

**PENGARUH TERAPI ETAMIBUTOL TERHADAP NERVUS OPTIK
DITINJAU DARI AMPLITUDO DAN LATENSI *VISUAL EVOKED*
POTENTIAL, TES PENGLIHATAN WARNA FARNSWORTH MUNSELL
D-15, SERTA TES SENSITIVITAS KONTRAS LEA *LOW CONTRAST*
*FLIP CHART***

*THE EFFECT OF ETHAMBUTOL THERAPY ON THE OPTIC NERVE IN
TERMS OF AMPLITUDE AND LATENCY OF VISUAL EVOKED
POTENTIAL, FARNSWORTH MUNSELL D-15 COLOR VISION TEST,
AND LEA LOW CONTRAST FLIP CHART CONTRAST SENSITIVITY
TEST*

ARANDZ RUTTU



**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
UNIVERSITAS HASANUDDIN
M A K A S S A R
2022**

**PENGARUH TERAPI ETAMBUTOL TERHADAP NERVUS OPTIK
DITINJAU DARI AMPLITUDO DAN LATENSI *VISUAL EVOKED
POTENTIAL*, TES PENGLIHATAN WARNA FARNSWORTH MUNSELL
D-15, SERTA TES SENSITIVITAS KONTRAS LEA *LOW CONTRAST
FLIP CHART***

Tesis

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

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

ARANDZ RUTTU
C025 172 005

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 NERVUS OPTIK DITINJAU DARI AMPLITUDO DAN LATENSI VISUAL EVOKED POTENTIAL, TES PENGLIHATAN WARNA FARNSWORTH MUNSELL D-15, SERTA TES SENSITIVITAS KONTRAS LEA LOW CONTRAST FLIP CHART

Disusun dan diajukan oleh

Arandz Ruttu

Nomor Pokok : C025 172 005

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

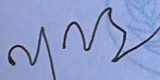
pada tanggal 1 Juli 2022


dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,


Pembimbing Pendamping,



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


dr. Nurjannah Linawa, Sp.P(K)
NIP.197503212002122004

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 "Pengaruh Terapi Etambutol terhadap Nervus Optik ditinjau dari Amplitudo dan Latensi *Visual Evoked Potential*, Tes Penglihatan Warna Farnsworth Munsell D-15, serta Tes Sensitivitas Kontras LEA *Low Contrast Flip Chart*" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Yunita, Sp.M(K), M.Kes sebagai Pembimbing Utama dan dr. Nurjannah Lihawa, 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.

Makassar, Juli 2022



ARANDZ RUTTU
C025 172 005

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 NERVUS OPTIK DITINJAU DARI AMPLITUDO DAN LATENSI *VISUAL EVOKED POTENTIAL*, TES PENGLIHATAN WARNA FARNSWORTH MUNSELL D-15, SERTA TES SENSITIVITAS KONTRAS LEA *LOW CONTRAST FLIP CHART*”, 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 atas segala doa, nasehat, kasih sayang, dan dukungan yang telah diberikan hingga saat ini.

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. Nurjannah Lihawa, 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. Batari Todja Umar, Sp.M(K) selaku penguji, penasehat akademik, 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. 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.
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. Staf Poli Mata RS UNHAS : Ayu Asriyani dan Andi Soraya Purnamanda, serta staf Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar yang telah membantu dalam proses penelitian.
8. Teman seangkatan : dr. Irnawanti Lestari, dr. Meiliana Lay, dr. Gerhanawati, dr. Muh. Anugrah Fadhil, dr. Widodo Prima Utama, dr. Nur Aulia Amir, dan dr. Linda Minar Herawati yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan sejak awal hingga saat ini.
9. dr. Fachria Jumiah, dr. La Ode Hamzah, dan semua teman sejawat peserta PPDS

Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu memberikan dukungan selama ini.

10. 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.
11. Istri tercinta dr. Herin Arini dan anak tersayang Gwena Paradisa atas kesabaran, dukungan, dan pengertian selama proses pendidikan.

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

Arandz Ruttu

ABSTRAK

ARANDZ RUTTU, Pengaruh Terapi Etambutol terhadap Nervus Optik ditinjau dari Amplitudo dan Latensi Visual Evoked Potential, Tes Penglihatan Warna Farnsworth Munsell D-15, serta Tes Sensitivitas Kontras LEA Low Contrast Flip Chart (dibimbing oleh Yunita, Nurjannah Lihawa, dan Muhammad Firdaus Kasim)

Penelitian ini bertujuan untuk menilai perbedaan amplitudo dan latensi dari gelombang *visual evoked potential*, penglihatan warna, serta sensitivitas kontras pada pasien tuberkulosis sebelum mengonsumsi etambutol, 1 bulan setelah mengonsumsi etambutol, dan 2 bulan setelah mengonsumsi etambutol.

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 *visual evoked potential* dengan stimulus *pattern-reversal*, tes penglihatan warna Farnsworth Munsell D-15, dan tes sensitivitas kontras LEA Low Contrast Flip Chart pada *baseline* (sebelum mengonsumsi obat), 1 bulan setelah mengonsumsi obat, dan 2 bulan setelah mengonsumsi obat.

Hasil penelitian menunjukkan signifikansi perbedaan latensi visual evoked potential pada bulan pertama ($p = 0.000$) dan bulan kedua ($p = 0.000$) serta signifikansi perbedaan sensitivitas kontras pada bulan kedua ($p = 0.014$) setelah mengonsumsi obat. Tidak ada perbedaan signifikan pada pemeriksaan warna dan amplitudo *visual evoked potential*.

Kata Kunci : Etambutol, *Visual Evoked Potential*, Farnsworth Munsell, Sensitivitas Kontras

ABSTRACT

ARANDZ RUTTU, The Effect of Ethambutol Therapy on the Optic Nerve in terms of Amplitude and Latency of Visual Evoked Potential, Farnsworth Munsell D-15 Color Vision Test, and LEA Low Contrast Flip Chart Contrast Sensitivity Test (supervised by Yunita, Nurjannah Lihawa, and Muhammad Firdaus Kasim)

This study was aimed to assess the difference in amplitude and latency of visual evoked potential, color vision, and contrast sensitivity in tuberculosis patients before taking ethambutol, 1 month after taking ethambutol, and 2 months after taking ethambutol.

This study was 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 in this study. Parameters evaluated were visual evoked potential with a pattern-reversal stimulus, color vision with Farnsworth Munsell D-15, and contrast sensitivity with LEA Low Contrast Flip Chart at baseline (before taking the medication), 1 month after taking the medication, and 2 months after taking the medication.

The results showed a significant difference in latencies of visual evoked potential visual in the first month ($p = 0.000$) and the second month ($p = 0.000$) after taking the medication. There was a significant difference in contrast sensitivity in the second month ($p = 0.014$) after taking the medication. There was no significant change in color vision and amplitude of visual evoked potential.

Keywords: Ethambutol, Visual Evoked Potential, Farnsworth Munsell, Contrast Sensitivity

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	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian	5
I.4. Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1. Anatomi Nervus Optik	6
II.2. Fisiologi Nervus Optik	9
II.3. Neuropati Optik	10
II.4. Etambutol	10
II.5. Epidemiologi	12
II.6. Patomekanisme Neuropati Optik akibat Etambutol	13
II.7. Manifestasi Okuler	16
II.7.1. <i>Visual Evoked Potential</i>	18
II.7.2. Tes Penglihatan Warna (Farnsworth Munsell D-15)	26

II.7.3. Tes Sensitivitas Kontras (LEA <i>Low Contrast Flip Chart</i>)	30
II.8. Kerangka Teori.....	32
II.9. Kerangka Konsep.....	33
II.10. Hipotesis	34
BAB III. METODE PENELITIAN	35
III.1. Rancangan Penelitian	35
III.2. Lokasi dan Waktu Penelitian	35
III.3. Populasi dan Sampel Penelitian	35
III.4. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	37
III.5. Definisi Operasional	38
III.6. Sarana Penelitian	39
III.7. Prosedur Penelitian	39
III.8. Analisis Data	41
III.9. Alur Penelitian	42
BAB IV. HASIL PENELITIAN	30
IV.1. Karakteristik Sampel	43
IV.2. Analisis	44
BAB V. PEMBAHASAN.....	48
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	55
VI.1. Kesimpulan	55
VI.2. Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN.....	62

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Jenis dan dosis obat anti-TB.....	11
Tabel 2. Dosis awal yang dianjurkan untuk infeksi mikrobakteri.....	12
Tabel 3. Dosis paduan OAT-KDT Kategori 1 : 2HRZE/ 4(HR)3	12
Tabel 4. Prevalensi Neuropati Optik akibat Etambutol yang diperkirakan untuk setiap dosis.....	16
Tabel 5. Karakteristik Sampel	44
Tabel 6. Amplitudo VEP sebelum, setelah 1 bulan, dan setelah 2 bulan pengobatan etambutol.....	45
Tabel 7. Latensi VEP sebelum, setelah 1 bulan, dan setelah 2 bulan pengobatan etambutol.....	46
Tabel 8. Sensitivitas Kontras sebelum, setelah 1 bulan, dan setelah 2 bulan pengobatan etambutol.....	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Nervus Optik.....	7
Gambar 2. Vaskularisasi Nervus Optik	8
Gambar 3. Struktur Etambutol	11
Gambar 4. Ilustrasi mekanisme aksi obat anti-TB.....	13
Gambar 5. Ilustrasi patomekanisme toksisitas akibat Etambutol.....	14
Gambar 6. Perlengkapan VEP	20
Gambar 7. Lokasi penempatan elektroda VEP	20
Gambar 8. <i>Flash</i> VEP.....	22
Gambar 9. Pattern onset/offset VEP	23
Gambar 10. Contoh gambaran normal PR-VEP	24
Gambar 11. Respon klinis dan stimulus VEP.....	24
Gambar 12. Tes Farnsworth Munsell D-15	27
Gambar 13. Interpretasi Farnsworth Munsell D-15	28
Gambar 14. LEA <i>Low Contrast Flip Chart</i>	31
Gambar 15. Amplitudo VEP sebelum, setelah 1 bulan, dan setelah 2 bulan pengobatan etambutol.....	45
Gambar 16. Latensi VEP sebelum, setelah 1 bulan, dan setelah 2 bulan pengobatan etambutol.....	46
Gambar 17. Sensitivitas Kontras sebelum, setelah 1 bulan, dan setelah 2 bulan pengobatan etambutol.....	47

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
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

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
APAF-1	<i>Apoptosis activating factor-1</i>
BCVA	<i>Best corrected visual acuity</i>
Cyt c	<i>Cytocrom c</i>
Cz	<i>Ground electrode</i>
DNA	Deoxyribonucleid Acid
DOTS	Directly Observed Treatment Short-Course
EEG	Elektroensefalogram
EMB	Etambutol
FM	Farnsworth Munsell
Fz	<i>Reference electrode</i>
Hz	Hertz
kΩ	kilo Ohm
LED	<i>Light emitting diode</i>
mm	milimeter
mmHg	milimeter air raksa
MPTP	Pori transisi permeabilitas mitokondria
ms	<i>milisecond</i>
n	Jumlah
nm	nanometer
Oz	<i>Active electrode</i>
PR-VEP	<i>Pattern reversal – visual evoked</i>

	<i>potential</i>
RAPD	<i>Relative afferent pupillary defect</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
RS	Rumah Sakit
SD	Standar Deviasi
TB	Tuberkulosis
VEP	<i>Visual Evoked Potential</i>
WHO	World Health Organization
Zn	Seng

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular melalui udara (biasanya menyerang paru-paru) yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Indonesia merupakan salah satu negara dengan insiden kasus TB tertinggi, dimana jumlah kasus baru TB di Indonesia pada tahun 2020 sebanyak 393.323 kasus. Laporan *World Health Organization (WHO)* menunjukkan bahwa Indonesia menduduki peringkat kedua penyumbang kasus TB di dunia setelah India dan 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 dikelola dengan menggunakan strategi *Directly Observed Treatment Short-Course (DOTS)* yang merupakan salah satu cara untuk menjamin keberhasilan program pengobatan TB mengenai kepatuhan dan keteraturan pasien dengan mengawasi dan mengontrol pengobatan pasien. Indonesia mulai melaksanakan program DOTS pada tahun 1995, dimana program ini berfokus pada pemulihan pasien dan deteksi kasus dini yang bertujuan untuk merampingkan pengobatan dan menghindari penularan melalui kontak tiap orang. Antibiotik seperti etambutol, rifampisin, isoniazid, streptomisin, dan pirazinamid merupakan obat yang sudah digunakan selama bertahun-tahun sebagai anti-TB. (Kementerian Kesehatan RI, 2015; Prameswari A, 2018)

Etambutol (EMB) adalah antibiotik bakteriostatik yang dapat

memberikan efek samping berupa gangguan penglihatan yang disebabkan oleh neuropati optik toksik. Gangguan penglihatan yang dapat terjadi antara lain penurunan ketajaman penglihatan, gangguan penglihatan warna, dan adanya skotoma sentral maupun sekosentral. Meskipun mekanisme dari neuropati optik akibat penggunaan EMB masih belum diketahui dengan pasti, namun hipotesis mengatakan bahwa hal ini mungkin terjadi karena adanya gangguan fosforilasi oksidatif akibat berkurangnya ketersediaan tembaga di mitokondria atau dari aktivasi lisosom yang terhambat. (Chamberlain P et al, 2017)

Penegakan diagnosis dan pemantauan progresivitas neuropati optik secara umum membutuhkan beberapa modalitas pemeriksaan, salah satunya yaitu *visual evoked potential* (VEP). Gelombang VEP adalah sinyal elektrofisiologis yang muncul setelah adanya stimulasi visual di korteks visual yang direkam menggunakan elektroda non-invasif pada beberapa titik di kulit kepala. Setiap kerusakan pada sistem jalur visual dapat menghasilkan VEP yang abnormal, baik amplitudo yang menurun, latensi yang memanjang, ataupun keduanya. (Puthalath AS et al, 2018; Odom J et al, 2016) VEP dapat mendeteksi perubahan subklinis fungsi saraf optik ketika terapi EMB dihentikan sehingga VEP dapat dilakukan untuk pemantauan rutin fungsi okuler pada pasien dengan TB yang sedang menjalani pengobatan. (Yiannikas C et al, 1983)

Manifestasi klinis neuropati optik akibat penggunaan EMB yang juga dapat terjadi yaitu gangguan penglihatan warna atau diskromatopsia. Tanda dan gejala neuropati optik akibat EMB bisa terjadi secara subklinis pada tahap awal dan diskromatopsia biasanya merupakan tanda awal suatu toksisitas. Salah satu modalitas untuk menilai penglihatan warna

yaitu pemeriksaan Farnsworth Munsell (FM), dimana pemeriksaan ini dilakukan di bawah cahaya yang terang dan subjek diminta untuk menyusun serangkaian panel warna berdasarkan kemampuan mengapresiasi kesamaan corak warna dari panel tersebut. Hasilnya kemudian dibandingkan dengan pola urutan referensi untuk mengategorikan berbagai jenis defek penglihatan warna yaitu protan, deutran, atau tritan. Studi oleh Wong menyebutkan bahwa tes FM lebih sensitif dibandingkan dengan tes Ishihara sebagai tes skrining awal pada pasien dengan suspek neuropati optik akibat EMB.(Wong J, 2013)

Efek toksik EMB sendiri terbagi menjadi dua, yaitu efek toksik sentral (ketajaman penglihatan menurun, penglihatan warna terganggu, dan adanya defek skotoma sentral) dan efek toksik periaksial (ketajaman penglihatan sedikit menurun atau bahkan normal, namun adanya defek isopter perifer). Obat yang menekan fungsi saraf, secara umum akan menyebabkan gangguan sensitivitas kontras terutama pada defek lapang pandangan sentral. Hal ini disebabkan karena rusaknya area yang didominasi oleh sel kerucut. Gangguan sensitivitas kontras juga biasanya dialami pasien dengan neuropati optik akibat EMB, dimana pasien datang dengan ketajaman penglihatan yang baik, penglihatan warna yang normal, namun masih mengeluhkan gangguan penglihatan yang mengindikasikan adanya masalah pada sensitivitas kontras. Suatu studi menyebutkan bahwa tes rutin seperti ketajaman visual, penglihatan warna, lapang pandangan, dan penilaian nervus optik tidak optimal karena hanya ada 7,8 % pasien yang menunjukkan abnormalitas.(Salmon J et al, 1987) Sejauh penelusuran literatur, belum ada studi yang melakukan penilaian sensitivitas kontras pada kasus neuropati optik akibat etambutol dengan

menggunakan LEA *Low Contrast Flip Chart*.

Modalitas VEP, FM, dan tes sensitivitas kontras adalah tiga modalitas yang berbeda, dimana VEP merupakan tes objektif sedangkan FM dan tes sensitivitas kontras adalah tes subjektif. Berdasarkan informasi yang dikumpulkan dari berbagai literatur mengenai neuropati optik akibat penggunaan EMB, sejauh ini belum pernah ada penelitian sebelumnya yang menilai amplitudo dan latensi VEP, tes penglihatan warna Farnsworth Munsell, dan tes sensitivitas kontras pada pasien khususnya di Makassar. Peneliti tertarik untuk melihat hasil dari ketiga pemeriksaan tersebut sehingga hasil dari penelitian ini bisa menunjukkan peranan dari setiap modalitas yang digunakan pada pasien yang mendapatkan pengobatan EMB. Penelitian ini juga merupakan kali pertama pemakaian VEP pada pasien TB baru yang mendapatkan terapi EMB pada program DOTS di Makassar. Meskipun penelitian dalam beberapa tahun terakhir telah memberikan informasi tentang penularan, diagnosis, dan pengobatan TB, namun masih banyak hal baru yang harus ditemukan dan diketahui lebih jauh lagi untuk mengurangi kejadian dan perburukan akibat efek samping dari pengobatan TB itu sendiri, karena penyakit ini masih menjadi masalah dalam kesehatan masyarakat.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, dirumuskan masalah penelitian yaitu : “Bagaimana perbedaan amplitudo dan latensi VEP, penglihatan warna, serta sensitivitas kontras pada pasien TB sebelum mengonsumsi etambutol, 1 bulan setelah mengonsumsi etambutol, dan 2 bulan setelah mengonsumsi etambutol ?”

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui amplitudo dan latensi VEP, penglihatan warna, serta sensitivitas kontras pasien sebelum dan setelah mengonsumsi EMB.

I.3.2. Tujuan Khusus

Menilai perbedaan amplitudo dan latensi dari gelombang VEP, penglihatan warna, serta sensitivitas kontras 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 memperluas wawasan keilmuan dan pengalaman peneliti dalam membuat suatu penelitian ilmiah, serta memberikan informasi untuk peneliti lainnya tentang efek terapi EMB terhadap gelombang VEP, penglihatan warna, dan sensitivitas kontras.

I.4.2. Manfaat Praktik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan masukan bagi Departemen Ilmu Kesehatan Mata dan Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi dalam melakukan diagnosis, evaluasi, dan tatalaksana pada pasien TB yang mendapatkan terapi EMB. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan acuan dalam melakukan deteksi dini pasien dan pemantauan selama terapi yang dapat meningkatkan kualitas pelayanan terhadap pasien.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

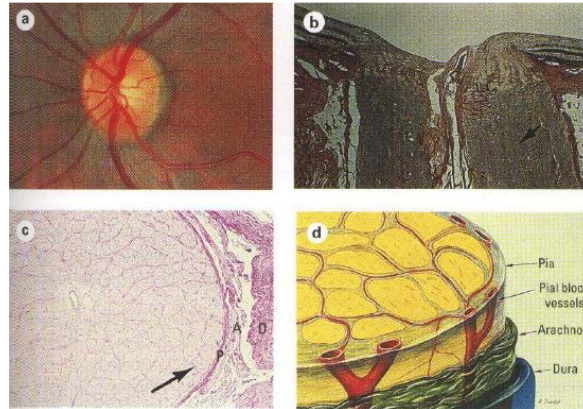
II. 1. Anatomi Nervus Optik

Nervus optik terdiri dari lebih satu juta akson yang berasal dari lapisan sel ganglion retina yang meluas ke arah korteks oksipital dan dibagi menjadi empat wilayah topografi, yaitu :

Area Intraokuler

Secara anatomis, nervus optik dimulai dari papil nervus optik. Namun secara fungsional dan fisiologis, lapisan sel ganglion retina yang memiliki peran. Sinyal retina yang dihasilkan di sel batang dan sel kerucut diproses melalui sel bipolar yang bersinaps pada sel ganglion retina. Sel horizontal, amakrin, dan interplexiform memungkinkan pemrosesan sinyal di dalam lapisan retina. (Louis B et al., 2019)

Diskus optik memiliki diameter berukuran 1,5 milimeter (mm) dan berwarna kuning pucat, lebih pucat dari area retina di sekitarnya. Tidak adanya reseptor retina di atas papil nervus optik menyebabkan skotoma fisiologis (*blind spot*). Bagian tepi diskus optik rata atau sedikit lebih tinggi, sedangkan bagian tengahnya mengalami cekungan, tempat dimana pembuluh darah retina sentralis masuk ke dalam bola mata. (Weinstein JM, 1987) Bagian ini mendapatkan suplai darah dari cabang-cabang anastomosis pada *circle of Zinn* di sklera yang berasal dari arteri siliaris posterior brevis. (Park S et al, 2013; Argawal A, 2015)



Gambar 1 . Struktur nervus optik (a) Gambaran klinis yang tampak pada pemeriksaan oftalmoskopi (b) Potongan longitudinal, LC : lamina cribrosa, (c) Potongan melintang, P : pia; A : arachnoid; D : dura, (d) Pembungkus nervus optik dan pembuluh darah Pial.(Schiefer U and Hart W, 2007)

Bagian Intraorbital

Setelah melewati lamina kribrosa, nervus optik diselubungi oleh pembungkus mielin yang dibentuk oleh oligodendrosit. Panjang nervus optik bagian orbital yaitu 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 tiga lapisan meninges yaitu lapisan padat duramater, lapisan arachnoid di bagian tengah, dan lapisan vaskuler yang terdalam yaitu piamater.(Schiefer U and Hart W, 2007; Newman SA et al., 2018) Bagian ini mendapatkan suplai darah dari pleksus pial. Pleksus Pial mendapat suplai dari cabang-cabang arteri oftalmikus. Sebagian kecil vaskularisasi berasal dari bagian ekstraneural arteri retina sentralis yang membentuk arteri sentralis kolateral.(Park S et al, 2013; Argawal A, 2015)

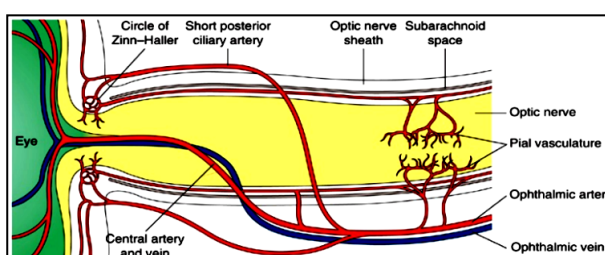
Bagian Intrakanalikular

Kanalis optik berada di dalam ala parva tulang sphenoidalis dan memiliki panjang sekitar 5 mm. Di dalam orbita, nervus optik relatif bebas

bergerak, namun lebih terfiksasi di dalam kanalis. Hal ini disebabkan karena duramater dari nervus optik dan periostium bersatu di dalam kanalis optik, sehingga bila terdapat lesi pada kanalis optik dapat menyebabkan neuropati kompresi. (Kanski J and Menon J, 2003) Selain nervus optik, di dalam kanalis optik bagian tepi inferolateral juga berjalan arteri oftalmika bersama dengan nervus simpatis postganglionik. (Park SS et al, 2013) Bagian ini mendapat suplai dari cabang pleksus pial. Pleksus ini menerima cabang dari arteri oftalmikus. (Park S et al, 2013; Argawal A, 2015)

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 ± 16 mm. Di atas nervus optik, terdapat permukaan inferior lobus frontalis, traktus olfaktorius, arteri cerebralis anterior dan arteri komunikans anterior. Bagian lateral berbatasan langsung dengan arteri karotis interna yang keluar dari sinus kavernosus. Bagian inferior dan medial berbatasan dengan sinus sphenoid dan sinus ethmoid posterior. (Park SS et al, 2013; Fletcher EC and Chong V, 2007) 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 interna. (Park S et al, 2013; Argawal A, 2015)



Gambar 2. Vaskularisasi nervus optik. (Argawal A, 2015)

II. 2. Fisiologi Nervus Optik

Sirkulasi dan Transpor Aksonal

Sel ganglion retina memiliki akson-akson yang menghubungkan mata dengan otak. Akson-akson ini menggabungkan sinyal yang sampai ke retina dan merupakan titik dimana sinyal akan diubah menjadi aksi potensial. Aktivitas ini membutuhkan energi yang tinggi. Bagian akson yang menuju ke sistem saraf pusat menempuh jarak yang panjang, sehingga sel-sel ini rentan mengalami gangguan metabolik dan iskemia yang dapat terjadi pada retina maupun di sepanjang perjalanan akson.(Morgan J, 2004)

Modifikasi untuk Kebutuhan Metabolik

Mitokondria adalah bagian sel untuk generasi oksidatif ATP dan cenderung menumpuk pada daerah dengan kebutuhan energi yang tinggi. Di retina, kumpulan mitokondria berkontribusi terhadap berbagai hal yang dapat terlihat pada akson dari sel ganglion retina yang sehat. Studi imunohistokimia menyebutkan bahwa papil nervus optik normal pada manusia menunjukkan konsentrasi tinggi dari mitokondria yang diperlukan untuk konduksi aksi potensial. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa dilatasi dari akson sel ganglion retina dalam lamina kribrosa diduga merupakan hasil dari kompresi aksonal dengan plat kribrosal yang mencerminkan akumulasi mitokondria terhadap kebutuhan energi yang tinggi pada akson di bagian nervus optik ini. Mitokondria tidak menempati lokasi yang tetap di dalam akson karena mereka dapat berpindah ke daerah yang berkebutuhan tinggi. Selama proses perkembangan, mitokondria berpindah ke daerah dimana pertumbuhan aksonal meluas. Ketika pertumbuhan selesai, mitokondria kemudian mendistribusikan diri ke seluruh neuron.(Morgan J, 2004)

II.3. Neuropati Optik

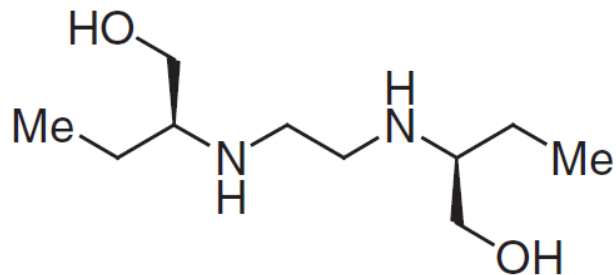
Pasien dengan neuropati optik biasanya datang dengan penurunan ketajaman visual, defek lapang pandangan, diskromatopsia, adanya *relative afferent pupillary defect* (RAPD), dan gejala penurunan fungsi visual lainnya. Papil nervus optik bisa terlihat normal ataupun edema, dimana gambaran atrofi papil biasanya berkembang dalam 4 - 6 minggu kemudian. Mekanisme neuropati optik dapat terjadi karena adanya peningkatan tekanan intrakranial, inflamasi, kondisi iskemia vaskular, kompresif, traumatik, herediter, glaukoma, ataupun akibat nutrisi dan toksisitas alkohol maupun obat-obatan. Karakteristik klinis seperti usia pasien, onset, lateralitas, ada tidaknya nyeri, penglihatan warna, jenis defek lapang pandangan, gambaran nervus optik, gambaran radiologi, dan gelombang elektrofisiologis sangat membantu dalam menentukan penyebab yang mendasari suatu kondisi neuropati optik. (Louis B et al, 2019)

Neuropati optik akibat EMB termasuk ke dalam neuropati optik akibat toksik yaitu komplikasi yang disebabkan oleh penggunaan EMB yang bermanifestasi klinis pada mata berupa penurunan ketajaman visual, defek penglihatan sentral, skotoma sekusentral pada lapang pandangan, gangguan penglihatan warna, dan sensitivitas kontras. (Chamberlain P et al., 2017; Song and Si, 2017; Menon V et al, 2009) Berbeda dengan agen toksik lainnya seperti *hydroxychloroquine* yang memerlukan terapi jangka panjang untuk menyebabkan toksisitas, EMB dapat terjadi dengan cepat. (Chamberlain P et al., 2017)

II. 4. Etambutol

Etambutol merupakan salah satu obat lini pertama dalam pengobatan TB. Pada tahun 1961, aktivitas anti TB dari EMB pertama kali dilaporkan. Peranan EMB adalah untuk mencegah munculnya resistensi

terhadap obat lain di dalam terapi kombinasi. (Irianti T et al., 2016)



Gambar 3. Struktur Etambutol. (Ma Z et al., 2006)

Pengobatan EMB sebagai pengobatan TB lini pertama yang digunakan di Indonesia diberikan dengan dosis harian maupun dosis intermiten (diberikan 3 kali per minggu) dengan mengacu pada dosis terapi yang telah direkomendasikan. Rejimen pengobatan terdiri dari fase awal (intensif) selama 2 bulan dan fase lanjutan selama 4 bulan. Selama fase intensif yang biasanya terdiri dari empat obat, diharapkan terjadi pengurangan jumlah kuman disertai perbaikan klinis. Paduan obat anti tuberkulosis (OAT) kategori-1 dan kategori-2 disediakan dalam bentuk paket obat kombinasi dosis tetap (OAT-KDT). Badan POM RI, 2015)

Tabel 1 . Jenis dan dosis obat anti-TB. (Perhimpunan Dokter Paru, 2011)

Obat	Dosis (mg/kg BB/hari)	Dosis yang dianjurkan		Dosis maksimum harian (mg)
		Harian (mg/KgBB/hari)	Intermiten (mg/KgBB/kali)	
R	8-12	10	10	600
H	4-6	5	10	300
Z	20-30	25	35	-
E	15-20	15	30	-
S	12-18	15	15	-

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

Tabel 2. Dosis awal yang dianjurkan untuk infeksi mikobakteri.(Vale JR, 1972; Griffith DE et al, 2005; Chamberlain P et al, 2017)

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

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

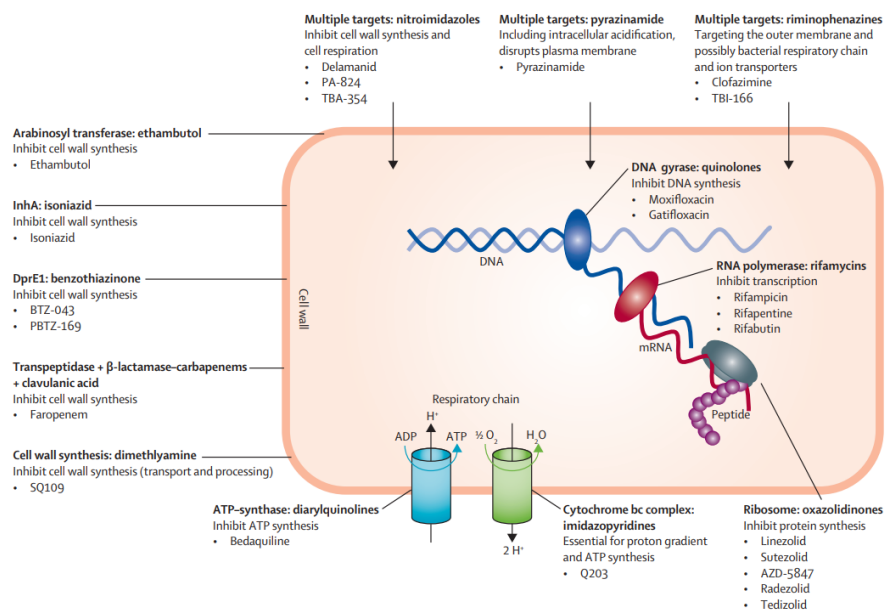
Berat badan (dalam kg)	Tahap intensif tiap hari selama 56 hari RHZE (150 / 75 / 400 / 275)	Tahap lanjutan tiap hari selama 16 minggu RH (150 / 150)
30-37	2 tablet 4KDT	2 tablet 2KDT
38-54	3 tablet 4KDT	3 tablet 2KDT
55-70	4 tablet 4KDT	4 tablet 2KDT
≥ 71	5 tablet 4KDT	5 tablet 2KDT

II. 5. Epidemiologi

Tuberkulosis tetap menjadi salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia yaitu sekitar 1,3 juta pasien.(Kementerian Kesehatan RI, 2020) Pada pasien TB, prevalensi neuropati optik akibat etambutol diperkirakan sebesar 1-2 %.(Chamberlain P et al., 2017) Sekitar 9,2 juta kasus baru TB setiap tahunnya menurut WHO dan 55 % diantaranya menggunakan EMB. Dengan

angka kejadian tersebut, statistik menunjukkan ada sekitar 100.000 kasus neuropati optik akibat EMB setiap tahun. (Sadun and Wang, 2008) Insidensi toksisitas okuler akibat EMB di India dilaporkan sebanyak 22,5 per 1000 orang mengalami penurunan fungsi penglihatan yang reversibel, dimana 4,3 per 1000 orang di antaranya bersifat permanen. (Koul P, 2015) Sejauh penelusuran literatur, tidak ada studi yang menunjukkan angka kasus neuropati optik akibat EMB di Indonesia.

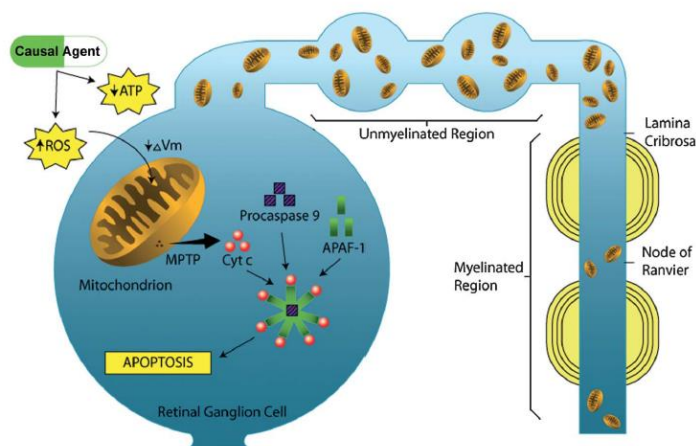
II. 6. Patomekanisme Neuropati Optik akibat Etambutol



Gambar 4. Ilustrasi mekanisme aksi obat anti-TB. (Zumla et al., 2014)

Etambutol adalah *metal chelator* yang menghancurkan bakteri dengan menghambat arabinosil transferase, enzim penting dalam sintesis dinding sel mikobakteri. (Irianti et al, 2016) Takayama dan Kilburn menunjukkan bahwa EMB menghambat transfer arabinoglaktan ke dalam dinding sel *M. smegmatis* sehingga terjadi akumulasi asam mikolat. Interaksi EMB dengan target molekulernya sangat stereospesifik, dimana hanya 1 dari 4 enantiomer yaitu (S,S)-etambutol yang aktif melawan *M. tuberculosis*. (Takayama K and Kilburn JO, 1989; Hassounah et al, 2016) Hal

ini terjadi karena EMB merupakan *chelating agent* yang baik, dan hal ini berhubungan dengan penipisan logam Zn dari tubuh sehingga penggunaan EMB dalam waktu lama memiliki efek samping gangguan penglihatan. (Jahangir M et al, 2016; Sadun AA and Wang MY, 2008)



Gambar 5. Ilustrasi patomekanisme toksisitas akibat etambutol. Akumulasi spesies oksigen reaktif (ROS) menyebabkan penurunan potensial listrik yang melintasi membran mitokondria, sehingga memungkinkan terbukanya pori transisi permeabilitas mitokondria (MPTP) dan kebocoran sitokrom c (Cyt c) ke dalam sitosol. Kemudian Cyt c berikatan dengan *apoptosis activating factor-1* (APAF-1), yang mengaktifkan procaspase-9, memicu kaskade caspase dan apoptosis. (Sadun AA and Wang MY, 2008)

Karena adanya kesamaan antara DNA mitokondria mamalia dan ribosom bakteri, sehingga EMB juga dapat mengganggu fosforilasi oksidatif dan fungsi mitokondria dengan mengganggu kompleks I yang mengandung besi dan kompleks IV yang mengandung tembaga. (Kozak S et al., 1998) Tembaga adalah kofaktor yang dibutuhkan untuk *cytochrome c oxidase* yang merupakan komponen penting dalam rantai transpor elektron dan metabolisme oksidatif seluler di dalam mitokondria, sehingga bila kadar tembaga menurun, maka fosforilasi oksidatif terganggu. (Yoon Y et al., 2000) Studi oleh Heng menunjukkan bahwa EMB menyebabkan penurunan kalsium sitosol, peningkatan kalsium mitokondria, dan peningkatan potensi

membran mitokondria. Etambutol dianggap dapat menurunkan kadar tembaga yang tersedia untuk oksidase yang juga merupakan energi yang dibutuhkan untuk transpor aksional di sekitar nervus optik. Insufisiensi mitokondria pada serabut nervus optik yang mendasari gangguan transpor aksional pada saraf optik akan menyebabkan neuropati optik. (Heng JE et al, 1999; Fraunfelder F et al, 2006) Defisiensi tembaga akibat malabsorpsi dari pembedahan bariatrik juga telah dikaitkan dengan kehilangan penglihatan akibat neuropati optik. (Becker D et al, 2012; Pineles S et al., 2010)

Penelitian lain menunjukkan bahwa seng (Zn) juga dapat berperan dalam toksisitas EMB, dan individu dengan kadar Zn pada serum yang berkurang memungkinkan untuk lebih rentan terhadap toksisitas mata akibat etambutol. (Yoon Y et al., 2000; Leopold IH, 1978) Sebuah studi yang menggunakan kultur sel menunjukkan bahwa efek *chelating* dari EMB dapat menghambat aktivasi lisosom yang mengakibatkan akumulasi Zn dalam lisosom sehingga terjadi peningkatan permeabilitas membran lisosom dan kematian sel. (Chung H et al., 2009) Pada suatu penelitian terhadap nervus optik tikus, Zn telah dikaitkan dengan penghancuran mielin dan proliferasi sel glial yang menunjukkan bahwa kemungkinan adanya efek serupa pada manusia.

Risiko neuropati optik akibat EMB sangat bergantung pada dosis dan durasi pemakaian obat. Pada salah satu rejimen dosis terapeutik antimikroba, terdapat risiko variabel sehingga tidak ada dosis yang benar-benar aman untuk EMB. Selain dosis dan durasi, faktor risiko neuropati optik akibat EMB antara lain yaitu faktor usia dan hipertensi. Karena EMB diekskresikan oleh ginjal, penyakit ginjal juga dapat meningkatkan risiko neuropati optik pada pasien. Suatu studi menemukan bahwa penurunan ketajaman penglihatan lebih buruk jika penghentian EMB lebih dari 4 minggu

sejak adanya penurunan ketajaman visual awal, tetapi pasien yang menggunakan EMB selama lebih dari 8 bulan menunjukkan penglihatan yang lebih baik daripada pasien yang menggunakan EMB selama kurang dari 8 bulan. Studi ini menunjukkan bahwa pasien yang kemungkinan akan mengalami penurunan ketajaman penglihatan yang lebih buruk cenderung menunjukkan kelainan yang lebih awal dalam pengobatan EMB (kurang dari 8 bulan). Oleh karena itu, pasien perlu untuk dipantau secara ketat dalam 8 bulan pertama pengobatan dengan EMB. (MacIntosh P, 2020)

Tabel 4. Prevalensi neuropati optik akibat EMB yang diperkirakan untuk setiap dosis. (Leibold J, 1961; Bobrowitz I, 1966; Yang H et al., 2016)

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

Beberapa laporan kasus telah mengidentifikasi isoniazid (INH) yang merupakan salah satu pengobatan lini pertama lainnya untuk TB sebagai penyebab neuropati optik yang mirip dengan neuropati optik akibat EMB. Oleh karena itu, pasien yang memakai EMB yang dikombinasikan dengan INH berisiko lebih tinggi untuk terjadi neuropati optik. (Kulkarni H et al., 2010)

II. 7. Manifestasi Okular

Neuropati optik akibat EMB dapat terjadi dalam waktu yang sangat singkat setelah dimulainya terapi. Gejala dapat berkembang mulai dari 1 hingga 36 bulan setelah dimulainya pengobatan. Secara umum,

kebanyakan pasien mengalami gejala visual dalam waktu sembilan bulan pengobatan.(Lee J et al, 2018; Ezer N et al, 2013; Chen S et al, 2015) Mayoritas pasien datang dengan penglihatan kabur tanpa rasa nyeri, gangguan ketajaman penglihatan sentral yang simetris bilateral, defek lapang pandangan sentral, dan diskromatopsia.(Lee J et al., 2018) Penurunan ketajaman penglihatan dapat bervariasi dari minimal hingga kondisi yang parah. Gangguan penglihatan warna dapat menjadi tanda pertama neuropati optik akibat EMB dan biasanya melibatkan hilangnya persepsi warna merah dan hijau, namun hilangnya persepsi warna biru dan kuning juga dapat terjadi.(Ezer N et al, 2013; Chen S et al, 2015; Wong J, 2013; Chamberlain P et al, 2017)

Defek penglihatan sentral adalah defek lapang pandangan yang paling umum, termasuk skotoma sentral atau sekosentral pada pemeriksaan lapang pandangan.(Sadun and Wang, 2008) Namun dapat pula ditemui defek visual lainnya termasuk hemianopsia bitemporal karena adanya keterlibatan kiasma optik dan penyempitan area perifer (bentuk ekstra-aksial). Respon pupil pada awalnya normal namun dapat menjadi refleksi yang lamban pada bilateral. Pemeriksaan *RAPD* biasanya tidak terlihat karena sifat neuropati optik akibat EMB bilateral dan simetris.(Chan R and Kwok A, 2006) Kondisi awal nervus optik normal, namun pada akhirnya berkembang menjadi pucat. Atrofi papil nervus optik yang didapatkan lebih awal biasanya dianggap sebagai tanda prognostik yang buruk.(Lee J et al., 2018)

Neuropati optik akibat EMB masih belum dapat disimpulkan bersifat reversibel atau tidak. Studi oleh Russo dan Chaglasian menunjukkan beberapa kelainan yang disebabkan oleh EMB tidak dapat

membaik kembali, termasuk defek lapang pandangan dan penurunan sensitivitas kontras.(Russo PA and Chaglasian MA, 1994) Studi lain menunjukkan perbaikan pada sebagian besar pasien setelah satu bulan penghentian obat.(Osaguona V et al, 2014) Faktor prognostik juga terkait dengan usia pasien. Tsai dan Lee menunjukkan bahwa hanya 1 dari 5 pasien berusia > 60 tahun yang mengalami perbaikan, sedangkan 4 dari 5 pasien berusia < 60 tahun mengalami perbaikan.(Tsai R and Lee Y, 1997) Hipotesis yang memungkinkan terjadinya reversibilitas adalah bahwa gangguan di mitokondria tidak langsung menyebabkan kematian aksonal. Akson awalnya melewati periode kompensasi seperti penipisan energi, kongregasi mitokondria, transportasi aksonal yang melambat, dan edema aksonal. Kematian akson tidak terjadi, kecuali terjadi suatu toksisitas yang berat.(Sadun AA and Wang MY, 2008)

Penelitian ini menilai amplitudo dan latensi *visual evoked potential* (VEP), penglihatan warna, dan sensitivitas kontras pasien yang menjalani pengobatan EMB. Oleh karena itu, tinjauan pustaka ini membahas secara spesifik mengenai ketiga pemeriksaan tersebut.

II. 7. 1. *Visual Evoked Potential*

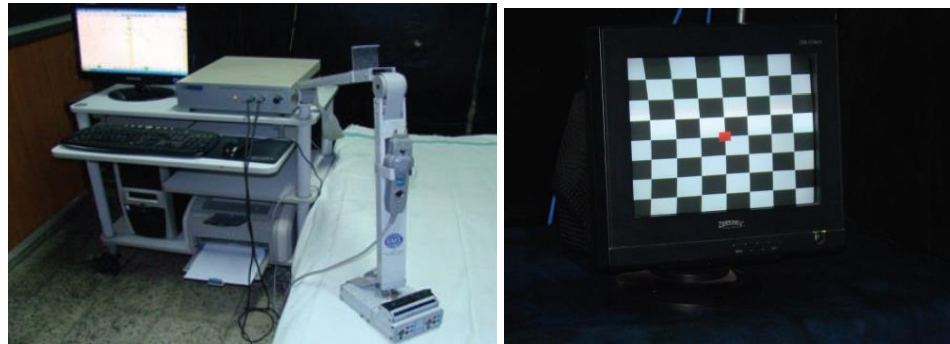
Visual evoked potential (VEP) adalah sinyal elektrofisiologis sebagai respon terhadap stimulasi visual yang diekstraksi dari aktivitas elektroensefalogram (EEG) di korteks visual yang direkam menggunakan elektroda non-invasif pada beberapa titik di kulit kepala. Sinyal yang ditimbulkan oleh cahaya ini sangat kecil dan tersembunyi di dalam sinyal normal EEG.(Puthalath AS et al, 2018; Robson A et al, 2018; Odom J et al, 2016) *Visual evoked potential* adalah satu-satunya penilaian secara elektrofisiologis untuk menilai fungsi di seluruh jalur retinokortikal. Karena

korteks visual diaktifkan secara primer oleh lapang pandangan sentral, maka VEP bergantung pada integritas fungsional dari penglihatan sentral pada semua tingkat lintasan penglihatan termasuk mata, nervus optik, traktus optik, dan korteks oksipital. Gelombang VEP normal apabila tidak ada lesi di sepanjang jalur visual, sebaliknya untuk setiap kerusakan di dalam sistem jalur visual dapat menghasilkan VEP yang abnormal.(Puthalath AS et al, 2018; Odom J et al, 2016) Oleh karena itu, VEP banyak digunakan untuk mengidentifikasi kelainan berupa penyakit demielinasi, neuritis optik, penyakit kompresif akibat tumor, dan neuropati optik lainnya.(Walsh P et al, 2005)

Struktur penting yang terlibat dalam konduksi visual adalah makula, nervus optik, kiasma optik, traktus optik, korpus genikulatum lateral di thalamus, dan jalur thalamokortikal. Dasar fisiologis utama VEP berasal dari aktivitas korteks visual primer yang terletak di ujung posterior lobus oksipital. Korteks oksipital memproyeksikan korteks midtemporal dan korteks parietal posterior. Sel-sel korteks visual paling sensitif terhadap pergerakan. Retina secara topografis mentransmisikan informasi visual ke korteks oksipital. Stimulasi visual mengaktifkan neuron spesifik di dalam sistem visual. Serangkaian hasil radiologi menggambarkan aktivitas paling tinggi berada pada area visual oksipital ketika subjek diperlihatkan kepada sebuah pola. Klinis VEP biasanya direkam dari daerah oksipital yang menutupi fissura calcarina, dimana daerah ini merupakan daerah terdekat dengan korteks visual primer (area Brodmann 17, 18, dan 19).(Puthalath AS et al, 2018; Daube J and Rubin D, 2009)

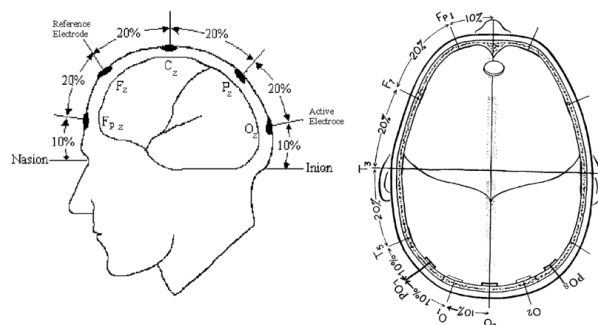
Gelombang VEP direkam dengan menggunakan sebuah perangkat rekaman *evoked potential* yang menghasilkan stimulasi pada monitor dengan pola yang sudah ditentukan (biasanya

checkerboard)(Gambar 6).



Gambar 6. Perengkapan VEP. Alat perekam *evoked potential* (kiri) dan monitor stimulator VEP dengan pola *checkerboard* (kanan). (Kothari R et al., 2016)

Elektroda yang paling umum digunakan berbahan dasar perak atau perak klorida, dimana elektroda ini ditempelkan di kulit kepala. Kulit kepala harus dibersihkan terlebih dahulu atau dengan menggunakan jeli untuk 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. (Puthalath AS et al, 2018; Odom J et al, 2016) Penempatan dari elektroda yaitu : *reference electrode* (Fz) di dahi, *ground electrode* (Cz) di vertex, dan *active electrode* (Oz) di daerah oksipital melewati korteks visual (kurang lebih 2 cm di atas inion)(Gambar 7). Garis tengah antara anterior dan posterior berdasarkan jarak antara nasion dan inion yang melewati vertex. (Puthalath AS et al, 2018)



Gambar 7. Lokasi penempatan elektroda VEP. (Odom J et al., 2016)

Secara umum telah ditetapkan jenis stimulus visual dalam penggunaan VEP di seluruh dunia, yaitu :

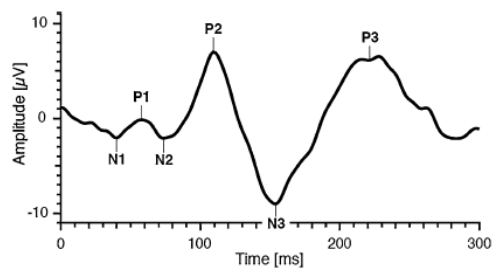
1. *Unpatterned Flashing Lights* (FVEP)

Stimulus ini berupa kilatan cahaya singkat tanpa pola atau kontur yang dapat terlihat. Cahaya ini dapat dihasilkan dengan menggunakan sebuah lampu stimulator berupa *light emitting diode* (LED) atau stimulator Ganzfeld yang mirip digunakan pada rekaman EEG. Intensitas, warna, dan tingkat stimulasi lampu dapat bervariasi. Stimulus yang tidak berpola ini berguna ketika stimulasi berpola dianggap tidak dapat digunakan pada kasus seperti kekeruhan media refrakta (misalnya katarak pada lensa) atau pasien yang kurang kooperatif dan sulit memfiksasi stimulus yang berpola. (Kothari R et al, 2016; Seok H et al, 2018; Zaher A, 2012)

Kecepatan *flash* yang disarankan adalah $1,0 \text{ Hz} \pm 0,1$ yaitu 1 per detik. Gelombang pertama yang dapat diidentifikasi muncul 30 ms setelah stimulus dan komponen yang terakhir dapat direkam hingga 300 ms. Puncak N2 dan P2 adalah komponen *flash* VEP yang paling konsisten dan signifikan. Amplitudo P2 diambil pada sekitar 120 ms dan puncak negatif N2 pada sekitar 90 ms. (Puthalath AS et al, 2018) Hasil tes menunjukkan respon puncak positif dengan stimulasi *flash*, jika tidak ada gerakan yang disebabkan oleh stimulus maka hasilnya didapatkan abnormalitas. Hasil ini diberi label numerik secara berurutan. Latensi puncak individu menunjukkan variabilitas antar-individu yang cukup besar. Karakteristik seperti itu sering menyulitkan untuk membandingkan komponen respon tertentu antar subjek.

Suatu kelainan hanya dapat dipastikan ketika tidak ada respon

yang dapat diidentifikasi. Amplitudo rendah dan latensi panjang karena amplitudo dan latensi yang asimetris merupakan indikasi abnormalitas unilateral pada mata. Tidak adanya VEP hingga ke daerah oksipital berarti bahwa tidak ada stimulus yang mencapai korteks oksipital. Gelombang VEP normal berarti bahwa beberapa stimulus visual telah mencapai korteks oksipital(Gambar 8).(Seok H et al, 2018)



Gambar 8. *Flash VEP.*(Odom J et al, 2016)

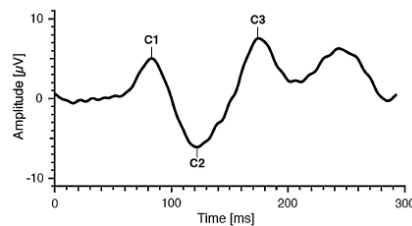
2. *Pattern onset / offset VEP*

Stimulus berpola yang direkomendasikan adalah *checkerboard* atau pola berbentuk kotak-kotak berwarna hitam dan putih yang terdiri dari jumlah yang sama. Pencahayaan sekitar harus sama untuk semua rekaman dan perhatian dari subjek harus baik agar cahaya terang tidak keluar dari pandangan subjek secara langsung.(Puthalath AS et al, 2018)

Untuk pola *onset / offset*, pola *checkerboard* bergantian dengan latar belakang berwarna abu-abu. Intensitas cahaya harus identik tanpa perubahan selama transisi dari layar berpola menjadi layar yang kosong.(Odom J et al, 2016) Gelombang VEP dengan pola *onset / offset* terdiri dari tiga puncak gelombang yang prominen : gelombang C1 positif di sekitar 75 ms, gelombang C2 negatif di sekitar 125 ms, dan yang terakhir gelombang C3 positif di sekitar 150 ms(Gambar 9). Amplitudo selalu diperkirakan dari puncak sebelum gelombang positif atau gelombang negatif ataupun puncak gelombang yang

mendahului.(Kothari R et al., 2016; Puthalath AS et al., 2018)

Stimulus ini digunakan untuk mengidentifikasi atau mengkonfirmasi kasus-kasus malingering dan subjek yang mengalami nistagmus, karena teknik stimulus ini tidak dipengaruhi oleh-oleh faktor-faktor seperti fiksasi yang buruk, gerakan bola mata, atau ketidakkfokusan yang disengaja.(Kothari R et al., 2016; Puthalath AS et al., 2018)



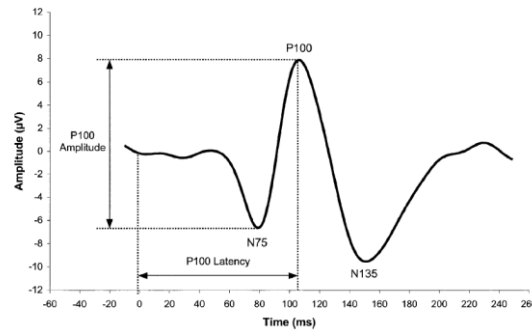
Gambar 9. *Pattern onset / offset VEP.*(Odom J et al, 2016)

3. *Pattern reversal VEP (PR-VEP)*

Stimulus PR-VEP berupa stimulasi *checkerboard* yang bergantian (mengalami pembalikan) secara tiba-tiba tanpa mengubah keseluruhan pencahayaan layar pada tingkat $2,0 \pm 0,2$ pembalikan per detik yang harus digunakan dan pola yang digunakan sama dengan pola *onset/offset* yaitu 1° cek besar (60 menit) dan $0,25^\circ$ cek kecil (15 menit). Jumlah antara tanda hitam dan putih harus sama.

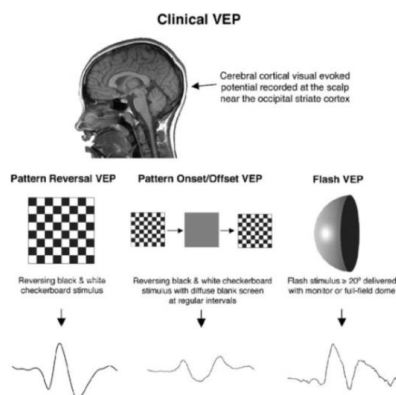
Stimulus PR-VEP (Gambar 10) menghasilkan bentuk gelombang yang lebih konsisten dibandingkan dengan VEP yang dihasilkan oleh stimulus lainnya. PR-VEP terdiri dari puncak N75, P100, dan N135. Puncak-puncak ini dilabeli dengan tanda positif dan negatif. Ketinggian P100 diukur dari puncak N75 sebelumnya. P100 adalah puncak yang kuat dengan variabilitas antar subjek yang minimal, sedikit perbedaan interokuler pada subjek yang sama, dan variasi yang sangat minimal dalam pengukuran yang berulang.(Kothari R et al., 2016; Puthalath AS

et al., 2018)



Gambar 10. Contoh gambaran normal PR-VEP. Bentuk gelombang terdiri dari komponen negatif (N) dan positif (P). Amplitudo P100 diukur dari puncak negatif pertama di N75 hingga puncak P100. Latensi adalah waktu dari onset stimulus hingga puncak dari tiap komponen. (Lam B, 2005)

Bentuk gelombang terdiri dari tiga fase terpisah: defleksi negatif awal (N1 atau N75), defleksi positif yang menonjol (P1 atau P100), dan defleksi negatif kedua/ terakhir (N2 atau N135). Angka-angka yang digunakan untuk penunjukan bentuk gelombang mengacu pada perkiraan latensi (dalam satuan *milisecond*) dalam populasi normal. Amplitudo dan latensi bentuk gelombang N1 dan N2 sangat bervariasi pada subjek normal. Beberapa faktor teknis dan fisiologis yang dapat mempengaruhi respon VEP, antara lain ketajaman visus, ukuran pupil, usia, dan jenis kelamin. (Daube J dan Rubin D, 2009)



Gambar 11. Respon klinis dan stimulus VEP. Dalam kebanyakan kasus, PR-VEP adalah pola pilihan karena menghasilkan respon yang relatif konsisten. (Lam B, 2005)

Suatu studi dimana pemeriksaan PR-VEP dilakukan pada pasien yang menjalani pengobatan TB dengan EMB menunjukkan bahwa VEP dapat mendeteksi perubahan subklinis fungsi saraf optik ketika terapi EMB dihentikan. Oleh karena itu, studi ini menyimpulkan bahwa VEP dapat dilakukan untuk pemantauan rutin fungsi okuler pada pasien TB yang menjalani pengobatan.(Yiannikas C et al., 1983) Sebuah studi dari Denpasar menyimpulkan bahwa pemanjangan latensi VEP dapat mendeteksi keberadaan neuropati optik akibat EMB sejak dini. Hasil studi ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa neuropati paling umum akibat toksisitas etambutol adalah neuritis optik retrobulbar dengan keterlibatan serat aksial, peri-aksial, dan campuran.(Indrayani I et al., 2019) Studi oleh Menon menunjukkan pemanjangan latensi rata-rata setelah terapi 1 dan 2 bulan, dimana 15 mata menunjukkan pemanjangan latensi lebih dari 10 *milisecond*. Sementara itu, pemeriksaan sensitivitas kontras tidak menunjukkan perbedaan. Pemeriksaan VEP dan lapang pandangan dianggap sebagai modalitas yang sensitif untuk mendeteksi toksisitas awal.(Menon V et al, 2009)

Pemeriksaan VEP serial disarankan untuk dilakukan pada pasien yang mengalami gangguan penglihatan selama pengobatan EMB. Suatu studi yang menilai PR-VEP beberapa bulan setelah onset menunjukkan bukti keterlibatan saraf optik bilateral yang berat, terutama yang mempengaruhi serat makula. Pada saat ketajaman visual sudah normal, masih didapatkan bukti elektrofisiologis yang abnormal dari keterlibatan pada jalur visual anterior.(Petrera J et al., 1988) Suatu studi oleh Chamberlain menyebutkan bahwa VEP sangat penting untuk skrining neuropati optik akibat EMB, tetapi penelitian lebih lanjut diperlukan untuk

lebih memahami fungsinya secara klinis. Penggunaan VEP untuk skrining harus dilakukan secara bijaksana, karena meskipun abnormalitas VEP mengindikasikan penurunan fungsi nervus optik, namun masih belum jelas berapa banyak pasien yang akan berkembang dan bermanifestasi secara klinis.(Chamberlain P et al., 2017)

II. 7. 2. Tes Penglihatan Warna (Farnsworth Munsell D-15)

Penglihatan warna adalah kemampuan untuk membedakan objek berdasarkan panjang gelombang cahaya yang dipantulkan atau dipancarkan. Persepsi seseorang tentang warna adalah proses yang sensitif dan subjektif dimana otak merespon rangsangan yang dihasilkan ketika cahaya yang masuk bereaksi dengan sel fotoreseptor di retina dan sinyal dikirim ke korteks oksipital otak.(Hasrod N and Rubin A, 2016)

Pada retina manusia, terdapat tiga jenis sel kerucut yaitu *L-cone* yang memiliki sensitivitas puncak sekitar 560 nanometer (nm) dengan sensitivitas yang lebih besar terhadap warna merah, *M-cone* yang memiliki sensitivitas puncak pada 530 nm responsif terhadap warna hijau, dan *S-cone* yang memiliki sensitivitas puncak pada 430 nm yang berhubungan dengan kepekaan terhadap warna biru. Ketiga spektrum absorpsi ini memungkinkan otak untuk membedakan warna berdasarkan panjang gelombang yang memberikan perbandingan absorpsi foton dengan sel *cone* yang berbeda. Oleh karena itu, sensitivitas sel ini memungkinkan kerentanan terhadap defek warna yang dapat terjadi, baik itu karena neuropati optik toksik ataupun penyakit mata lainnya.(Nathans J et al., 1986)

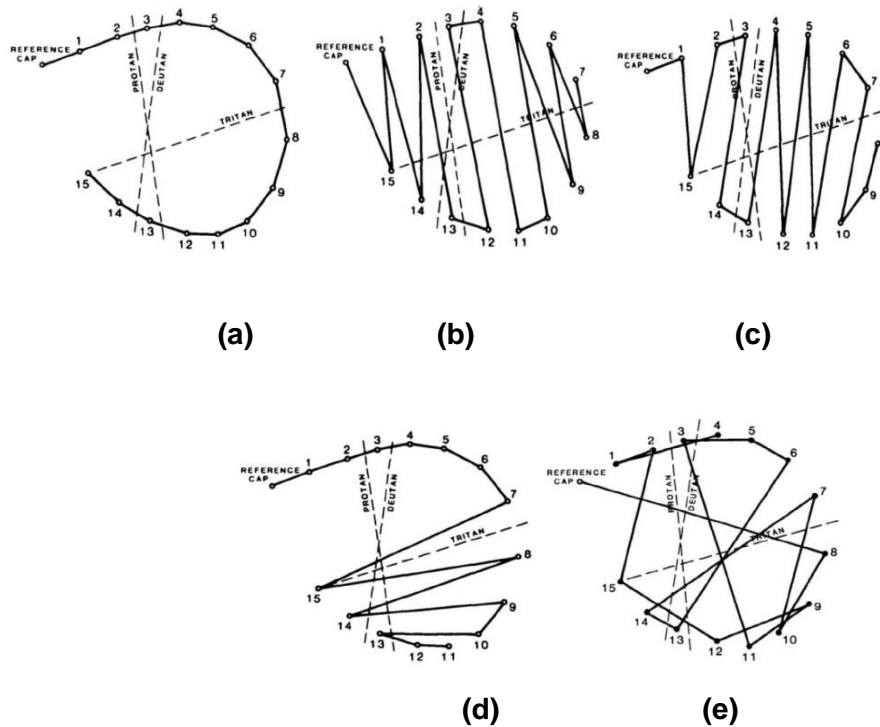
Gangguan penglihatan warna biru-kuning dapatan biasanya disebabkan oleh perubahan pada media refrakta, koroid, dan kelainan yang terjadi di lapisan retina bagian luar. Sementara gangguan

penglihatan warna merah-hijau dapatan biasanya merupakan hasil dari kelainan pada nervus optik atau di sepanjang jalur visual. Aturan ini berlaku pada tahap awal suatu kondisi, namun biasanya tidak berlaku pada penyakit yang telah berkembang ke stadium lanjut. (Hasrod N and Rubin A, 2016)

Tes *Farnsworth Munsell* (FM) adalah metode untuk melihat kemampuan seseorang menyusun kecerahan warna. Tes ini dapat membedakan tipe defisiensi penglihatan warna dan mengevaluasi tingkat keparahan diskriminasi warna. Tes FM memberikan kode pada setiap warna berdasarkan tiga karakteristik yaitu *hue*, *value*, dan *chrome*. *Hue* mengacu pada warna panjang gelombang dominan, *value* mengacu pada cahaya relatif, dan *chrome* mengacu pada saturasi warna. *Farnsworth Munsell D-15* dianggap sangat berguna untuk menilai gangguan penglihatan warna pada pasien dengan kelainan visual, abnormalitas lapang pandangan, ataupun abnormalitas VEP (Gambar 12).(Polak B et al., 1985)



Gambar 12. Tes *Farnsworth Munsell D-15*.(Wong J, 2013)



Gambar 13. Interpretasi Farnsworth Munsell D-15 (a) Hasil normal, tidak ada garis yang menyilang (b) Protanopia, garis menyilang paralel dengan aksis protan (c) Deutanopia, garis menyilang paralel dengan aksis deutan (d) Tritanopia, garis menyilang paralel dengan aksis tritan (e) Defek penglihatan warna yang tidak spesifik, garis menyilang tidak paralel dengan aksis manapun. (Wong J, 2013)

Sebuah studi pada 42 pasien yang mengonsumsi etambutol dilakukan pemeriksaan tes penglihatan warna dengan menggunakan Ishihara, *Farnsworth Munsell D-15*, dan *Farnsworth Munsell 100* panel. Hasil pemeriksaan menunjukkan semua pasien normal pada tes Ishihara, 3 pasien mengalami kelainan aksis warna biru-kuning pada FM D-15, dan 15 pasien dengan nilai total *error* yang tinggi pada FM 100 panel. Studi ini menyimpulkan bahwa tes FM 100 panel lebih sensitif untuk mendeteksi kelainan pada penglihatan warna pasien yang mengonsumsi EMB. (Kaimbo Wa Kaimbo D et al, 2002) Studi oleh Wong pada pasien yang mengonsumsi EMB menyebutkan bahwa FM D-15 lebih sensitif dibandingkan tes Ishihara (didapatkan 15 pasien dengan hasil yang abnormal, sementara tes Ishihara

menunjukkan semua hasil yang normal). Studi ini juga menyebutkan bahwa tingkat deteksi tes Ishihara hanya untuk kondisi protanomali yang biasanya bermanifestasi pada kondisi neuropati optik toksik yang lebih lanjut (*advanced*). Studi ini juga menegaskan bahwa keputusan untuk menghentikan EMB tidak hanya bergantung pada hasil subjektif saja, tetapi lebih pada pertimbangan multidisiplin dari gejala, tes subjektif maupun obyektif, dan pertimbangan dokter akan risiko dan manfaat dari penghentian pengobatan. (Wong J, 2013) Studi lain juga pada bulan pertama pengobatan, tes Ishihara menunjukkan hasil yang normal, FM D-15 menunjukkan 1 pasien dengan hasil abnormal, dan tes *Lanthony Desaturated* menunjukkan 30 pasien dengan hasil abnormal. Kemudian bulan kedua saat berakhirnya pengobatan, hasil tes Ishihara dan FM D-15 menunjukkan hasil normal sementara ada 5 pasien yang menunjukkan hasil abnormal pada tes *Lanthony Desaturated*. Studi ini menyimpulkan bahwa penglihatan warna rata-rata menunjukkan gambaran normal pada 37,85 hari setelah penghentian pengobatan EMB dan tes penglihatan warna dianggap sebagai pemeriksaan awal yang baik untuk mendeteksi adanya kelainan neuropati optik akibat EMB. *Farnsworth Munsell D-15* dan tes *Lanthony Desaturated* dianggap sebagai pemeriksaan yang sensitif karena dapat dianalisis secara kuantitatif, meskipun FM 100 panel adalah *gold standard* (Cruz EM et al, 2010) Pedoman Hong Kong menyarankan pemeriksaan rutin pada pasien yang sedang dalam pengobatan EMB dan memiliki risiko tertentu, misalnya mereka yang diberi dosis tinggi (25 mg/kgBB/hari) atau mereka yang dengan pengobatan jangka panjang. Gangguan penglihatan warna merupakan indikator yang relatif lebih baik dan memungkinkan deteksi dini terhadap toksisitas dibandingkan dengan tes ketajaman visual. (Chan R and Kwok A, 2006)

II. 7. 3. Tes Sensitivitas Kontras (LEA *Low Contrast Flip Chart*)

Fungsi visual pada kontras rendah merupakan hal penting dari suatu kemampuan visual. Penurunan ketajaman visual ataupun penurunan sensitivitas kontras merupakan temuan khusus yang menggambarkan hilangnya jenis informasi visual tertentu di suatu lokasi pada jalur optik dan persarafan yang panjang. Kontras terjadi karena adanya perbedaan intensitas pencahayaan dan didefinisikan sebagai rasio perbedaan pencahayaan dari dua area yang berdekatan dengan nilai pencahayaan yang lebih rendah atau lebih tinggi. Kontras dinyatakan dalam persentase dari 0% hingga 100%. Jika kontrasnya 0%, tidak ada tepi di antara dua area yang berdekatan yang berarti tidak ada pola yang secara fisik terlihat. Untuk nilai apa pun yang lebih besar dari 0%, tepi ada meskipun mungkin tidak terlihat, tergantung pada kemampuan dalam memproses suatu objek. (Leatest.com, 2021)

Sensitivitas kontras memiliki jalur hantaran yang berbeda dengan tajam penglihatan. Pada tajam penglihatan, fovea dan makula memegang peranan penting, sedangkan sensitivitas kontras ditentukan oleh sel-sel ganglion yang banyak ditemukan pada area parafovea. Sel-sel ini kemudian akan meneruskan ke lapisan parvoseluler dan magnoseluler di korpus genikulatum lateral. Sistem parvoseluler khususnya menunjukkan spatial resolusi yang tinggi sehingga sensitivitas kontras kurang dan berperan pada proses kromatik. Sistem magnoseluler mempunyai sifat resolusi spatial yang rendah, sehingga sensitivitas kontras baik. Sel ini juga berespon baik terhadap luminasi kontras, sehingga kerusakan pada sistem ini akan menurunkan hasil pemeriksaan sensitivitas kontras. (Sihombing FF et al, 2018)

Studi oleh Kandel pada pasien yang mengonsumsi EMB

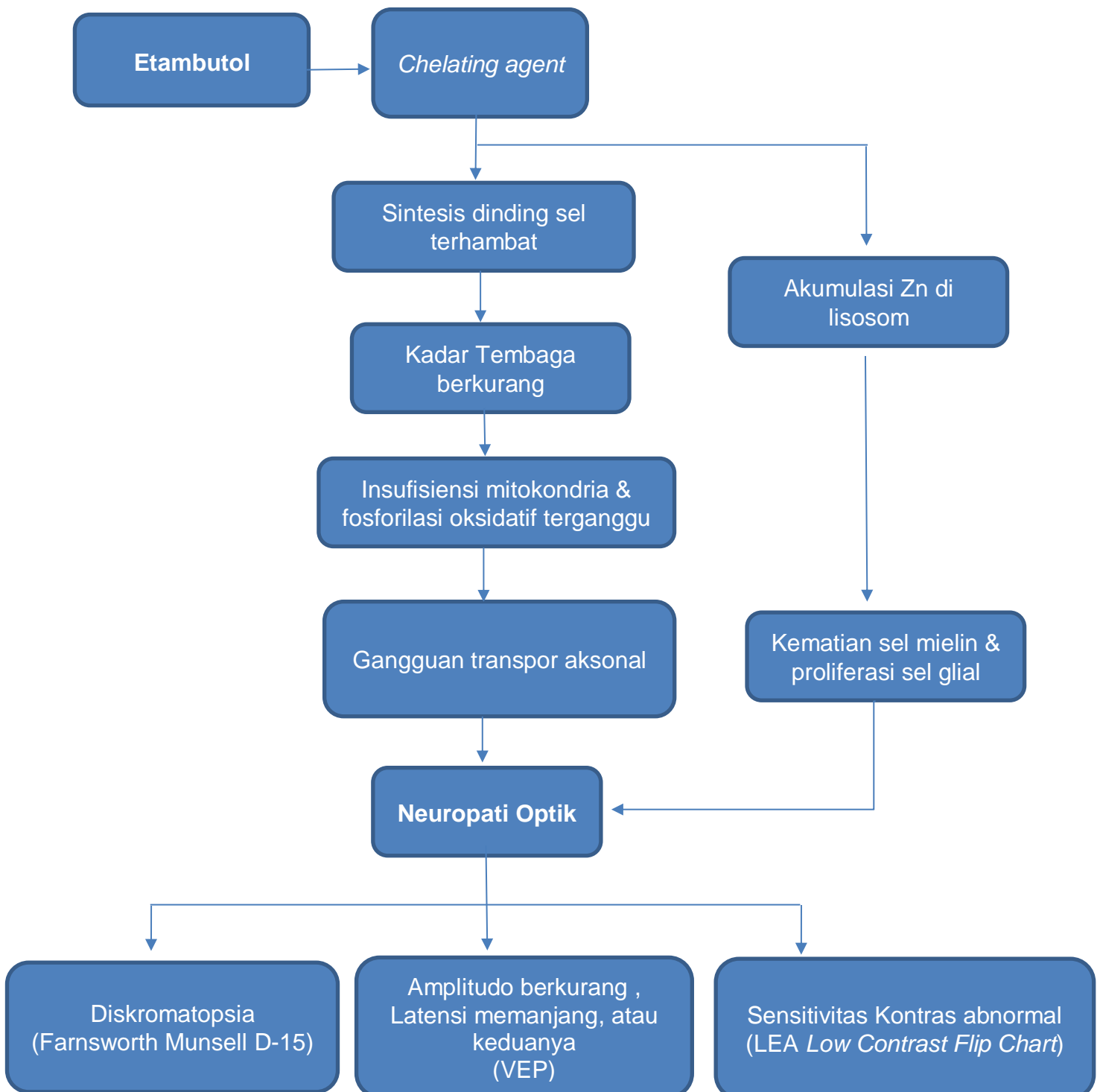
didapatkan perbedaan yang sangat signifikan antara sensitivitas kontras sebelum dan sesudah terapi secara statistik dengan menggunakan Pelli-Robson *chart*, baik secara monokuler maupun binokuler.(Kandel H et al, 2012) Studi oleh Salmon menyebutkan bahwa Arden *grating plate* menunjukkan abnormalitas dalam sensitivitas kontras sebesar 38,2 % pasien setelah 3 bulan menjalani terapi EMB. Seringkali pasien dengan neuropati optik akibat EMB datang dengan ketajaman visual yang baik, penglihatan warna yang normal, namun masih mengeluhkan gangguan penglihatan yang mengindikasikan adanya masalah pada sensitivitas kontras.(Salmon J et al, 1987)

Penelitian ini menggunakan LEA *Low Contrast Flip Chart*, namun sejauh penelusuran literatur, penulis belum menemukan studi lain yang menggunakan *LEA Low Contrast Flip Chart* untuk menilai sensitivitas kontras pada pasien dengan pengobatan EMB. Suatu studi menyebutkan bahwa Pelli-Robson *chart* lebih dapat diandalkan dalam praktik klinis dibandingkan dengan LEA. Namun LEA memiliki keunggulan yaitu murah dan mudah untuk dibawa kemana-mana. Penilaian sensitivitas kontras secara klinis sangat menjanjikan dalam mendeteksi dan menilai kelainan visual khususnya yang tidak mempengaruhi ketajaman visual. Namun, tidak ada metode yang dianggap lebih cepat dan lebih diandalkan.(Firdouz A and Sarfraz A, 2016)

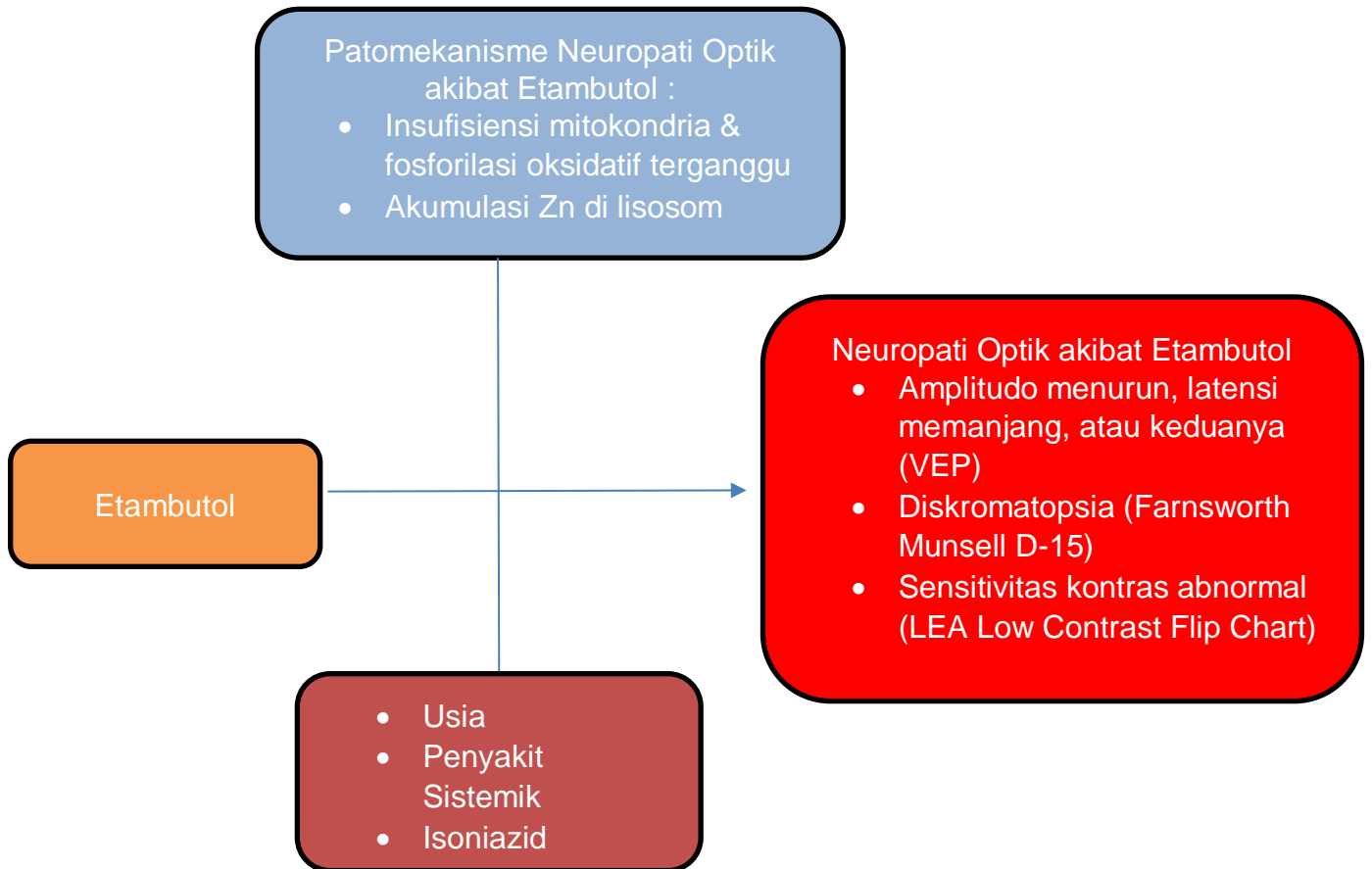


Gambar 14. LEA *Low Contrast Flip Chart*.(Leatest.com, 2021)

II. 8. KERANGKA TEORI



II. 9. KERANGKA KONSEP



Keterangan :

- Variabel Bebas
- Variabel Tergantung
- Variabel Antara
- Variabel Perancu

II. 10. HIPOTESIS

- Terjadi penurunan amplitudo VEP pada pasien setelah mengonsumsi etambutol.
- Terjadi pemanjangan latensi VEP pada pasien setelah mengonsumsi etambutol.
- Terjadi kelainan penglihatan warna atau diskromatopsia pada pasien setelah mengonsumsi etambutol.
- Terjadi penurunan sensitivitas kontras pada pasien setelah mengonsumsi etambutol.