV ($\mu\text{V} = \text{microvolt}$), jauh lebih kecil daripada EEG, bisa sebesar $>100 \mu\text{V}$. Karena rasio *signal-to-noise* yang tidak menguntungkan ini, *computer averaging* diperlukan untuk merekam VEP. (Fishman, 2001)

Jumlah presentasi stimulus (*sweeps*) per rata-rata (*average*) tergantung pada rasio *signal-to-noise* antara VEP dan *noise* latar belakang. Di sebagian besar pengaturan klinis, jumlah minimum *sweeps per average* (stimulus per perekaman) harus 50. Semakin banyak jumlah *sweeps per average* untuk meningkatkan ukuran sampel, dapat meningkatkan waktu perekaman yang lebih lama menyebabkan peningkatan variabilitas karena hilangnya perhatian dan/atau peningkatan gerakan. Jumlah sapuan per rata-rata yang lebih kecil terkadang dapat menghasilkan respons yang lebih jelas. (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

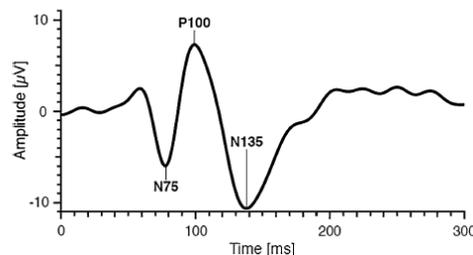
Pada saat stimulus cahaya diberikan, sinyal listrik yang yang dibangkitkan cahaya tersebut sangat kecil dan tersembunyi di dalam sinyal EEG normal. Oleh karena itu, sinyal tersebut diperkuat oleh stimulasi berulang dan waktu tertentu. Kemudian sinyal tersebut dipisahkan dari pembacaan latar belakang EEG dengan menggunakan teknik *signal averaging* (**Gambar 13**). Waktu analisis minimum (durasi sapuan setelah stimulus ditampilkan) untuk orang dewasa adalah 250 ms pasca stimulus. (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

Pemeriksaan sebaiknya dilakukan minimal dua kali pada masing-masing mata untuk memastikan reproduktifitas pola VEP. (Athul S Puthalath, 2019)

Notch filters (sistem penyaring yang menekan sinyal pada frekuensi saluran listrik) dikontraindikasikan, karena dapat mengurangi atau mendistorsi sinyal. Beberapa pengguna mungkin mengalami interferensi elektromagnetik yang parah dari tampilan stimulus yang membuat sulit untuk mendapatkan rekaman yang memuaskan dengan pengaturan filter ini. Idealnya, gangguan tersebut harus dihilangkan dengan melindungi atau dengan memodifikasi peralatan, seperti dengan menata ulang kabel elektroda. (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

2.6. Gelombang Pattern-reversal VEP

Respon VEP ditandai dengan timbulnya setidaknya 2 gelombang negatif dan 1 gelombang positif permanen. N mewakili defleksi negatif dan P mewakili defleksi positif. Bentuk gelombang pada *pattern-reversal* VEP yang khas terdiri dari puncak N75, P100 dan N135 (**Gambar 14**). (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

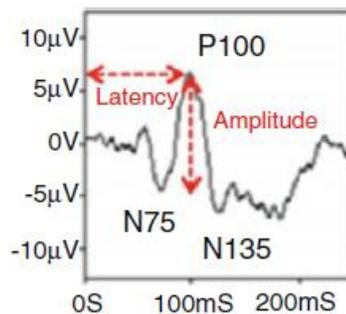


Gambar 14. Bentuk gelombang *pattern-reversal* VEP. (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

Parameter gelombang yang paling umum diukur pada interpretasi VEP dan merupakan jargon dalam pemeriksaan VEP adalah latensi P100. Selain itu, amplitudo merupakan fitur yang berguna untuk dianalisa. (Bhatti, 2020)

2.6.1. Latensi

Latensi adalah jeda waktu yang dibutuhkan oleh impuls saraf untuk dihantarkan dari titik stimulasi (retina) ke pembangkit gelombang di korteks visual. Latensi diukur dari awal stimulus hingga puncak gelombang, diukur dalam satuan milidetik/*milliseconds* (ms).^(Husain, 2017) Latensi mencerminkan integritas fungsional selaput mielin di sepanjang *visual pathway*.^(Yang et al., 2019) Pada standar ISCEV VEP, waktu dari stimulasi hingga ke puncak defleksi menggunakan istilah 'waktu puncak' sinonim dengan 'waktu implisit' atau 'waktu untuk mencapai puncak'. Gelombang *evoked potential* diberi nama sesuai dengan latensi dan polaritasnya setelah stimulasi. Pada VEP, latensi gelombang potensial positif pada elektroda EEG di *midline* oksipital, biasanya terjadi sekitar 100 ms setelah stimulasi pada orang normal, sehingga disebut latensi P100 **(Gambar 15)**.^(Blum and Rutkove, 2007; Husain, 2017; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)



Gambar 15. Latensi dan amplitudo pada *pattern-reversal* VEP.^(Blum and Rutkove, 2007)

Puncak P100 ini biasanya mudah dikenali dan diukur. Korteks visual (*striate*) umumnya dianggap sebagai generator untuk N75 dan P100. Lesi besar di area ini dapat menghilangkan gelombang tersebut.^(Blum and Rutkove, 2007; Seok et al., 2018) Latensi P100 biasanya menunjukkan variasi yang relatif kecil di antara subjek, perbedaan interokuler dalam subjek minimal, dan variasi minimal dengan pengukuran berulang dari waktu ke waktu.^(International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

Latensi VEP dianggap memanjang, saat terjadi perlambatan signifikan setelah stimulus.^(Blum and Rutkove, 2007) Jika latensi dalam batas normal, tetap

harus dibandingkan antara kedua sisi kiri dan kanan untuk menentukan apakah ada yang tidak simetris. Jika dua gelombang memiliki latensi normal tetapi perbedaan yang berlebihan di antara keduanya, hal ini menimbulkan kecurigaan adanya kelainan konduksi di jalur visual pada latensi yang lebih lambat. (Blum and Rutkove, 2007; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

2.6.2. Amplitudo

Amplitudo puncak ke puncak merupakan perbedaan tegangan antara puncak gelombang berturut-turut dari polaritas yang berlawanan. Ukuran standar amplitudo VEP adalah ketinggian P100 dari puncak N75 sebelumnya (**Gambar 15**). (Husain, 2017) Amplitudo gelombang VEP mencerminkan jumlah serabut saraf yang mencapai korteks visual. (Yang et al., 2019) Amplitudo *pattern reversal* VEP bergantung pada ketajaman visus atau derajat kejelasan gambar yang diterima oleh retina dan kemampuan sistem visual untuk mengolah pola. Kelainan refraksi kecil cenderung mengurangi amplitudo rata-rata gelombang VEP. (Kothari et al., 2014) Pada PRVEP juga dapat dinilai perbedaan amplitudo interokular dengan mengukur amplitudo yang didapatkan setelah stimulasi mata kanan dan mata kiri, atau biasa disebut dengan rasio amplitudo. Rasio amplitudo dianggap sebagai pengukuran amplitudo yang lebih sensitif daripada amplitudo puncak ke puncak. (Husain, 2017)

2.6.3. Nilai Normal VEP

Nilai normal atau nilai rujukan merupakan nilai yang dikumpulkan dari hasil pemeriksaan populasi tertentu yang dijadikan sebagai referensi. Nilai tersebut dikumpulkan menjadi data normatif yang menggambarkan distribusi nilai atau pengukuran *baseline* pada individu yang sehat. Nilai atau hasil pengukuran tersebut akan dijadikan sebagai data pembandingan dengan hasil pemeriksaan pasien. (Campbell, 2013; Geffr'e, 2009) Idealnya, semua laboratorium VEP harus mengumpulkan data normatif sendiri dengan menggunakan metodologi yang serupa dengan yang akan digunakan

untuk melakukan pemeriksaan klinis. (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016) Pada pembuatan data normatif VEP, dilakukan pemeriksaan VEP pada sekelompok individu yang sehat dan tidak memiliki penyakit oftalmologis dan neurologis, dengan variabel rekaman standar yang konstan dari waktu ke waktu. Penting untuk memasukkan jenis kelamin dan spektrum usia yang akan dievaluasi. Pada usia ekstrem, seperti pada bayi dan anak, harus memiliki data normatif tersendiri. (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

Pada pembuatan laporan hasil pemeriksaan VEP perlu juga disertakan rentang nilai normal. Rentang nilai normal harus menggunakan analisis statistik deskriptif. (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

Menurut Husain tahun 2018, jika data normatif yang didapatkan terdistribusi normal, nilai batas atas untuk latensi dan amplitudo didefinisikan sebagai nilai rata-rata ditambah 2,5 atau 3 standar deviasi di atas rata-rata. (Husain, 2017; Creel, 2019) Jika data tidak terdistribusi normal, maka digunakan metode persentil, yang menunjukkan probabilitas bahwa VEP dari kelompok populasi referensi akan serupa dengan VEP yang diperoleh. (Husain, 2017) Berdasarkan rekomendasi *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) dan *International Federation of Clinical Neurophysiology* (IFCN), dalam pembuatan data normatif rentang nilai normal atau interval referensi harus mencakup 95% distribusi nilai normatif yang telah diukur pada individu referensi. Dimana, rentang nilai normal berada diantara dua nilai batas normal, paling sering terletak di antara fraksi 0,025 dan 0,975, atau persentil 2,5% - 97,5%. Sehingga, batas atas untuk parameter VEP dengan distribusi data tidak normal berada pada persentil 97,5. (Geffr'e, 2009; Holder, 2010; Husain, 2017; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

2.6.4. Interpretasi *Pattern-Reversal* VEP

Ketika melakukan interpretasi data *evoked potential*, berbagai aspek data dibandingkan dengan nilai-nilai normatif. (Husain, 2017) Semua laporan

VEP, baik untuk dokumentasi lokal ataupun untuk publikasi, harus mencantumkan waktu latensi puncak dan pengukuran amplitudo, bersama dengan interval referensinya (yaitu, nilai normal, batas normal dan kriteria statistik untuk interval). Perbandingan nilai amplitudo dan latensi interokular juga dapat meningkatkan sensitivitas VEP untuk mendeteksi kondisi monokular. Interpretasi hasil pemeriksaan VEP mencakup normalitas dan abnormalitas berdasarkan hasil perbandingan dengan interval referensinya, atau perbedaan antar kedua mata, atau dengan hasil pemeriksaan sebelumnya, serta dikaitkan dengan gambaran klinis dan hasil elektrodiagnostik visual lainnya jika tersedia.^(American Clinical Neurophysiology Society, 2006; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

Abnormalitas VEP tidak spesifik dan dapat terjadi pada berbagai kondisi oftalmologis dan neurologis.^(International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016)

Perpanjangan latensi gelombang menunjukkan bahwa ada perlambatan konduksi jalur saraf dari titik stimulasi ke generator gelombang saraf. Demielinasi saraf optik menghasilkan perpanjangan latensi gelombang P100 tanpa efek signifikan pada amplitudo. Sedangkan penurunan amplitudo dapat menunjukkan adanya kerusakan atau hilangnya sel akson pada *visual pathway* yang disebabkan oleh iskemik, tekanan, atau toksik, dengan efek yang lebih kecil pada latensi.^(Bhatti,2020; Blum and Rutkove, 2007; Husain, 2017; Walsh, 2005)

Penurunan amplitudo biasanya disertai dengan perpanjangan latensi. Jika hasil VEP yang didapatkan hanya berupa penurunan amplitudo, temuan ini jarang ditetapkan sebagai kondisi abnormal. Karena hal ini juga dapat disebabkan oleh alasan teknis, kurangnya atensi, atau sebagai variabilitas antar individu.^(Husain, 2017)

2.6.5. Pengukuran Lain

Penting juga untuk meninjau unsur lain yang dinilai di laboratorium yang tidak terkait langsung dengan *evoked potential*. Pada VEP ketajaman visus dapat membantu dalam menafsirkan *evoked potential* karena mereka dapat memberikan petunjuk apakah terdapat kondisi patologis pada sistem saraf tepi yang dirangsang. Penurunan visus dapat

menyebabkan latensi gelombang P100 memanjang^(Husain, 2017) Seseorang dengan penglihatan 20/20 (6/6) atau yang lebih baik akan menghasilkan amplitudo terbesar, komponen gelombang VEP tercepat dengan menggunakan ukuran pola kotak yang kecil. Sedangkan seseorang dengan ketajaman visus yang buruk membutuhkan ukuran pola kotak yang lebih besar untuk menghasilkan amplitudo yang paling besar dengan komponen gelombang yang tercepat.^(Creel, 2019)

2.7. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Gelombang VEP

2.7.1. Kontras Stimulus

Kontras stimulus yang rendah dapat memanjangkan latensi PRVEP, terutama pada ukuran kotak yang kecil.^(Blum and Rutkove, 2007; Thomas, 1997) Hasil studi oleh Tobimatsu dkk menunjukkan dengan penurunan kontras dapat menyebabkan perpanjangan latensi dan penurunan amplitudo P100.^(Tobimatsu et al., 1993) Hal ini dapat disebabkan oleh penurunan kemampuan penglihatan untuk mengenali objek dan kemungkinan terutama akibat pengaktifan jalur retina sentral menjadi lebih lambat.^(Kothari et al., 2014)

2.7.2. Pencahayaan Rata-Rata Stimulus

Cahaya yang lebih besar dapat mengurangi latensi.^(Blum and Rutkove, 2007) Hal ini juga terbukti pada studi yang dilakukan oleh Tobimatsu dkk, dimana didapatkan rata-rata latensi P100 untuk pencahayaan tinggi secara signifikan lebih pendek daripada pencahayaan rendah untuk semua ukuran kotak stimulus ($P < 0,01$).^(Tobimatsu et al., 1993)

2.7.3. Ukuran Kotak Stimulus

Pada studi oleh Kurita-Tashima dkk, menyimpulkan bahwa latensi P100 memiliki hubungan yang signifikan dengan ukuran kotak stimulus, dengan latensi yang paling cepat pada ukuran kotak sekitar 35 min.^{(Kurita-}

Tashima et al., 1991) Demikian pula untuk nilai rata-rata amplitudo P100, pada studi yang dilakukan oleh Singh dkk, terdapat perbedaan rata-rata yang signifikan secara statistik ($P < 0,05$) pada ukuran kotak yang berbeda. (Shete et al., 2018) Temuan ini menunjukkan adanya kebutuhan menetapkan nilai normal untuk setiap ukuran kotak stimulus untuk aplikasi dalam studi klinis. (Kurita-Tashima et al., 1991)

2.7.4. Usia

Nilai normal PRVEP dapat bervariasi tergantung pada rentang usia. Latensi VEP semakin cepat secara signifikan selama tahun pertama kehidupan, menunjukkan terjadi pematangan yang pesat terutama untuk ukuran kotak yang lebih besar. Pada studi yang dilakukan oleh McCulloch dan Skarf, didapatkan nilai latensi rata-rata berada dalam satu standar deviasi dengan nilai dewasa pada usia 4 bulan untuk kotak 120 min dan 5 bulan untuk 60 min. Latensi VEP kotak yang lebih kecil (30 min, 15 min, dan 7,5 min) tetap jauh lebih lama daripada nilai dewasa hingga usia 2 tahun. (McCulloch and Skarf, 1991) Latensi mulai menjadi seperti gambaran dewasa yang khas pada usia 1 tahun, setidaknya untuk ukuran kotak yang lebih besar, dan pada usia 5 tahun untuk kotak yang lebih kecil. Pada usia 5 tahun, perkembangan retina, kepadatan sel kortikal, mielinisasi, dan ketajaman visual sudah cukup mendekati orang dewasa, sehingga anak-anak pada usia ini sudah menghasilkan bentuk gelombang VEP dewasa. (Blum and Rutkove, 2007; Creel, 2019)

Latensi berkurang secara signifikan selama masa maturasi, yaitu antara usia 6 hingga 20 tahun baik pada laki-laki maupun perempuan. Stabil di awal masa dewasa, dimana pada usia antara 20 hingga 50 tahun latensi tidak berubah secara signifikan seiring bertambahnya usia. Setelah usia 50 tahun latensi mulai bertambah. (Creel, 2019; Emmerson-Hanover et al., 1994; Sawaya et al., 2017) Peningkatan latensi P100 lebih bermakna pada ukuran stimulus yang lebih kecil 12 atau 15 min daripada stimulus 50 atau 48 min. (Thomas, 1997)

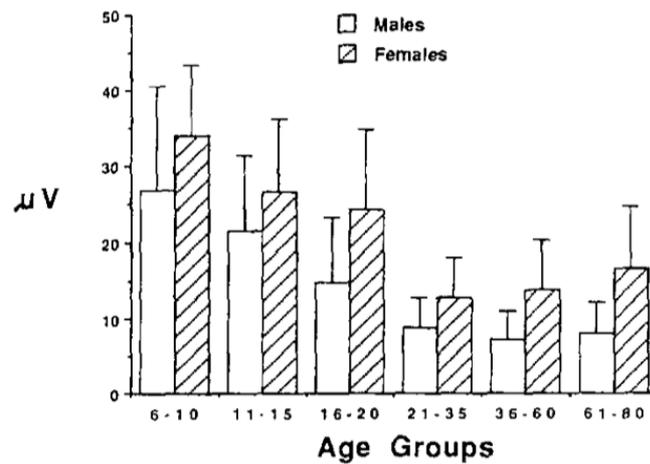
Sedangkan untuk amplitudo, terdapat perbedaan pada beberapa hasil studi mengenai pengaruh usia terhadap amplitudo P100 PRVEP. Suatu studi PRVEP pada orang dewasa oleh Sawaya dkk, ditemukan penurunan amplitudo P100 seiring bertambahnya usia.^(Sawaya et al., 2017) Namun, pada studi oleh Tobimatsu dkk menyimpulkan bahwa amplitudo P100 tidak terpengaruh oleh efek penuaan seperti pada latensi.^(Tobimatsu et al., 1993)

Dua periode kehidupan yang paling bervariasi dalam fisiologi VEP adalah beberapa tahun pertama selama pematangan dini dan pada akhir kehidupan. VEP di usia lanjut bahkan lebih bervariasi daripada anak-anak yang sedang berkembang.^(Creel, 2019) Sehingga, data normatif orang dewasa tidak dapat digeneralisasi untuk populasi anak atau lansia dan diperlukan data normatif tersendiri untuk rentang usia tersebut.^(International Society for Clinical Electrophysiology of Vision et al., 2016) Tobimatsu dkk menyimpulkan bahwa perubahan latensi P100 mungkin mencerminkan penuaan baik dari traktus nervus optik dan korteks visual terutama di *fissura calcarine*. Sejumlah kontribusi saraf dan biokimia telah diusulkan untuk menjelaskan perubahan fungsi visual dengan bertambahnya usia yaitu: (1) penurunan kecepatan konduksi di nervus optik dan *visual pathway* karena regenerasi mielin yang rusak atau distrofi aksonal; (2) degenerasi sel ganglion retina; (3) perubahan fungsi neurotransmitter dan peningkatan penundaan sinaptik; dan (4) hilangnya neuron di korteks genikulatum lateral dan korteks *striate*.^(Tobimatsu et al., 1993)

II.7.5. Jenis Kelamin

Pengaruh jenis kelamin terhadap PRVEP lebih dikaitkan dengan adanya perbedaan tinggi amplitudo gelombang P100 antara laki-laki dan perempuan pada subkelompok usia tertentu. Pada studi oleh Emmerson-Hanover dkk didapatkan amplitudo N70-P100 pada perempuan lebih tinggi daripada laki-laki. Amplitudo antara usia 6 hingga 20 tahun menurun secara linier dengan usia untuk kedua jenis kelamin (**Gambar 16**). Sedangkan setelah usia 20 tahun, amplitudo laki-laki berubah sangat

sedikit seiring bertambahnya usia sedangkan amplitudo perempuan meningkat. (Emmerson-Hanover et al., 1994)



Gambar 16. Perbandingan amplitudo sepanjang usia berdasarkan jenis kelamin. Perempuan memiliki amplitudo N70-P100 yang lebih tinggi daripada pria. (Emmerson-Hanover et al., 1994)

Hasil tersebut juga serupa dengan yang didapatkan pada studi oleh Wijaya dkk, dimana ditemukan rerata amplitudo P100 perempuan lebih tinggi secara signifikan dibandingkan laki-laki dengan ukuran kotak stimulus baik 16' maupun 32'. (Wijaya et al., 2018) Sedangkan pada studi Wijaya dkk dan Mahjoob dkk, untuk latensi tidak berbeda secara signifikan. (Mahjoob et al., 2019; Wijaya et al., 2018) Wijaya dkk menyimpulkan bahwa, meskipun perbedaan lingkaran kepala pada studi tersebut berbeda signifikan secara statistik (sebesar 1,18cm), namun belum tentu memberikan dampak klinis terhadap latensi VEP yang signifikan. (Wijaya et al., 2018)

Penyebab pasti perbedaan gender dalam parameter VEP ini tidak jelas tetapi mungkin terkait dengan perbedaan anatomis dan endokrin. Beberapa studi telah mengaitkan hubungan perbedaan lingkaran kepala laki-laki dan perempuan dengan VEP. Guthkelch dkk mengaitkan perbedaan jenis kelamin ini dengan perbedaan geometri kepala antara pria dan wanita daripada perbedaan biologis. Dion dkk menganalisa perbedaan jenis kelamin pada VEP pada anak usia sekolah dan mendapatkan bahwa latensi yang lebih pendek pada anak perempuan muncul sebagian besar karena ukuran kepala. (Sharma, 2015) Stockard dkk pada tahun 1979 mendeteksi adanya perbedaan jarak nasion-inion pada laki-laki dan

perempuan yang memungkinkan perbedaan ukuran kepala bertanggung jawab pada latensi wanita yang lebih pendek. (Emmerson-Hanover et al., 1994)

Pengaruh faktor hormon terhadap VEP dikaitkan dengan kadar katekolamin. Emmerson-Hanover dkk menyatakan bahwa mekanisme lain yang mungkin mendasari perbedaan jenis kelamin PRVEP termasuk perbedaan kadar katekolamin. (Emmerson-Hanover et al., 1994) Sedangkan Kaneda Y dkk mendalilkan bahwa selain perbedaan sistem neuroendokrinologis, perbedaan genetik juga memegang peranan dalam perbedaan VEP terkait dengan jenis kelamin. (Sharma, 2015)

Dengan demikian, dianjurkan menentukan nilai normatif berbasis jenis kelamin dalam analisis data klinis VEP untuk tujuan diagnostik dan terapeutik. (Dotto et al., 2017)

2.7.6. Lingkar Kepala

Dihipotesiskan bahwa ukuran kepala secara tidak langsung akan mencerminkan ukuran otak dan panjang *visual pathway* dan juga waktu konduksi. Oleh karena itu, Gupta dkk mengukur ukuran kepala (dari nasion ke inion) untuk memverifikasi hubungannya dengan perbedaan hasil parameter PRVEP. Namun, didapatkan bahwa ukuran kepala ditemukan tidak berkorelasi signifikan dengan latensi P100. Hasil yang sama juga didapatkan pada studi yang dilakukan oleh Wijaya dkk. (Gupta et al., 2016; Wijaya et al., 2018)

Namun, hasil berbeda didapatkan pada studi oleh Kothari dkk. Dimana ditemukan korelasi positif dari latensi P100 dan latensi N 155 dengan lingkaran kepala rata-rata. Artinya, semakin kecil lingkaran kepala, latensi juga semakin pendek, dan sebaliknya. Sedangkan pada amplitudo P100 didapatkan korelasi negatif yang sangat signifikan dengan lingkaran kepala. Artinya, semakin kecil lingkaran kepala, amplitudo semakin tinggi, dan sebaliknya. Kohari dkk menyimpulkan bahwa lingkaran kepala yang besar menunjukkan ukuran otak yang lebih besar dan *visual pathway* yang lebih panjang, sehingga memperpanjang latensi dan durasi VEP. Sedangkan, ukuran otak yang lebih kecil menunjukkan *visual pathway*

yang lebih pendek dan mungkin menjadi penyebab latensi yang lebih pendek. Temuan ini menunjukkan bahwa latensi dan amplitudo PRVEP dipengaruhi oleh lingkar kepala pada individu yang sehat. (Kothari et al., 2012)

2.7.7. Kelainan Refraksi

Kelainan refraksi dapat mempengaruhi hasil perekaman VEP karena dapat menyebabkan penglihatan tidak fokus dan mengaburkan stimulus. (Gupta et al., 2021). Pada studi oleh Millodot dkk, ditemukan amplitudo VEP berkurang 25% per dioptri pengaburan visus dan efeknya cukup besar untuk 0,25 D. VEP lebih sensitif terhadap perubahan refraksi yang kecil daripada *electroretinogram* (ERG), mungkin karena VEP sangat ditentukan oleh pandangan sentral sedangkan ERG lebih mewakili seluruh bidang stimulus. (Kothari et al., 2014) Sehingga, saat melakukan pemeriksaan VEP, kelainan refraksi harus diperhatikan dan dikoreksi untuk meminimalkan hasil positif palsu. (Gupta et al., 2021; Yang et al., 2019)

2.7.8. Kelainan Okular

Kelainan okular yang menyebabkan berkurangnya pencahayaan pada retina cenderung menurunkan amplitudo P100, sedangkan pemanjangan latensi VEP biasanya minimal. Kelainan tersebut termasuk mata yang tertutup, ptosis, kekeruhan kornea, katarak, miosis berat, atau perdarahan dan kekeruhan lain yang terdapat pada cairan dalam bola mata. Retinopati, disfungsi makula dan glaukoma dapat sedikit meningkatkan latensi P100. (Blum and Rutkove, 2007)

Sebuah studi yang menilai peran PRVEP dalam mendeteksi kasus awal POAG menemukan adanya penurunan amplitudo dan pemanjangan latensi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Studi ini menyimpulkan peningkatan waktu latensi secara signifikan terkait dengan perkembangan kerusakan nervus optik. (Ruchi et al., 2012) Pemanjangan latensi PVEP yang abnormal juga dapat terjadi pada pasien hipertensi okular. Studi yang dilakukan oleh Towle dan Moskowitz menemukan adanya pemanjangan latensi PVEP yang abnormal pada 9 dari 40 mata pasien

hipertensi okular dengan tekanan bola mata di atas 21 mmHg. Peningkatan latensi ini diduga akibat adanya lesi nervus optik yang sebenarnya telah terjadi namun belum ditemukan pada pemeriksaan lain.^(Towle and Moskowitz, n.d.)

2.7.9. Kelainan Nervus Optik

Setiap kelainan yang mempengaruhi *visual pathway* dapat mempengaruhi gelombang VEP, termasuk kelainan di retina, nervus optik, *optic radiation*, dan korteks oksipital.^(Creel, 2019) Kondisi patologis pada nervus optik yang dapat mempengaruhi gelombang VEP yaitu :

a. Optic Nerve Demyelination. Proses demielinisasi nervus optik akan menyebabkan perlambatan konduksi saraf, kegagalan dalam mentransmisikan impuls, dan degenerasi aksonal sekunder, yang ditandai dengan adanya pemanjangan latensi P100 dan penurunan amplitudo pada pemeriksaan VEP.^(Blum and Rutkove, 2007; Comi et al, 1999; Veselinovi and Duric, 2004.)

Demielinisasi dapat terjadi pada pasien neuritis optik dan *multiple sclerosis* (MS). Kelainan VEP pada pasien MS dapat terdiri dari keterlambatan latensi satu atau lebih komponen dan kelainan morfologi.^(Comi et al 1999) Pada pasien neuritis optik, pemanjangan latensi PVEP juga dapat berlanjut bahkan setelah terjadi pemulihan klinis.^(Holder, 2004)

b. Ischaemic Optic Neuropathy. Studi oleh Wilson pada pasien *ischaemic optic neuropathy* campuran antara arteritik dan non-arteritik, didapatkan bahwa kelainan yang dominan adalah penurunan amplitudo dan hanya empat pasien yang menunjukkan perubahan latensi.^(Wilson, 1978)

Hasil serupa juga didapatkan pada studi oleh Veselinovic, pasien dengan *posterior ischaemic optic neuropathy* mengalami penurunan amplitudo P100 lebih sering dibandingkan dengan pemanjangan latensi. Pada *posterior ischaemic optic neuropathy*, terjadi obstruksi jaringan pembuluh darah menyebabkan iskemik nervus optik. Kerusakan yang terjadi dapat bersifat permanen, namun beberapa diantaranya mungkin dapat

mengalami pemulihan. Diperkirakan bahwa konduktivitas melalui akson yang bertahan tidak terpengaruh sehingga memberikan gambaran pemanjangan latensi yang lebih rendah dibandingkan dengan neuritis optik. Veselinovic menyimpulkan bahwa penurunan amplitudo dikaitkan akibat penurunan ketajaman visus.^(Veselinovi and Duric,2004)

c. *Compressive Optic Neuropathy.* *Compressive Optic Neuropathy* dapat disebabkan oleh berbagai kondisi yang mendesak *visual pathway* anterior, seperti hidrosefalus dan lesi intrakranial.^(Creel, 2019; Holder, 2004) Pada suatu studi *optic nerve compression*, didapatkan bukti patologis adanya demielinisasi pada nervus optik dengan menggunakan model balon pada nervus optik kucing. Pengamatan ini membuktikan bahwa pemanjangan latensi VEP pada kompresi nervus optik dapat terjadi bahkan sebelum timbulnya tanda atau gejala visual. Sedangkan perubahan amplitudo didapatkan bila telah terjadi gangguan ketajaman visus dan defek lapang pandangan.^(Fishman, 2001)

d. *Traumatic Optic Neuropathy.* *Traumatic Optic Neuropathy* (TON) adalah suatu komplikasi yang berpotensi timbul pasca trauma di daerah kepala atau wajah. Cedera pada nervus optik dapat terjadi akibat luka penetrasi langsung atau yang lebih sering secara tidak langsung akibat trauma tumpul pada kepala.^(Lam, 2005) Perubahan gelombang VEP pada pasien post trauma kepala berat dapat berupa tidak adanya gelombang akibat inflamasi hebat yang menyebabkan kompresi nervus optik dan area oksipital otak. Namun, gelombang VEP dapat muncul kembali setelah inflamasi mereda.^(Creel, 2019)

e. *Toxic Optic Neuropathy.* Beberapa obat dapat menjadi racun yang merusak fungsi nervus optik dengan mekanisme beragam. Kerusakan tersebut dapat menyebabkan inflamasi, iskemik, maupun degenerasi aksonal kronis nervus optik, sehingga menyebabkan abnormalitas VEP berupa penurunan amplitudo dan pemanjangan latensi.^(Holder, 2004) Obat-obatan dan zat racun yang toksik terhadap nervus optik termasuk rokok,

ethambutol, isoniazid, linezolid, amiodarone, carbon monoxide, ethylene glycol, methanol, sildenafil (Viagra) dan infliximab. (Creel, 2019; Holder, 2004)

2.7.10. Kelainan Sistem Saraf Pusat

Seperti pada kelainan visual pathway, semua kelainan yang mengenai korteks visual juga dapat mempengaruhi gelombang VEP. Seperti pada infeksi *meningitis cryptococcal* atau *meningeal tuberculosis* dapat memperlambat latensi VEP. (Athul S Puthalath, 2019; Creel, 2019) Selain itu, tumor – tumor intrakranial dapat menimbulkan abnormalitas gelombang VEP bila menyebabkan desakan pada *visual pathway* dan menimbulkan *compressive optic neuropathy*. Tumor yang umum didapatkan adalah *meningioma*, *optic nerve gliomas* dan tumor *pituitary* yang meluas secara asimetris. (Creel, 2019; Holder, 2004)

Kelainan VEP juga didapatkan pada penderita epilepsi akibat penyakit epilepsi itu sendiri ataupun sebagai efek konsumsi obat-obat anti epilepsi. (Jancic et al., 2018) Epilepsi merupakan gangguan pada otak yang ditandai dengan kejang yang kronis. (Valerie Jewells, 2014) Secara umum, kelainan VEP yang dapat ditemukan adalah amplitudo yang besar secara abnormal mencerminkan peningkatan sensitivitas kortikal, sedangkan keterlambatan dalam penyebaran sinyal menunjukkan adanya lesi pada jalur sensorik pusat. Mekanisme abnormalitas VEP pada epilepsi yaitu akibat perubahan neurotransmitters (*gamma amino butyric acid [GABA]* dan *glutamate*), mekanisme *non-neurotransmitter-related*, atau kombinasi. Studi oleh Hamed dkk menyimpulkan bahwa penggunaan obat anti epilepsi dalam jangka waktu lama seperti *carbamazepine* (CBZ) dan *valproate* (VPA) dapat menyebabkan gangguan sekunder pada sistem saraf pusat, sehingga dapat terjadi abnormalitas VEP berupa pemanjangan latensi dan penurunan amplitudo P100. (Hamed et al., 2015)

2.7.11. Penyakit Sistemik

Beberapa penyakit sistemik yang dapat menyebabkan perubahan VEP diantaranya adalah penyakit disfungsi tiroid, diabetes melitus, dan hipertensi. Penyakit tiroid yang telah menyebabkan oftalmopati dapat memperpanjang latensi P100 akibat kompresif *visual pathway* anterior.^(Lam, 2005) Pada hipotiroid terjadi penurunan gelombang VEP secara umum. Tamburini dkk mencatat korelasi yang signifikan antara peningkatan latensi VEP P100 dan penurunan kadar *tiroksin* (T4). Dalam studi tentang *pattern* ERG dan *pattern* VEP, Holder dan Condon menyimpulkan bahwa keterlambatan PVEP pada hipotiroidisme setidaknya sebagian disebabkan oleh disfungsi retina sentral yang reversibel.^(Lam, 2005)

Pada pasien diabetes melitus, kelainan VEP dapat terjadi meskipun belum terdeteksi adanya kelainan retinopati. Pada studi oleh Heravian dkk, ditemukan latensi gelombang P100 secara signifikan lebih lama pada pasien diabetes melitus tipe II tanpa retinopati dibandingkan dengan kontrol normal ($P < 0,001$). Selain itu, terdapat penurunan yang signifikan dalam amplitudo N75 ($P = 0,037$) pada subjek diabetes. Peningkatan latensi PVEP tersebut diduga merupakan tanda telah terjadi kerusakan sel ganglion retina yang terjadi sebelum munculnya tanda-tanda retinopati diabetik yang dapat terdeteksi pada pemeriksaan oftalmologi pertama.^(Heravian et al., n.d.)

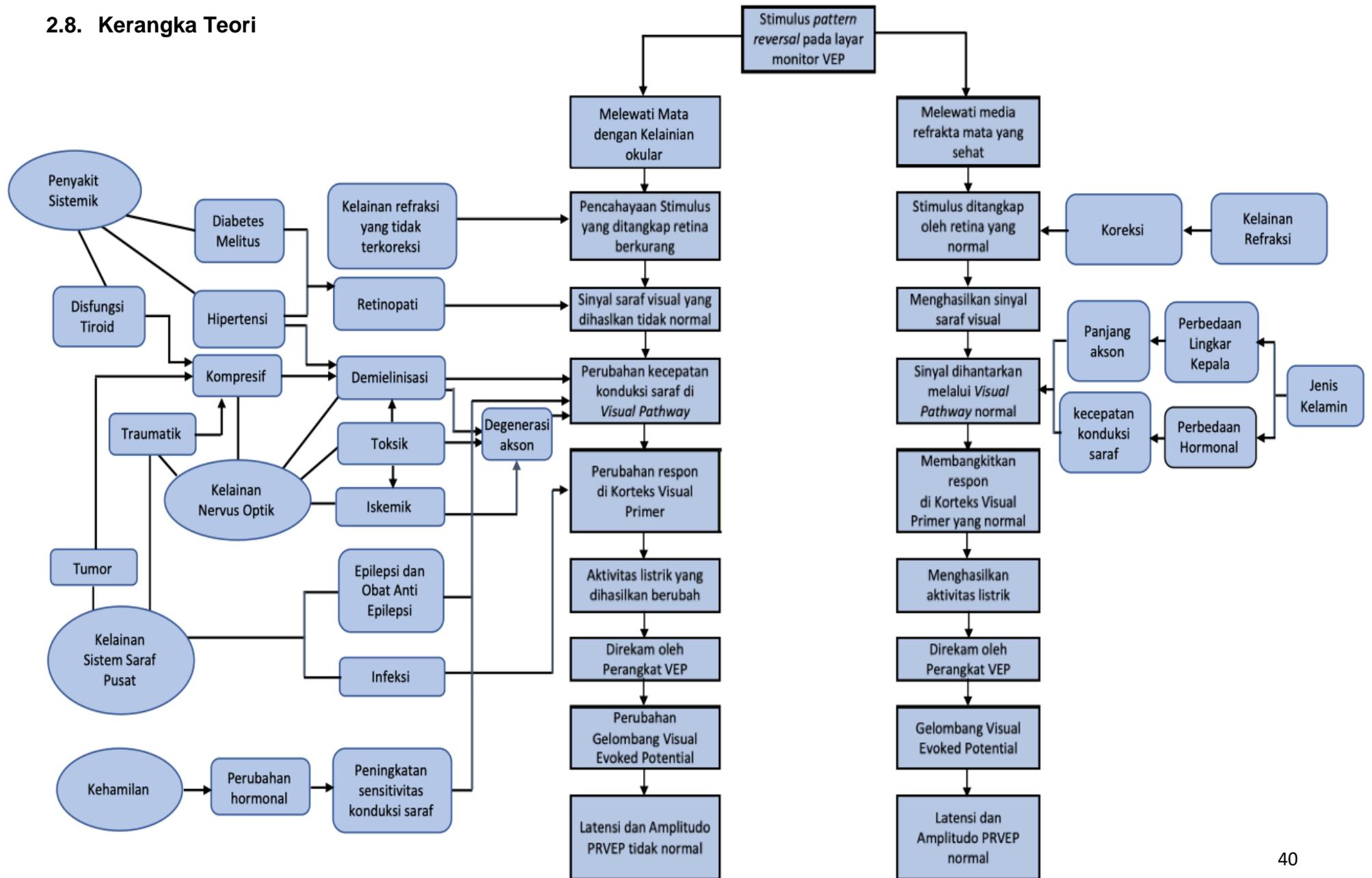
Hipertensi dapat menyebabkan perubahan endotel vaskular termasuk hialinisasi yang mengarah ke demielinasi dan infark otak. Pada studi oleh Balakrishnan dan Natarajan ditemukan pemanjangan latensi N75, P100, dan N145 secara signifikan secara statistik pada individu hipertensi bila dibandingkan dengan individu normotensif. Pada studi tersebut disimpulkan bahwa pemanjangan latensi menunjukkan bahwa ada beberapa demielinasi yang terjadi di jalur sensorik selama hipertensi. Patofisiologi disfungsi sistem saraf pusat pada hipertensi mungkin disebabkan oleh spasme arteri dan arteriolar pada pembuluh darah otak, yang disertai dengan degenerasi fibrinoid pada arteri kecil dapat

menyebabkan mikroinfark pada *grey nuclei* dan *white matter* otak. (Balakrishnan and Natarajan, 2018) Selain itu, Achuthan dan S menyimpulkan bahwa penurunan latensi P100 secara signifikan menunjukkan berkembangnya retinopati hipertensi subklinis pada tahap yang sangat awal dari hipertensi, dimana belum terdeteksi pada pemeriksaan klinis rutin. (Achuthan and S, 2015)

2.7.12. Kehamilan

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Marsh MS dkk untuk membandingkan perbedaan pola VEP antara wanita hamil dan tidak hamil, diamati bahwa rata-rata latensi P100 untuk semua respon lebih pendek pada wanita hamil. Perbedaan kadar steroid dalam darah mungkin merupakan penyebab perbedaan latensi P100 antara wanita hamil dan tidak hamil. (Sharma, 2015) Hasil yang sama juga diperoleh Tandon dkk yang menyimpulkan bahwa kehamilan normal meningkatkan sensitivitas proses konduksi saraf *visual pathways* dengan mekanisme pasti yang belum diketahui. (Pillamlaool, n.d.)

2.8. Kerangka Teori



2.9. Kerangka Konsep

