

**EFEK PEMBERIAN TETES MATA ATROPINE 0.01% SEBAGAI KONTROL
MIOPIA PADA ANAK TERHADAP STATUS REFRAKSI DAN KOMPONEN
BIOMETRI OKULAR**

*EFFECT OF 0.01% ATROPINE EYE DROPS AS MYOPIA CONTROL IN
CHILDREN ON REFRACTION STATUS AND COMPONENTS OF OCULAR
BIOMETRIC*

**IKA PUSPITA
C025202005**



**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT MATA
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



**EFEK PEMBERIAN TETES MATA ATROPINE 0.01% SEBAGAI KONTROL
MIOPIA PADA ANAK TERHADAP STATUS REFRAKSI DAN KOMPONEN
BIOMETRI OKULAR**

*EFFECT OF 0.01% ATROPINE EYE DROPS AS MYOPIA CONTROL IN
CHILDREN ON REFRACTION STATUS AND COMPONENTS OF OCULAR
BIOMETRIC*

**IKA PUSPITA
C025202005**



**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT MATA
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



**EFEK PEMBERIAN TETES MATA ATROPINE 0.01% SEBAGAI KONTROL
MIOPIA PADA ANAK TERHADAP STATUS REFRAKSI DAN KOMPONEN
BIOMETRIK OKULAR**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesiasi (Sp.1)

Program Studi
Ilmu Penyakit Mata

Disusun dan diajukan oleh

IKA PUSPITA
C025 202 005

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (SP.1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**EFEK PEMBERIAN TETES MATA ATROPINE 0,01%
SEBAGAI KONTROL MIOPIA PADA ANAK TERHADAP
STATUS REFRAKSI DAN KOMPONEN BIOMETRIK OKULAR**

Disusun dan diajukan oleh

Ika Puspita

Nomor Pokok : C025 202 005

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

pada tanggal 2 Oktober 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, MHPE
NIP. 198016102017014001

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, MARS
NIP. 197005062000122001

Ketua Program Studi,



Hasanuddin, Sp.M(K)
3 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran,

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, FINASIM., Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul "Efek Pemberian Tetes Mata Atropine 0.01% sebagai Kontrol Miopia pada Anak terhadap Status Refraksi dan Komponen Biometri Okular" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Marliyanti N Akib, Sp.M(K), M.Kes, MHPE sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, MARS 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, 1 Oktober 2024


3186AAMX0215503023
PUSPITA
C025 202 005



PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala limpahan berkat rahmat, hidayah dan karunia-Nya selama ini sehingga karya akhir ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik. Shalawat dan salam senantiasa penulis sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW, beserta keluarga, sahabat dan pengikutnya yang telah diutus ke dunia untuk menyempurnakan akhlak dan budi pekerti umat manusia.

Karya akhir ini dengan judul **“Efek Pemberian Tetes Mata Atropine 0.01% sebagai Kontrol Miopia pada Anak terhadap Status Refraksi dan Komponen Biometri Okular”** diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Melalui kesempatan ini penuli menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tinggi nya kepada :

1. Kedua orang tua saya yaitu Nurhidayah dan almarhum papa saya H. Kheng Dro Sukanto dan atas segala doa, nasehat, kasih sayang, dan dukungan yang telah diberikan hingga saat ini yang telah banyak membantu dan mendukung dari awal hingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik.
2. Suami saya tercinta, dr. Ery Wildan, Sp.OT atas dukungan dalam segala hal dari awal hingga akhir Pendidikan saya serta kepercayaan yang diberikan. Anak saya Devanka Tama Wildan atas kesabaran dan pengertian yang luar biasa dalam masa Pendidikan saya. Terimakasih karena keduanya telah menjadi penyemangat dan penenang di setiap suka dan duka masa Pendidikan saya.
3. Mertua saya, ibu Nurhaedah dan ayah dr. Andi Agus D. Marwan, Sp.PD-KR, serta Alm. Bapak Mertua (Alm) H. Barri serta kakak dan adik ipar saya yang senantiasa memberikan dukungan kepada saya selama Pendidikan hingga saat ini.
4. 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.
5. Para pembimbing saya : Dr. dr. Marliyanti N Akib, Sp.M(K), M.Kes, MHPE selaku pembimbing utama yang senantiasa memberikan arahan serta meluangkan waktu untuk membimbing penyelesaian karya ini. Ucapan terima kasih saya ungkapkan kepada Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, MARS dan Andi Alfian Zainuddin, MKM selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu di tengah kesibukan untuk memberikan bimbingan dalam penyelesaian karya ini.



6. dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K) selaku Ketua Departemen Program Studi Ilmu Kesehatan Mata, penguji, dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala bimbingan, dukungan yang besar kepada penulis, masukan, motivasi pada penyelesaian karya akhir ini.
7. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K) 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.
8. Dr. dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), M.Kes, MARS 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.
9. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin :
 Prof. Dr. Rukiah Syawal, Sp M(K); dr. Rahasiah Taufik, 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. Suliati P. Amir, Sp.M, MedEd; Prof. dr. Andi Muh. Ichsan, Ph.D, Sp.M(K); dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes; dr. Ahmad Ashraf, MPH, Sp.M(K), M.Kes; dr. Hasnah Eka, Sp.M(K); 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; 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.
10. Keluarga Perdami, Ibu Lily, Bapak Edy Yuwono, Alm. Bapak Sumirin, dr. M. Sidik, Sp.M(K), dr. Amyta Miranty, Sp.M, dr. Referano, Sp.M(K), dr. Dyah Winarty, Sp.M atas dukungan yang diberikan hingga saya dapat memiliki kepercayaan diri untuk melanjutkan Pendidikan dan mengantarkan saya masuk ke Departemen IK Mata UNHAS.
11. Teman seangkatan saya TIMNAS : dr. Cindy, dr. Geraldi, dr. Intan, dr. Andani, dr. Lia, dr. Fahrian, dr. Dian Puteri, dr. Muthia, dr. Naim, dr. Didi yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan sejak awal hingga saat ini.
12. Semua teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu memberikan dukungan selama ini.
13. Seluruh staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam aian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada Ibu Endang Sri rgsih, SE dan Nurul Puspita yang selalu membantu.



nyusunan karya ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, nasehat dan

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. InsyaAllah hasil penelitian ini akan memberikan manfaat yang banyak kepada institusi dan dapat meningkatkan ilmu pengetahuan khususnya di bagian IK. MATA

Makassar, 1 Oktober 2024

Ika Puspita



EFEK PEMBERIAN TETES MATA ATROPINE 0.01% SEBAGAI KONTROL MIOPIA PADA ANAK TERHADAP STATUS REFRAKSI DAN KOMPONEN BIOMETRIK OKULAR

Ika Puspita, Marlyanti Nur Rahmah, Purnamanita Syawal, Andi Alfian Zainuddin

ABSTRAK

Pendahuluan: Miopia pada usia muda meningkatkan risiko komplikasi yang mengancam penglihatan seperti glaucoma hingga ablasio retina. Atropine 0.01% saat ini terbukti efektif menurunkan progresivitas miopia melalui beberapa penelitian dengan mekanisme yang belum jelas. Penelitian ini bertujuan untuk menilai efek pemberian tetes mata atropine 0.01% sebagai kontrol miopia pada anak terhadap status refraksi dan komponen biometri okular.

Metodologi: Penelitian ini merupakan *experimental study* yang dilakukan di Makassar. Penelitian dilakukan terhadap 46 anak berusia 6-12 tahun dengan *spherical equivalent* (SE) -0.50 D sampai -10.00 D yang dibagi menjadi kelompok atropine 0.01% (n=23) dan kelompok kontrol (n=23). Dilakukan evaluasi berupa pemeriksaan *spherical equivalent* (SE), panjang aksial (AL), kekuatan kornea (K) dan kedalaman bilik mata depan (ACD) pada saat kunjungan pertama (*baseline*), 6 bulan dan 12 bulan setelah penggunaan.

Hasil: Setelah 12 bulan, kelompok atropine 0.01% menunjukkan progresivitas miopia 0.244 D lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Didapatkan perubahan SE kelompok atropine 0.01% sebesar -0.219 ± 0.34 D dan -0.463 ± 0.33 D pada kelompok kontrol pada bulan ke-12 ($p=0.020$). Terdapat perbedaan AL sebesar 0.187 mm setelah 12 bulan antara kelompok atropine 0.01% dan kelompok kontrol. Perubahan AL yang signifikan ditemukan pada klasifikasi miopia derajat sedang pada bulan ke-6 ($p=0.047$). Tidak didapatkan perubahan yang signifikan terhadap keratometri dan ACD.

Kesimpulan: Atropine 0.01% efektif digunakan sebagai terapi kontrol miopia dibandingkan dengan kacamata monofokal. Atropine 0.01% mengurangi progresivitas miopia melalui SE dan panjang aksial setelah 1 tahun

Kata kunci : atropine, kontrol miopia, biometrik okular



EFFECT OF 0.01% ATROPINE EYE DROPS AS MYOPIA CONTROL IN CHILDREN ON REFRACTION STATUS AND COMPONENTS OF OCULAR BIOMETRIC

Ika Puspita, Marlyanti Nur Rahmah, Purnamanita Syawal, Andi Alfian Zainuddin

ABSTRACT

Introduction: Myopia in early childhood increases the risk of vision-threatening complications such as glaucoma and retinal detachment. Atropine 0.01% has been shown to be effective in slowing myopia progression through several studies, although its mechanism of action remains unclear. This study aims to evaluate the effect of 0.01% atropine eye drops as a myopia control on refractive status and ocular biometric components.

Methodology: This was an experimental study conducted in Makassar. A total of 46 children aged 6-12 years, with a spherical equivalent (SE) ranging from -0.50 D to -10.00 D, were enrolled and divided into two groups: an 0.01% atropine group (n=23) and a control group (n=23). Repeated measurements of SE, axial length (AL), corneal power (K), and anterior chamber depth (ACD) were performed at baseline, 6 months, and 12 months after treatment.

Results: After 12 months, 0.01% atropine group showed 0.244 D lower progression of myopia compared to the control group. The spherical equivalent (SE) change was -0.219 ± 0.34 D for the 0.01% atropine group versus -0.463 ± 0.33 D for the control group ($p=0.020$). There was a 0.187 mm difference in axial length (AL) between the 0.01% atropine group and the control group after 12 months. Significant changes in AL were observed in the moderate myopia at 6 months ($p=0.047$). No significant changes were found in corneal power or ACD.

Conclusion: 0.01% atropine is more effective as a myopia control treatment compared to SV spectacles. It significantly reduces the progression of SE and AL elongation over one year.

Keywords: atropine, myopia control, ocular biometrics



DAFTAR ISI

	halaman
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	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Hipotesis.....	4
1.5. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Perkembangan Normal Mata.....	6
2.2. Perkembangan Miopia	9
2.2.1. Teori Perkembangan Miopia	9
2.2.2. Faktor yang Mempengaruhi Miopia	11
2.2.3. Klasifikasi Miopia.....	12
2.2.4. Perubahan Biometri Okular pada Miopia	13
2.3. Terapi Kontrol pada Miopia	15
a. Lensa Bifokal/Multifokal	15
b. Lensa Kontak Gas Permeabel	16
c. Lensa Orthokeratology	16
d. Lensa Soft Bifokal	17



2.3.5. Terapi Farmakologik.....	17
2.4. Atropine sebagai Terapi Kontrol Miopia	18
2.4.1. Mekanisme Kerja Atropine sebagai Terapi Kontrol Miopia	18
2.4.2. Studi Atropine sebagai Kontrol Miopia	20
2.4.3. Penggunaan Atropine yang Rasional.....	24
2.4.4. Pengaruh Atropine terhadap Komponen Biometri.....	25
2.5. Kerangka Teori.....	30
2.6. Kerangka Konsep.....	31
BAB III. METODE PENELITIAN	32
3.1. Desain Penelitian	32
3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian	32
3.3. Populasi dan Sampel	32
3.4. Perkiraan Besar Sampel	32
3.5. Kriteria Sampel.....	34
3.6. Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik	34
3.7. Identifikasi Variabel	34
3.8. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	35
3.9. Sarana Penelitian	36
3.10. Prosedur Penelitian	37
3.11. Alur Penelitian.....	38
3.12. Pengolahan dan Analisa Data	38
3.13. Waktu Penelitian	39
3.14. Personalia Penelitian.....	39
3.15. Anggaran penelitian	39
BAB IV. HASIL PENELITIAN	40
4.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	40
4.2. Perubahan <i>Spherical Equivalent</i>	43
4.3. Perubahan Komponen Biometri	47
BAB V. PEMBAHASAN	54
BAB VI. PENUTUP	59
1.....	59
.....	59
AKA.....	60



DAFTAR TABEL

Nomor urut	halaman
1. Beberapa penelitian mengenai atropine 0.01% dalam 10 tahun terakhir	23
2. Daftar efek samping berdasarkan penelitian atropine 0.01% dalam 10 tahun terakhir	24
3. Data demografi dan karakteristik subjek penelitian	40
4. Hubungan faktor risiko dan derajat miopia subjek penelitian.....	42
5. Rerata SE pada kelompok atropine 0.01% dan kelompok kontrol setelah 6 dan 12 bulan	43
6. Rerata perubahan SE pada kelompok atropine 0.01% dan kelompok kontrol pada 6	
7. dan 12	43
8. Analisis perubahan spherical equivalent dan komponen biometri berdasarkan derajat miopia	45
9. Rerata panjang aksial pada kelompok atropine 0.01% dan kelompok kontrol setelah 6 dan 12 bulan	47
10. Rerata perubahan panjang aksial kelompok atropine dan kontrol setelah 6 dan 12 bulan	47
11. Rerata keratometri pada kelompok atropine 0.01% dan kelompok kontrol setelah 6 dan 12 bulan	49
12. Rerata perubahan keratometri pada kelompok atropine dan kontrol pada 6 dan 12 bulan	50
13. Rerata kedalaman bilik mata depan pada kelompok atropine 0.01% dan kelompok kontrol setelah 6 dan 12 bulan.....	52
14. Rerata perubahan kedalaman bilik mata depan pada kelompok atropine dan kontrol pada 6 dan 12 bulan	52



DAFTAR GAMBAR

Nomor urut		Halaman
1.	Distribusi status refraksi usia 3-9 bulan dan 1-3 tahun	6
2.	Perbandingan distribusi kelainan refraksi pada bayi dan anak usia 6 - 8 tahun	7
3.	Kaskade pengiriman sinyal terjadi pada RPE hingga sklera yang mengendalikan <i>scleral growth</i>	9
4.	Teori <i>lag of accommodation</i>	10
5.	Skema teori mechanical tension	11
6.	Skema Representative teori peripheral refraction	12
7.	Modalitas tatalaksana miopia kontrol dan koreksi miopia serta efektivitasnya	21
8.	Skema representative perkembangan miopia pada hewan coba	21
9.	Strategi pemberian atropine sebagai terapi kontrol pada implementasi klinis	26
10.	Box plot menunjukkan perubahan kelainan refraksi dan komponen biometrik okular pada kelompok atropine dan placebo setelah 1 tahun	27
11.	Perubahan komponen biometrik pada kelompok atropine 0.02%, atropine 0.01% dan Kontrol	29
12.	Kerangka teori	30
13.	Kerangka konsep	31
14.	Hasil perhitungan sampel melalui laman <i>openepi.com</i>	33
15.	Alur penelitian	38
16.	Perubahan rerata SE pada kelompok atropine 0.01% dan kelompok kontrol pada 6 dan 12 bulan	44
17.	Distribusi perubahan SE pada kelompok atropine 0.01% dan kelompok kontrol	44
18.	Perubahan <i>spherical equivalent</i> pada kelompok atropine 0.01% dan kelompok kontrol berdasarkan derajat miopia	45
19.	Perubahan rerata panjang aksial pada kelompok atropine 0.01% dan kelompok kontrol pada 6 dan 12 bulan	48
20.	Perubahan rerata panjang aksial pada kelompok atropine 0.01% dan kelompok kontrol berdasarkan derajat miopia	49
21.	Perubahan rerata keratometri pada kelompok atropine 0.01% dan kontrol pada 6 dan 12 bulan	50
	Perubahan rerata keratometri pada kelompok atropine 0.01% dan kontrol berdasarkan derajat miopia	51
	Perubahan rerata kedalaman bilik mata depan pada Kelompok atropine 0.01% dan kontrol pada 6 dan 12 bulan	52



24. Perubahan rerata kedalaman bilik mata depan pada Kelompok atropine 0.01% dan kelompok kontrol berdasarkan derajat miopia	53
---	----



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Persetujuan Etik.....	69
2. Formulir Persetujuan Sampel	70
3. Data Induk Penelitian.....	71
4. Statistik Penelitian.....	73



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Kepanjangan/Pengertian
ACD	Anterior chamber depth
ATOM	Atropine in the Treatment of Myopia
AL	Axial length
CCT	Central corneal thickness
ChT	Choroidal thickness
D	Dioptri
IMI	International Myopia Institute
K	Keratometry
LAMP	Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study
LP	Lens Power
LT	Lens thickness
mAChR	Muscarinic acetylcholine receptors
MR	Muscarinic Reseptor
OCT	Optical coherence tomography
RPE	Retinal pigment epithellium
SE	Spherical equivalent
VCD	Vitreous chamber depth



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Miopia merupakan kelainan refraksi yang paling umum secara global dan diperkirakan terdapat 1.44 miliar orang yang terdampak, dimana hal ini sama dengan 22.6% dari populasi dunia pada tahun 2000 yang kemudian meningkat hingga 1.9 miliar orang atau 27% dari populasi dunia pada tahun 2010 dengan 2.8% adalah miopia tinggi. (Sherwin & Mackey, 2013) Pada tahun 2050, Holden et al. memperkirakan akan terdapat 49.8% kasus miopia dan 9.8% kasus miopia tinggi dari populasi dunia. (Holden et al., 2016) Miopia juga merupakan kelainan mata yang paling sering didapat di Asia tenggara dengan peningkatan yang cukup pesat pada generasi muda dengan prediksi berdasarkan Holden et al. akan meningkat dari 39% menjadi 62%, dimana 80-90% merupakan usia sekolah menengah. (Jonas et al., 2019) Dalam beberapa tahun terakhir, kurangnya waktu yang dihabiskan untuk aktivitas di luar ruangan telah diakui sebagai faktor risiko utama perkembangan miopia. Dengan puncak insiden miopia adalah usia 8-10 tahun. (He et al., 2015), (Lingham et al., 2020) Durasi dan intensitas aktivitas kerja jarak dekat juga dikaitkan dengan miopia. (Wen et al., 2020) Didukung dengan hasil studi oleh Wang J et al. menunjukkan bahwa kebijakan beraktivitas dari rumah selama pandemic COVID-19 berhubungan secara signifikan terhadap perubahan miopia pada anak usia 6-8 tahun. (J. Wang et al., 2021)

Miopia pada usia muda meningkatkan risiko seseorang mengalami miopia tinggi. Pasien dengan miopia usia sekolah di Asia membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mencapai kondisi stabil bahkan pada beberapa kasus memiliki progresivitas yang cepat (-1.00 D/tahun) yang menjadi penyebab meningkatnya prevalensi miopia tinggi pada Asia, dengan risiko miopia patologis. Miopia patologis dapat menimbulkan komplikasi berat yang mengancam penglihatan, seperti



glaukoma, degenerasi makula miopia, dan ablasi retina Menurunkan onset miopia dan mencegah progresivitas miopia pada usia sekolah merupakan kunci untuk mencegah kejadian miopia tinggi dan miopia patologis. (P.-C. Wu et al., 2019) (Jonas et al., 2019)

Oleh karena itu, anak menjadi kelompok yang memerlukan perhatian khusus pada kasus miopia. Intervensi untuk memperlambat perkembangan miopia direkomendasikan jika perkembangannya lebih dari 0.50 D per tahun, dengan panjang aksial bertambah lebih dari 0.20 mm/ tahun. Penilaian progresivitas terbaik dinilai dengan memantau panjang aksial adalah metode yang paling akurat. (Sacchi et al., 2019),(Hitzenberger et al., 2016),(World Health Organization, 2015) Saat ini terapi yang dipertimbangkan untuk tatalaksana miopia terdiri dari terapi koreksi optik dan terapi kontrol dengan kacamata bifokal, lensa *orthokeratology* (Ortho-K), lensa multifokal, menambah *time-spent outdoor* dan terapi farmakologik seperti atropine topikal.(Jinabhai et al., 2019),(Upadhyay & Beuerman, 2020)

Kacamata bifokal belum terbukti memberikan manfaat yang signifikan terhadap progresivitas miopia. Orthokeratology telah menunjukkan beberapa manfaat saat memakai lensa namun kendala saat ini adalah sejumlah komplikasi yang mengancam penglihatan, misalnya infeksi terutama pada permukaan kornea.

Atropine telah terbukti pada beberapa penelitian dan menjadi terapi pilihan saat ini di beberapa negara. Studi ATOM telah menunjukkan keberhasilan terapi yang besar dengan efek samping yang minimal.(J. Walline & Smith, 2015) Atropine merupakan antagonis muskarinik non selektif dan bekerja melalui reseptor M1 hingga M5 yang terdapat di sklera dan retina. Atropine (dosis rendah, 0,01%; dosis sedang, 0,02% hingga 0,5% dan dosis tinggi, 1%) telah digunakan pada beberapa studi untuk memperlambat perkembangan miopia selama bertahun-tahun. Namun, masih bagaimana atropine memperlambat miopia masih belum diketahui. Saat ini beberapa penelitian menunjukkan efektivitas atropine



dan efek sampingnya berkaitan dengan dosis yang digunakan.(Chen & Yao, 2021) Atropine 0.01% merupakan dosis yang paling sering digunakan dalam beberapa penelitian serta terbukti efektif untuk mencegah progresivitas miopia pada anak sesuai dengan uji coba ATOM2. (Chia et al., 2016)

Studi epidemiologi menunjukkan populasi Asia Timur dan Asia Tenggara menunjukkan progresivitas miopia yang lebih signifikan. (Luong et al., 2020) Meskipun banyak penelitian mengenai atropine 0.01% yang menunjukkan hasil baik, penggunaannya sebagai terapi kontrol miopia masih bersifat *off-label*. Beberapa negara di asia (Kaiti, 2022) Adapun penelitian uji coba kontrol di Indonesia mengenai penggunaan atropine 0.01% sebagai terapi kontrol miopia sejauh pengetahuan peneliti belum pernah dilakukan meskipun telah digunakan oleh beberapa ahli.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan di atas, maka dapat dirumuskan masalah: Bagaimana efek pemberian tetes mata atropine 0.01% sebagai kontrol miopia pada anak terhadap status refraksi dan komponen biometrik okular.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menilai efek pemberian tetes mata atropine 0.01% terhadap status refraksi dan komponen biometrik pada anak dengan miopia.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai perubahan *spherical equivalent (SE)* pada anak dengan miopia yang menggunakan atropine 0.01% dan kacamata bifokal setelah 6 dan 12 bulan.



2. Menilai perubahan panjang aksial (*axial length/AL*) pada anak dengan miopia yang menggunakan atropine 0.01% dan kacamata monofokal setelah 6 dan 12 bulan.
3. Menilai perubahan kekuatan kornea (*keratometry/K*) pada anak dengan miopia yang menggunakan atropine 0.01% dan kacamata monofokal setelah 6 dan 12 bulan.
4. Menilai perubahan kedalaman bilik mata depan (*anterior chamber depth/ACD*) pada anak dengan miopia yang menggunakan atropine 0.01% dan kacamata monofokal setelah 6 dan 12 bulan.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. *Spherical equivalent* (SE) akan mengalami *hyperopic shift* pada anak yang mendapat atropine 0.01% setelah 6 dan 12 bulan.
2. Panjang aksial (AL) akan mengalami *hyperopic shift* pada anak yang mendapat atropine 0.01% setelah 6 dan 12 bulan.
3. Kekuatan kornea (K) akan lebih sedikit mengalami penambahan kelengkungan pada anak yang mendapat atropine 0.01% setelah 6 dan 12 bulan.
4. kedalaman bilik mata depan (ACD) akan lebih dalam pada anak dengan miopia yang mendapat atropine 0.01% setelah 6 dan 12 bulan.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Aspek Pengembangan Ilmu

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah di bidang ilmu pengetahuan khususnya oftalmologi tentang efek pemberian tetes mata atropine 0.01% sebagai miopia kontrol pada anak terhadap *spherical equivalent* (SE), panjang aksial, kekuatan



kornea dan kedalaman bilik mata depan terutama dengan sampel di Indonesia.

2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan penggunaan atropine sebagai kontrol miopia.

1.5.2. Aspek Aplikasi Klinis

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi pendukung bagi klinisi dalam pemberian atropine 0.01% sebagai terapi kontrol pada anak dengan miopia di Indonesia
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi dan edukasi bagi orang tua mengenai terapi kontrol untuk anak dengan miopia

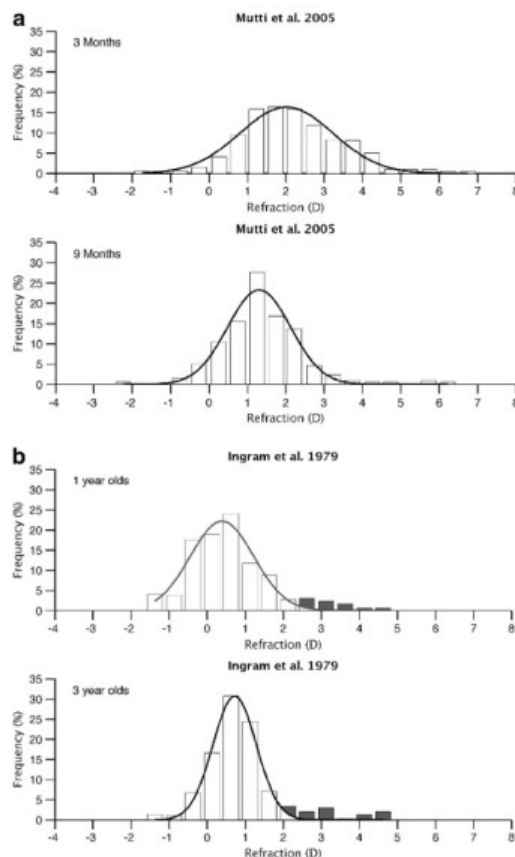


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Perkembangan Normal Mata

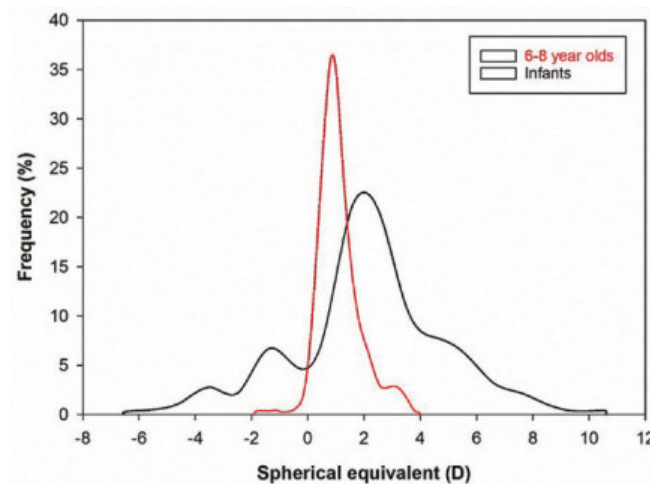
Pada saat neonatus status refraksi terdistribusi dalam pola Gaussian dengan beberapa variable biologis yang turut berpengaruh terhadap kekuatan refraksi seperti: panjang aksial, kurvatura kornea dan kekuatan lensa. Bayi baru lahir cenderung mengalami hyperopia moderate (sekitar +2.00 hingga +4.00 D), kemudian terjadi emetropisasi pasif dimana terjadi penurunan kekuatan lensa dan kornea yang menyebabkan pertambahan panjang aksial. Kondisi ini terjadi secara signifikan dalam 18 bulan pertama kehidupan. (Chakraborty et al., 2020; Flitcroft, 2014)



r 1. Distribusi status refraksi (a) Mutti et al. usia 3-9 bulan; (b) dan Barr. Usia 1-3 tahun



Pada **gambar 2.** menunjukkan 2 studi dengan distribusi status refraksi pada anak usia 3 bulan hingga 3.5 tahun. Pada tahap ini terdapat 3 proses yang dapat diamati: (1) terdapat pergeseran progresif dari +2.00 D menjadi +0.75 D; (2) terdapat penurunan standar deviasi dari variasi refraksi; (3) pada usia ini masih berada pada distribusi Gaussian dimana subyek yang berada diluar Gaussian sebagian besar adalah hyperopic. (Flitcroft, 2014) Pada usia 2-5 tahun distribusi menjadi leptokurtic dengan puncak pada emetropia dan hyperopia ringan sekitar +0.50 hingga +1.00 beberapa studi lain juga melaporkan penurunan terus terjadi hingga emetropisasi didapatkan secara sempurna pada usia 5-6 tahun. (Chakraborty et al., 2020)



Gambar 2. Perbandingan distribusi kelainan refraksi pada bayi dan anak usia 6-8 tahun.

Panjang aksial mata manusia saat lahir adalah sekitar 17 mm dan berkembang hingga 20 mm setelah tahun pertama kehidupan, penambahan panjang yang cepat ini berpengaruh pada perkembangan ruang vitreous. Pada usia 2-3 tahun, penambahan g aksial melambat menjadi 0.4 mm/tahun hingga usia pre-1. Kemudian sejalan dengan status refraksi, perkembangan mata stabil pada usia 5-6 tahun dan hanya bertambah 1 – 1.5

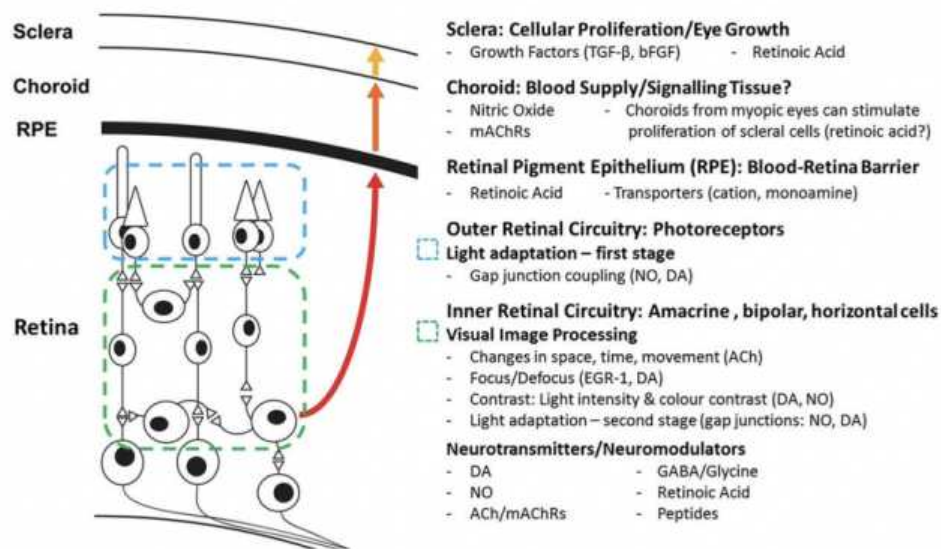


mm hingga usia remaja. Oleh karena temuan ini dikatakan Panjang aksial yang paling berperan dalam emetropisasi. (Chakraborty et al., 2020)

Dari perubahan pada panjang aksial, terdapat juga penurunan yang signifikan terhadap kekuatan refraksi kornea dan lensa Kristalina yang berkontribusi pada berkurangnya hyperopia pada tahun pertama kehidupan. Mutti et al melaporkan terjadi penurunan 1.07 D pada kornea dan 3.62 D pada lensa Kristalina pada usia 3 hingga 9 bulan. (Mutti et al., 2005)

Pertumbuhan bola mata dalam proses emetropisasi diatur oleh regulasi remodelling matriks ekstraseluler sklera. Sklera sendiri mencapai ukuran dewasa saat berusia 10 tahun, namun matriks ekstraseluler lensa mengalami perkembangan secara terus menerus. Pada pasien dengan miopia terjadi peningkatan elastisitas sklera. Fibroblast yang tersusun secara lamellar berperan terhadap penipisan susunan kolagen, elastisitas sklera yang menyebabkan penambahan Panjang aksial. Beberapa factor pertumbuhan berperan dalam remodelling sklera seperti insulin growth factor (IGF-1 dan IGF-2), GABA, Dopamin, insulin, glucagon yang menginduksi respons pada RPE dan koroid untuk melepaskan factor pertumbuhan (Zadnik et al., 1994)





Gambar 3. Kaskade pengiriman sinyal yang terjadi pada RPE hingga sklera yang mengendalikan *scleral growth*. (Carr, 2017)

2.2. Perkembangan Miopia

2.2.1. Teori Perkembangan Miopia

Mekanisme onset miopia dan progresivitas miopia hingga saat ini belum jelas. Namun saat ini terdapat beberapa teori seperti: lag of accommodation, mechanical tension dan *peripheral refraction*.

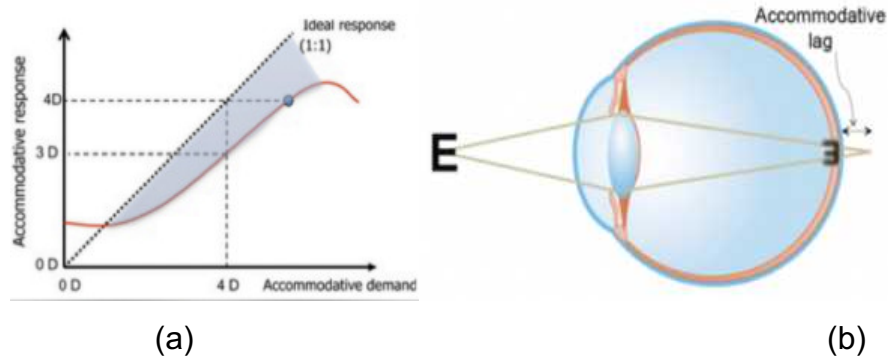
a. *Lag of Accommodation*

Teori *Lag of Accommodation* didasarkan pada hipotesis bahwa keterlambatan akomodasi yang tinggi yang terjadi selama aktivitas dekat pada pasien miopia menyebabkan hyperopia foveal (kekaburan pada retina) yang dapat menginduksi terjadinya pertumbuhan Panjang aksial yang abnormal yang mendukung terjadinya miopia. Teori ini mendukung bahwa miopia memiliki penurunan respon akomodasi apabila dibandingkan dengan normal. (Gwiazda et al., 1993) Hipotesis

ebut yang mendukung pemberian lensa tambahan untuk vitas dekat (seperti lensa bifocal, lensa progresif) untuk mengurangi keterlambatan akomodasi yang terjadi pada saat



aktivitas dekat tersebut, mengurangi *foveal hyperopic blur*, pemanjangan aksial dan progresivitas miopia.



Gambar 4. Teori *lag of accommodation*. (a) penurunan respons akomodasi pada saat aktivitas dekat yang terjadi pada miopia; (b) proses terjadinya *foveal hyperopic blur*

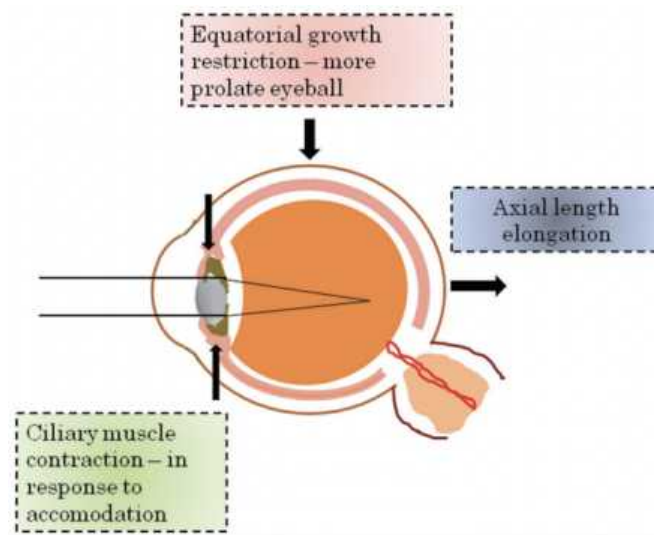
Pada beberapa studi lain menunjukkan penggunaan kacamata bifokal maupun progresif dapat menurunkan progresivitas miopia namun efek yang dihasilkan terbatas hanya pada tahun pertama (~10% hingga 20%). (Gwiazda et al., 2003), (Berntsen et al., 2012) Pada studi meta-analisis dari 9 uji coba yang membandingkan efek kacamata bifokal dan progresif menunjukkan dengan pemberian lensa +1.50 hingga +2.00 D secara signifikan berhubungan dengan penurunan progresivitas 0.25 D pada anak sekolah dibandingkan pasien yang menggunakan kacamata monofokal, dengan keuntungan lebih didapatkan pada pasien dengan miopia tinggi dan bertahan setidaknya 24 bulan. (S.-M. Li et al., 2011)

b. *Mechanical Tension*

Teori ini menunjukkan bahwa kontraksi otot siliaris yang terjadi pada proses akomodasi menyebabkan koroid tertarik ke depan dan belakang. Tegangan pada koroid tersebut membatasi pertumbuhan ekuator mata sehingga mengurangi pertambahan ukuran sklera (sirkumferensial) menyebabkan pertumbuhan mata cenderung kepada pertambahan Panjang aksial bola



mata yang menghasilkan miopia. Pada penelitian yang menggunakan OCT dan biometri optikal menunjukkan terdapat penipisan koroid.(Drexler et al., 1998)

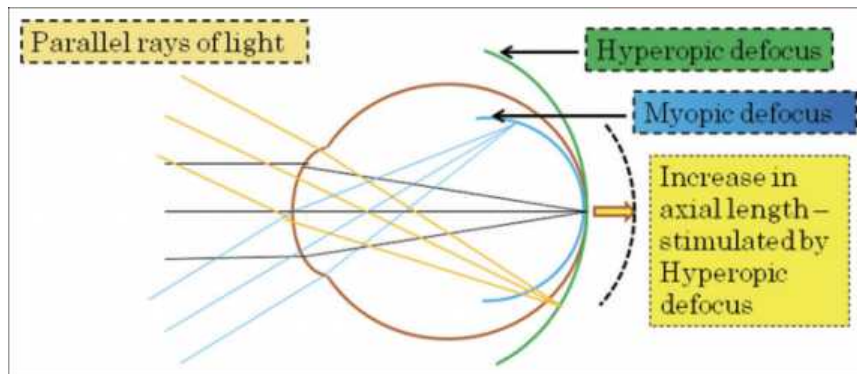


Gambar 5. Skema teori *mechanical tension* (Kaur et al., 2020)

c. *Peripheral Refraction*

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa *lens-induced hyperopic defocus* menginduksi pertambahan panjang aksial yang cepat. Namun, pada penemuan lebih lanjut mengenai efek hyperopia defocus terhadap pertumbuhan bola mata mendapatkan pentingnya terbentuknya bayangan perifer sebagai etiologi miopia dan progresivitas miopia. Beberapa studi meta-analisis menunjukkan penurunan progresivitas miopia yang signifikan (sekitar 30 hingga 50%) dengan tatalaksana yang mengutamakan penurunan peripheral hyperopic defocus (seperti *orthokeratology*, *multifocal soft contact lens*). Namun pada penelitian pada manusia, teori ini masih belum dapat astikan mengenai validitasnya.(Smith et al., 2007), (Mutti et 2011)





Gambar 6. Skema representative teori peripheral refraction (Kaur et al., 2020)

2.2.2. Faktor yang Mempengaruhi Miopia

a. Riwayat keluarga

Pada studi yang dilakukan terhadap anak dengan miopia di singapur (COMET) menunjukkan bahwa *parental myopia* merupakan faktor risiko yang paling kuat pada kasus anak sebelum memasuki usia sekolah, sedangkan aktivitas dekat dan aktivitas luar ruangan tidak berhubungan, meskipun mekanisme pasti hingga saat ini belum diketahui. (Jiang et al., 2020), (Kurtz et al., 2007)

b. Pekerjaan jarak dekat yang berlebihan

Aktivitas jarak dekat yang berlebihan menyebabkan miopia melalui mekanisme keterlambatan akomodasi (*lag of accommodation*). Sebagaimana dijelaskan sebelumnya bahwa *lag of accommodation* dapat menstimulus pertambahan panjang aksial dan progresivitas miopia). Aktivitas jarak dekat juga menyebabkan retinal defocus yang turut menstimulus pertambahan panjang aksial. (Berntsen et al., 2011)



ktivitas luar ruangan

Aktivitas luar ruangan pada berbagai penelitian telah terbukti peran dalam mengurangi progresivitas miopia dimana hipotesis

awal adalah panjang gelombang sinar matahari adalah 550 nm, dimana panjang gelombang tersebut sama dengan panjang gelombang cahaya yang difokuskan di retina. (Torii et al., 2017) Sedangkan, lampu di dalam ruangan memiliki panjang gelombang yang lebih panjang sehingga cenderung difokuskan dibelakang retina. Hipotesis lain mengatakan bahwa sinar matahari meningkatkan pelepasan dopamine sehingga dapat menghambat miopia. (Rose et al., 2008), (McCarthy et al., 2007)

d. Peningkatan *screen-time*

Peningkatan waktu layar dapat menyebabkan perkembangan miopia dan dapat dikaitkan dengan peningkatan waktu yang dihabiskan di dalam ruangan. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Enthoven et al., ditemukan bahwa penggunaan perangkat smartphone secara terus menerus selama 20 menit dikaitkan dengan risiko perkembangan miopia yang lebih tinggi. (Enthoven et al., 2021)

2.2.3. Klasifikasi miopia

Miopia berdasarkan derajat keparahan dibagi menjadi miopia ringan (< -3.00 D), miopia sedang/*moderate* (-3.00 D s/d -6.00 D), dan miopia berat (> -6.00 D). (Meng et al., 2011) Miopia juga dapat diklasifikasikan berdasarkan etiologi yaitu miopia aksial dan miopia refraktif. Miopia aksial adalah miopia yang kelainan refraksinya disebabkan oleh pertambahan Panjang aksial bola mata yang melewati ukuran normal. Sedangkan miopia refraktif adalah status refraktif yang dihasilkan oleh karena perubahan pada struktur atau lokasi terbentuknya bayangan pada saat melihat itu sendiri seperti karena kelainan kornea, lensa, dan lain-lain. Miopia sekunder adalah kelainan refraktif berupa miopia yang disebabkan oleh penyebab yang spesifik misalnya penggunaan obat, penyakit



sistemik, penyakit kornea yang tidak dapat diidentifikasi pada populasi miopia. (Flitcroft et al., 2019)

2.2.4. Perubahan Biometri Okular pada Miopia

a. Kornea

Terdapat beberapa studi analisis *cross-sectional* yang menemukan hubungan yang lemah antara kekuatan kornea dan peningkatan derajat miopia, sedangkan beberapa studi lain tidak menemukan hubungan. Namun dengan adanya hubungan antara SE dan rasio panjang aksial dibanding radius kornea yang lebih kuat dibandingkan dengan panjang aksial saja, kurvatura kornea memberikan cukup kontribusi terhadap kejadian miopia. (Chakraborty et al., 2020)

b. Lensa Kristalina dan Kedalaman Bilik Mata Depan

Kornea menjadi lebih datar selama masa bayi hingga stabil pada masa anak-anak, sedangkan lensa kristalina terus menipis, mendatar, dan berkurang kekuatan optiknya hingga sekitar usia 10 tahun (pengurangan 0.25 – 0.50 D/tahun), bersamaan dengan pepadatan serat lensa. Perubahan ini mungkin bagian dari mekanisme emmetropisasi untuk mengkompensasi pertambahan panjang aksial atau hasil dari pertumbuhan ekuator mata. Mutti et al. menemukan dalam 1 tahun onset miopia, penipisan dan pendataran lensa kristalina berhenti tiba-tiba sedangkan pada anak emetropia prosesnya tetap berjalan. Pada anak-anak di Singapura, Iribarren et al. melaporkan peningkatan kecepatan dalam penurunan kekuatan lensa yang bersifat transien pada saat onset miopia. Setelah usia 10 tahun, lensa menebal dan meningkatkan kelengkungan dengan lapisan serat bahan, tetapi mengurangi daya optik, kemungkinan besar karena peningkatan indeks bias gradien. Perubahan kedalaman



ruang anterior selama masa kanak-kanak berbanding terbalik dengan perubahan ketebalan lensa. (Chakraborty et al., 2020)

c. Ruang Vitreous dan Panjang Aksial

Perubahan pada segmen posterior seperti ruang vitreous, koroid, dan sklera lebih terlihat pada miopia dibandingkan pasien non-miopia. Panjang aksial, khususnya kedalaman ruang vitreous adalah kontributor biometrik utama individu dapat mengalami kelainan refraksi pada anak-anak, dewasa muda, dan orang tua. Kedalaman ruang vitreous menyumbang lebih dari 50%, pada berbagai SE, diikuti oleh kornea (~15%) dan lensa kristal (~1%). (Richter et al., 2017) Pada model data cross-sectional dan longitudinal dari anak-anak emmetrop menunjukkan bahwa panjang aksial dan kedalaman ruang vitreous meningkat sekitar 0,16 mm per tahun dari usia 6-10 tahun, melambat menjadi 0,05 mm per tahun dari 11-14 tahun. Pada anak-anak dengan miopia berusia antara 6-11 tahun (dikoreksi dengan kacamata penglihatan tunggal atau lensa kontak) tingkat pertumbuhan rata-rata sekitar 0,30 mm per tahun telah dilaporkan, dengan penambahan kedalaman ruang vitreus dan pemanjangan aksial lebih besar diamati pada wanita yang lebih muda dengan orang tua rabun. Berbagai intervensi kontrol miopia secara signifikan memperlambat laju pertumbuhan mata dan perkembangan miopia selama masa kanak-kanak, dalam beberapa kasus hingga 50%, dan pengurangan pemanjangan aksial ini tampaknya awalnya dimodulasi oleh perubahan koroid yang mendasari retina. (Saw, 2005; Zadnik et al., 2004)



Koroid dan Sklera

Koroid memberikan oksigen dan nutrisi pada *outer retina*, mengatur tekanan intraokular dan suhu okular. Koroid biasanya

lebih tipis pada miopia dibandingkan dengan mata non-miopia. Penipisan koroid yang signifikan juga diamati pada miopia tinggi (<-6.00 D) atau mata dengan staphyloma posterior, dan telah dikaitkan dengan adanya *lacquer crack*, *choroidal neovascularization (CNV)* dan penurunan ketajaman visual. Koroid juga tampaknya menjadi biomarker proses okular yang mengatur pertumbuhan mata karena koroid makula sentral menipis selama perkembangan awal dan perkembangan miopia dan menebal sebagai respons terhadap peripheral defokus, agen anti-muskarinik topical, dan peningkatan paparan cahaya. Penipisan sklera yang berhubungan dengan miopia aksial terjadi terutama pada polus posterior. Penipisan sklera dapat mengubah kekuatan jaringan yang mengelilingi *optic nerve head*, membuat miopia lebih rentan terhadap glaukoma. (Chakraborty et al., 2020)

2.3. Terapi Kontrol pada Miopia

2.3.1. Kacamata Bifokal/Multifokal

Kacamata multifocal diperkirakan mengurangi usaha akomodasi sehingga dapat memperlambat miopia. Meskipun banyak investigasi menemukan perlambatan perkembangan miopia secara statistik namun sedikit yang mendapatkan perlambatan perkembangan miopia yang bermakna secara klinis. Pada studi *randomized clinical trial* yang terbesar melaporkan bahwa anak-anak yang memakai kacamata multifocal berkembang 0.20 ± 0.08 D lebih kurang dibandingkan anak yang menggunakan kacamata monofokal ($p=0.004$), namun perbedaan tidak lebih dari 0.25 D dalam 3 tahun. (Cheng et al., 2014) Penelitian RCT lain yang membandingkan



ata monofokal, kacamata bifokal dan kacamata bifokal
1 prisma 3D *base-in* menunjukkan tidak ada perbedaan
1 penambahan prisma, namun pada kacamata bifokal

menunjukkan perlambatan progresivitas miopia ($p < 0.01$) setelah 3 tahun penggunaan. (Cheng et al., 2014), (Cheng, 2010)

2.3.2. Lensa Kontak Gas Permeabel

Pada awal studi kontrol miopia, lensa kontak gas permeable menunjukkan hasil yang baik, namun studi ini memiliki keterbatasan dimana *loss to follow-up* yang tidak sama, usia subjek inklusi yang tidak sesuai, tidak dilakukan pengukuran panjang aksial, dan kelompok kontrol yang tidak memadai. Terdapat dua uji klinis acak yang mengurangi potensi bias dan menunjukkan tidak ada efek dari pemakaian lensa kontak gas permeable dengan perkembangan miopia pada anak. Katz et al. menunjukkan tidak ada perbedaan antara perkembangan miopia ($p = 0.64$) dan Panjang aksial ($p = 0.38$) setelah pemakaian 2 tahun antara pengguna kontak lensa gas permeable dan *soft contact lens*. Walline et al. menunjukkan peningkatan -1.56 ± 0.95 D pada pengguna lensa kontak gas permeabel dibandingkan dengan -2.19 ± 0.89 D pada pengguna soft kontak lens setelah 2 tahun penggunaan ($p < 0.001$). Namun tidak ada perbedaan pada Panjang aksial (0.81 ± 0.51 mm) dan lensa kontak (0.76 ± 0.44 mm). pengaruh paling banyak disebutkan adalah oleh karena perubahan kurvatura kornea, namun karena sifatnya dianggap temporer, beberapa menganggap ini tidak cocok sebagai terapi kontrol miopia pada anak.

2.3.3. Lensa Orthokeratology

Penelitian menunjukkan bahwa lensa kontak orthokeratology dapat memperlambat pertumbuhan bola mata hingga 43% pada pasien dengan miopia. Pada studi randomized clinical trial (RCT) dilakukan di Hong Kong oleh Cho dan Cheung menunjukkan pertambahan Panjang aksial pada kelompok Orthokeratology 0.36 ± 0.24 mm dan 0.63 ± 0.26 mm pada kelompok kacamata



single vision ($P < 0.01$). pada kelompok yang sama juga dilakukan perbandingan progresivitas miopia pada pasien dengan -5.00 D atau lebih, didapatkan bahwa kelompok dengan lensa orthokeratology dan kacamata mengalami pertambahan 0.19 ± 0.1 mm dibandingkan 0.51 ± 0.32 mm pada kelompok yang hanya menggunakan kacamata ($p = 0.005$). (J. J. Walline, 2016) Namun oleh karena penggunaan lensa ini adalah sepanjang malam, penggunaannya erat dengan risiko keratitis microbial yang sama kemungkinannya dengan menggunakan soft contact lens sepanjang malam. (J. Walline & Smith, 2015)

2.3.4. Lensa *Soft Bifocal*

Lensa *soft bifocal* biasanya digunakan oleh pasien berusia 40 tahun atau lebih untuk memberikan penglihatan yang jelas saat membaca. Lensa *soft bifocal* ini dikatakan memperlambat progresivitas miopia dengan menciptakan miopic defocus pada bagian perifer, yang berperan sebagai sinyal yang memperlambat pertumbuhan bola mata. Satu-satunya penelitian RCT dilakukan oleh Lam et al. di Hong Kong pada anak usia 8-13 tahun, dengan derajat miopia -1.00 hingga -5.00 D. setelah 2 tahun terdapat pertambahan miopia dimana -0.59 ± 0.49 D pada kelompok kontak lensa bifocal dan -0.79 ± 0.56 D pada kelompok kacamata monofokal ($P = 0.03$). pertambahan Panjang bola mata juga lebih rendah pada kelompok kontak lensa dibandingkan dengan kacamata monofokal saja yaitu 0.25 ± 0.23 mm dan 0.37 ± 0.24 mm ($p = 0.009$) (Lam et al., 2014) (J. J. Walline et al., 2013) (Sankaridurg et al., 2011)

Secara keseluruhan lensa *soft bifocal* memperlambat progresivitas miopia sekitar 46% dimana hal ini serupa dengan orthokeratology (43%).



2.3.5. Terapi Farmakologik

Terapi farmakologik untuk kontrol miopia adalah dengan penggunaan atropine dosis rendah setiap hari. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa atropine bekerja melalui kerja non akomodatif. Hingga saat ini mekanisme yang dipercaya adalah melalui pelepasan dopamine yang berhubungan dengan penurunan laju pertumbuhan Panjang aksial (lebih lanjut akan dijelaskan pada subbab 2.4). Obat lain seperti 7-methylxanthine (7-Mx) dan pirenzepine telah menunjukkan hasil yang menjanjikan setelah percobaan pada manusia

7-Mx juga telah memasuki uji coba pada manusia menyusul hasil yang sukses pada model hewan percobaan. Dalam sebuah studi klinis, kelompok perlakuan yang menerima 400 mg 7-Mx setiap hari memiliki perpanjangan panjang aksial rata-rata 0,192 mm per tahun dengan standar deviasi rata-rata 0,100 yang berbeda dengan kelompok kontrol ditemukan 0,247 mm per tahun dengan rata-rata standar deviasi 0,099. Dibandingkan dengan atropine, tidak ada efek samping serius yang dicatat tetapi setelah penghentian obat, panjang aksial mulai memanjang secara normal yaitu efek obat menghilang. Percobaan pada manusia dari gel pirenzepin 2% untuk menghentikan perkembangan miopia juga telah dilakukan. Dalam sebuah studi yang dilakukan oleh Siatkowski et al., kelompok yang menerima 2% kelompok pirenzepin memiliki perkembangan rabun menjadi setengah dari kelompok plasebo dengan rata-rata perkembangan miopia pada 12 bulan menjadi -0,26 D dengan pirenzepin dan -0,53 D dengan plasebo. Saat ini, pirenzepin sebagai studi pengendalian agen antimioopia telah dihentikan karena berkurangnya efikasi dan frekuensi pemberian.



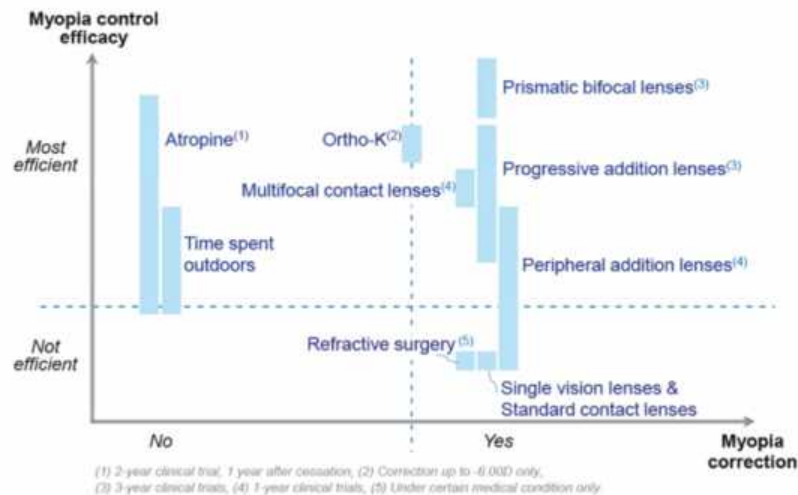
2.4. Atropine sebagai Terapi Kontrol Miopia

2.4.1. Mekanisme Kerja Atropine sebagai Terapi Kontrol Miopia

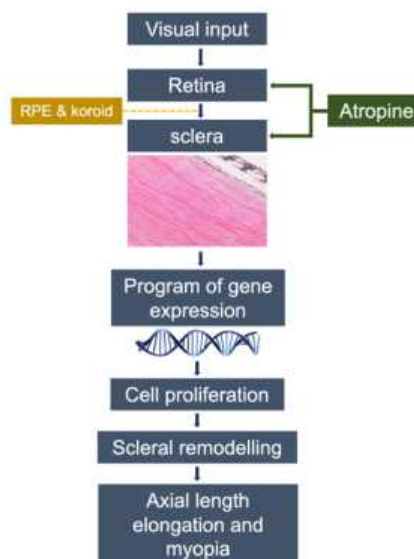
Atropine merupakan tatalaksana medikamentosa saat ini yang paling efektif yang terbukti secara konsisten mengurangi progresifitas miopia. Atropine termasuk dalam golongan anti muskarinik non-selektif yang berarti tidak dapat membedakan reseptor M1, M2, M3 ataupun M4. Muskarinik reseptor dapat ditemukan pada kornea, iris, badan siliaris dan otot siliaris, retinal pigment epithelium (RPE), koroid dan sklera (pada fibroblast sklera). Sebelumnya diperkirakan atropine menghambat progresivitas miopia melalui jalur akomodasi namun penelitian terbaru menunjukkan mekanisme non akomodatif lebih terbukti. (Upadhyay & Beuerman, 2020)

Mekanisme atropine sebagai kontrol miopia diperkirakan merupakan efek kombinasi dimana dapat melalui jalur dopamine, muskarinik reseptor, dan secara langsung pada fibroblast sklera. Atropine berikatan dengan mAChR di sel amakrin sehingga menghasilkan dopamine. Dimana dopamine berperan menghambat perkembangan terjadinya miopia. (Schwahn et al., 2000) Atropine juga berikatan dengan reseptor muskarinik yang berada di RPE dan sklera (M1/M4 receptors) yang mempengaruhi ekstraselural matriks sklera menghambat terjadinya penipisan sklera dan koroid, dan penambahan panjang aksial. (Kaiti, 2022) Atropine juga mungkin bekerja secara langsung pada sklera dan menghambat produksi glikosaminoglikan dan pertumbuhan bola mata. (Gallego et al., 2012)





Gambar 7. Modalitas tatalaksana miopia kontrol dan koreksi miopia serta efektivitasnya



Gambar 8. Skema representatif perkembangan miopia pada hewan coba. Input visual menginisiasi kejadian molekuler di retina. Sinyal pengatur pertumbuhan kemudian diteruskan ke sklera melalui RPE dan koroid untuk memfasilitasi program ekspresi gen, proliferasi sel, dan remodeling sklera, yang kemudian menyebabkan pemanjangan panjang aksial yang menyebabkan miopia. (Upadhyay & Beuerman, 2020)



2.4.2 Studi Atropine sebagai Kontrol Miopia

Atropine topikal saat ini terbukti menghambat progresivitas dan penambahan panjang aksial bola mata dan bersifat *dose-tent*.

Studi paling besar yaitu ATOM 2 menunjukkan pemberian atropine 0.01% satu kali setiap malam secara efektif mengurangi progresivitas miopia dengan efek samping minimal pada anak 6-12 tahun. Pada uji coba ATOM 2 fase 3 menunjukkan penggunaannya dipertahankan hingga 24 bulan dan dapat diberikan kembali apabila terdapat progresivitas miopia kembali setelahnya.(Chia et al., 2016) Blanco et al melakukan uji coba acak, multicenter dan menemukan dosis efektif atropin pada 0.01% merupakan dosis yang dapat ditoleransi dan efektif dengan efek rebound yang minimal.(Azuara-Blanco et al., 2020). Pada beberapa studi analisis juga menunjukkan atropine 0.01% memiliki efikasi dan aman digunakan untuk mencegah progresivitas miopia pada anak. (Tsai et al., 2021),(Chen & Yao, 2021)

Pada tabel 1 menunjukkan studi menggunakan atropine 0.01% dalam 10 tahun terakhir yang menunjukkan efektivitas atropine dengan kelompok kontrol baik dari sisi perubahan *spherical equivalent* dan Panjang aksial bola mata. Efek samping berupa fotofobia, perubahan ukuran pupil, konjungtivitis alergi, iritasi sakit kepala yang minimal (Tabel 2). Efek samping lain yang ditakuti berupa rebound phenomena juga didapatkan minimal pada atropine dosis rendah sesuai dengan uji coba ATOM 2 ataupun LAMP. (Chia et al., 2016), (Yam et al., 2020)



Tabel 1. Beberapa penelitian *randomized controlled study* mengenai atropine 0.01% dalam 10 tahun terakhir

Penulis, Tahun	Negara	Rentang Usia (Tahun)	Follow-Up (Bulan)	Kelompok Intervensi & Kontrol	Jumlah Sampel	Baseline Refraksi (D)	Baseline Axial Length (mm)	Perubahan Refraksi (D/tahun)	Perubahan axial length (mm/tahun)
(Chia et al., 2012)	Singapore	6-12	24	0.5%;	139	-4.30 (1.80)	25.10 (0.90)	-0.15 (0.30)	0.14 (0.13)
				0.1%;	141	-4.50 (1.40)	25.10 (0.80)	-0.19 (0.30)	0.14 (0.14)
				0.01%;	75	-4.50 (1.50)	25.20 (1.00)	-0.25 (0.32)	0.21 (0.16)
(Yam et al., 2019)	China	4-12	12	0.05%;	102	-3.98 (1.69)	24.85 (0.90)	-0.27 (0.61)	0.20 (0.25)
				0.025 %;	81	-3.71 (1.85)	24.86 (0.95)	-0.46 (0.45)	0.29 (0.20)
				0.01%;	97	-3.77 (1.85)	24.70 (0.99)	-0.59 (0.61)	0.36 (0.29)
				Placebo	93	-3.85 (1.95)	24.82 (0.97)	-0.81 (0.53)	0.41 (0.22)
(Wei et al., 2022)	China	6-12	12	0.01%;	76	-2.52 (1.33)	24.50 (0.76)	-0.49 (0.42)	0.32 (0.19)
				placebo	83	-2.64 (1.46)	24.69 (0.97)	-0.76 (0.50)	0.41 (0.19)
(the ATOM-J. Study Group et al., 2021)	Japan	6-12	24	0.01%;	77	-2.91 (1.30)	24.43 (0.74)	-1.26 (0.09)	0.63 (0.04)
				placebo	81	-2.98 (1.59)	24.51 (0.78)	-1.48 (0.09)	0.77 (0.04)
(Saxena et al., 2021)	India	6-14	12	0.01%;	47	-3.38 (1.32)	24.60 (1.02)	-0.16 (0.38)	0.22 (0.20)
				placebo	45	-3.71 (1.37)	24.70 (0.80)	-0.35 (0.40)	0.28 (0.28)
(Q. Zhao & Hao, 2021)	China	5-14	12	0.01%;	20	-1.98 (0.45)	24.17 (0.68)	-0.34 (0.16)	0.24 (0.12)
				placebo	20	-1.93 (0.74)	24.28 (0.83)	-1.30 (0.44)	0.72 (0.21)
(Cui et al., 2021)	China	6-14	24	0.02%;	105	-2.76 (1.47)	24.60 (0.72)	-0.80 (0.52)	0.62 (0.29)
				0.01%;	106	-2.70 (1.64)	24.58 (0.74)	-0.93 (0.59)	0.72 (0.31)
				placebo	89	-2.68 (1.42)	24.55 (0.71)	-1.33 (0.72)	0.88 (0.35)
(Chaurasia et al., 2022)	India	6-16	12	0.01%;	43	-3.04 (1.36)	24.52	-0.26 (0.23)	0.20 (0.21)
				placebo	43	-3.07 (1.32)	24.56	-0.72 (0.29)	0.36 (0.24)
	China	6-12	12	1%;	104	-2.11 (1.10)	24.32 (0.81)	-0.53 (0.49)	0.26 (0.17)
				0.01%;	103	-2.13 (1.10)	24.25 (0.72)	-0.74 (0.52)	0.36 (0.21)

as dalam : mean(SD)



Tabel 2. Daftar efek samping berdasarkan penelitian *randomized controlled study* atropine 0.01% dalam 10 tahun terakhir.

Studi, tahun	Dosis atropine	Efek samping						Lain-lain
		Ukuran pupil photopic	Ukuran pupil mesopic	Penurunan visus jauh	Penurunan visus dekat	Perubahan amplitud akomodasi	Fotofobia (%)	
(Chia et al., 2012)	0.5%	3.11 (1.10)	3.56 (1.14)	-0.01 (0.06)	0.25 (0.19)	-11.80 (4.40)	N/A	Konjungtivitis alergi (4.1%) (masing-masing 0.5% dan 0.1%)
	0.1%	2.25 (1.01)	2.71 (1.12)	0.01 (0.06)	0.06 (0.13)	-10.10 (4.30)		
	0.01%	0.74 (0.75)	1.15 (0.71)	-0.02 (0.06)	-0.02 (0.08)	-4.60 (4.20)		
(Yam et al., 2019)	0.05%	1.03 (1.02)	0.58 (0.63)	-0.02 (0.06)	-0.01 (0.13)	-1.98 (2.82)	7.8	-
	0.025%	0.76 (0.90)	0.43 (0.61)	-0.02 (0.07)	0.00 (0.13)	-1.61 (2.61)	6.6	
	0.01%	0.49 (0.80)	0.23 (0.46)	-0.03 (0.08)	-0.03 (0.13)	-0.26 (3.04)	2.1	
	Kontrol	0.13 (1.07)	0.02 (0.55)	-0.02 (0.06)	-0.02 (0.11)	-0.32 (2.91)	4.3	
(Wei et al., 2022)	0.01%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	4.5	
	Kontrol						0.9	
(the ATOM-J. Study Group et al., 2021)	0.01%	0.26 (0.83)	0.09 (0.71)	N/A	N/A	N/A	1.2	
	Kontrol	0.13 (0.85)	0.14 (0.72)				0	
(Saxena et al., 2021)	0.01%	1.20 (0.47)	0.05 (0.43)	0.002 (0.08)	N/A	-0.98 (1.86)	-	
	Kontrol	-0.06 (0.58)	-0.12 (0.64)	0.002 (0.03)		-1.25 (2.01)		
(Q. Zhao & Hao, 2021)	0.01% Kontrol	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Pemeriksaan TBUT namun tidak signifikan
(Cui et al., 2021)	0.02%	N/A	N/A	N/A	N/A	-0.11	23%	
	0.01%					-0.09	24%	
(Chaurasia et al., 2022)	0.01% kontrol	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
(2022)	1%	N/A	N/A	-0.01 (0.03)	0.00 (0.02)	-1.54 (2.94)	1.1%	
	0.01%			-0.03 (0.04)	0.00 (0.01)	-1.55 (3.11)	2.5%	

as dalam : mean(SD)



2.4.3. Penggunaan Atropine yang Rasional

Berdasarkan *International Myopia Institute* (IMI) pemeriksaan standar yang dilakukan untuk memulai terapi miopia kontrol adalah: (Gifford et al., 2019)

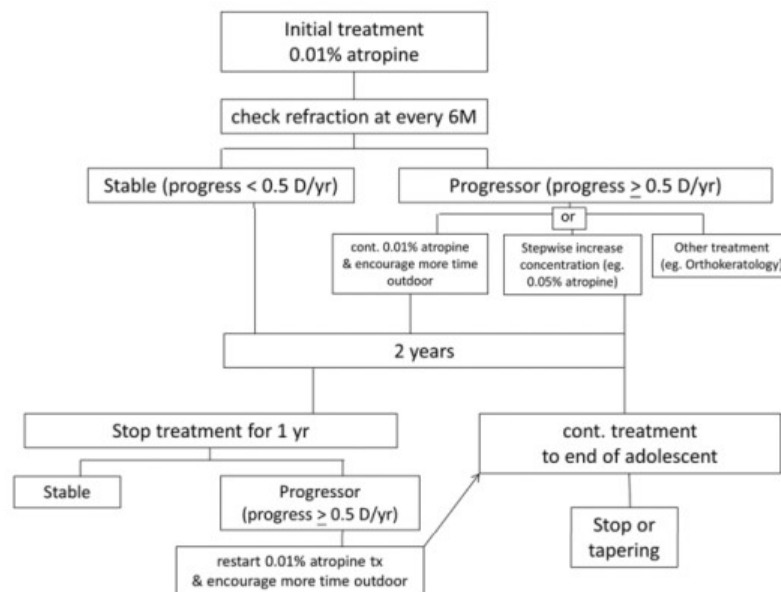
- Anamnesis: usia, jenis kelamin, Riwayat penyakit mata dan penyakit umum, Riwayat operasi mata, Riwayat orangtua, usia onset miopia, dan Riwayat kontrol miopia bila ada.
- Refraksi: sikloplegik maupun non sikloplegik
- Tajam penglihatan dengan koreksi terbaik
- Penglihatan binokular dan tes akomodasi
- Pemeriksaan segmen anterior
- Topografi konrea bila diperlukan
- Panjang aksial dan biometri lainnya bila diperlukan dengan biometri non kontak yang ideal seperti IOL Master atau LENSTAR.
- Pemeriksaan segmen posterior (funduskopi)

Beberapa hal yang dilakukan setelah memulai pemberian atropine adalah sebagai berikut : (P.-C. Wu et al., 2019)

- Pemberian kacamata jarak jauh dan jarak dekat dapat diberikan sesuai dengan pasien
- Penggunaan topi, kacamata fotokromik, kacamata hitam dapat direkomendasikan untuk aktivitas diluar ruangan
- Pada kunjungan tahunan, dilakukan pemeriksaan terkait dengan efek samping.
- Pemerikaan standard adalah panjang aksial, funduscopy dan tekanan intraokular
- Apabila miopia berlanjut $\geq - 0.50$ D pada anak asia setelah 6 bulan, atau kaukasian setelah 1 tahun, mengindikasikan pemberian atropine pada dosis tersebut kurang adekuat.



- Untuk responder suboptimal saat ini belum ada tatalaksana yang jelas, namun dapat dinaikkan dosisnya, atau dikombinasikan dengan lebih banyak aktivitas diluar ruangan, atau mengubah menjadi modalitas kontrol miopia yang lain



Gambar 9. Strategi pemberian atropine sebagai terapi kontrol pada implementasi klinis. (P.-C. Wu et al., 2019)

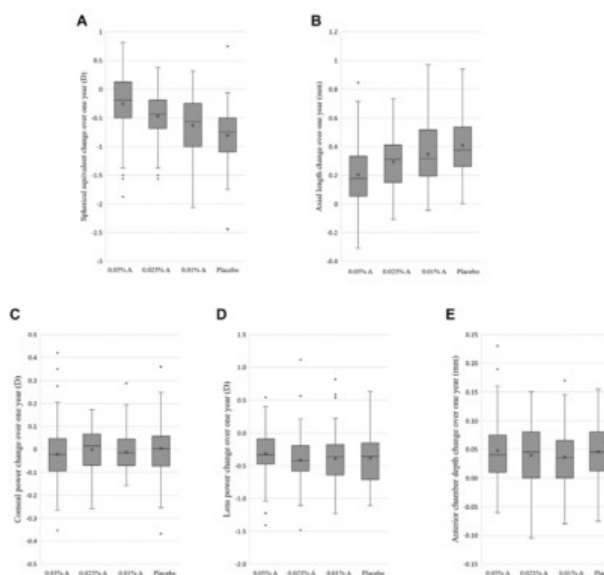
Dosis yang lebih tinggi memberikan hasil yang lebih baik, namun laporan mengenai ini masih terbatas. Semakin tinggi dosis semakin tinggi efek samping dan risiko putus obat, Kebanyakan studi melaporkan periode terapi selama 1-2 tahun namun lama pemberian yang optimal belum diketahui. Bila diadaptasi dari ATOM2 maka penelitian selama 2 tahun dengan pemberhentian sementara selama 1 tahun kemudian dilakukan pemberian atropine kembali apabila progresivitas tetap terjadi. Sebagai bahan pertimbangan terapi di Taiwan dilanjutkan hingga usia 15-18 tahun, sesuai dengan teori bahwa progresivitas miopia berkurang pada periode remaja akhir.

(P.-C. Wu et al., 2019)



2.4.4. Pengaruh Atropine terhadap Biometri Okular

Pada studi LAMP (*Low-concentration Atropine for Myopia Progression Study*) dimana dilakukan uji coba acak, *double-blind* menggunakan atropine 0.05%, 0.025%, dan 0.01% pada anak dengan miopia usia 4-12 tahun selama 1 tahun kemudian dilakukan pengukuran terhadap komponen biometri yaitu panjang aksial, keratometry, kedalaman bilik mata depan dan kekuatan lensa menggunakan IOLMaster. Pada 1 tahun didapatkan perubahan AL 0.20 ± 0.25 mm, 0.29 ± 0.20 mm, 0.36 ± 0.29 mm dan 0.41 ± 0.22 mm pada kelompok atropine 0.05%, 0.025%, 0.01% dan placebo ($p < 0.001$). Keratometri pada setiap kelompok didapatkan stabil dengan -0.02 ± 0.14 D, -0.01 ± 0.14 D, -0.01 ± 0.12 D dan 0.01 ± 0.14 D pada kelompok 0.05%, 0.025%, 0.01% dan placebo ($p = 0.1$). Kekuatan lensa menurun pada masing-masing kelompok dengan -0.31 ± 0.43 D, -0.38 ± 0.47 D, -0.40 ± 0.43 D dan -0.41 ± 0.43 D pada kelompok 0.05%, 0.025%, 0.01% dan placebo ($p = 0.24$). Kedalaman bilik mata depan menjadi lebih dalam namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p = 0.41$). (F. F. Li et al., 2020)



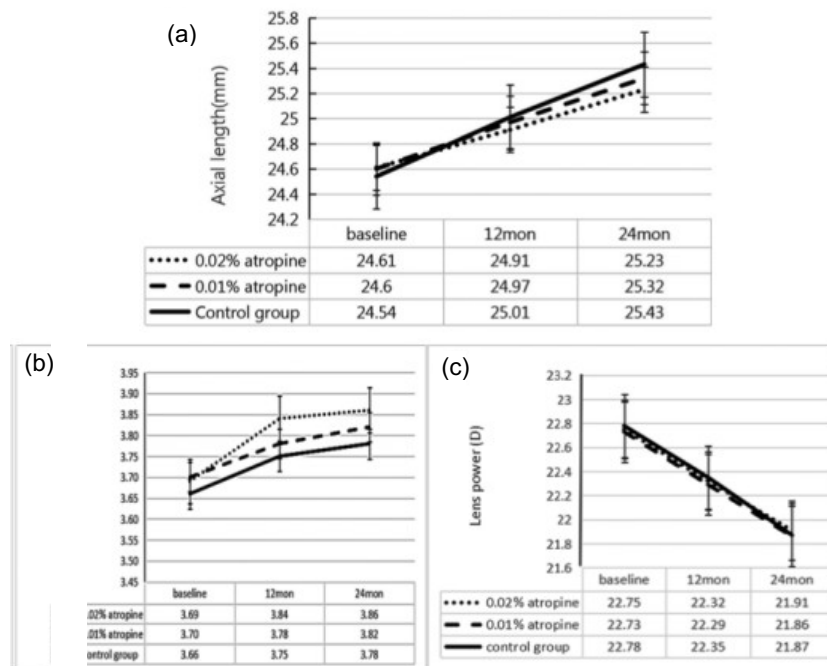
ambar 10. Box plot menunjukkan perubahan kelainan refraksi dan komponen biometrik okular pada kelompok atropine dan placebo setelah 1 tahun (F. F. Li et al., 2020)



Studi oleh Hvid-Hansen et al. menggunakan atropine 0.1% dan 0.01% menunjukkan perubahan setelah 6 bulan pemberian adalah panjang aksial (AL) kelompok atropine 0.1% lebih pendek 0.13 mm dan 0.06 mm lebih pendek pada kelompok atropine 0.01%. Kedalaman bilik mata depan (ACD) didapatkan 0.01 mm pada kelompok placebo, 0.03 mm pada kelompok atropine 0.01% dan 0.06 mm pada kelompok 0.1%. Ketebalan lensa (LT) menunjukkan -0.02 mm pada kelompok atropine 0.1% ($p=0.048$) dan -0.01 mm pada kelompok atropine 0.01% ($p=0.464$). Kedalaman ruang vitreous (VCD) setelah 6 bulan didapatkan -0.07 mm pada kelompok atropine 0.01% ($p=0.061$), -0.16 mm pada kelompok atropine 0.1% ($p<0.001$). Ketebalan koroid (ChT) setelah pemberian 6 bulan didapatkan +12.8 μm ($p=0.039$) pada kelompok atropine 0.1% dan +2.0 μm ($p=0.775$) pada kelompok 0.01% dibandingkan dengan pemberian placebo. (Hvid-Hansen et al., 2023)

Studi Wang et al. membandingkan efek atropine 0.01% dan 0.02% terhadap komponen biometrik okular menunjukkan perubahan panjang aksial (AL) pada kelompok 0.02% adalah 0.62 ± 0.29 mm, kelompok 0.01% 0.72 ± 0.31 mm, kelompok placebo 0.89 ± 0.35 mm ($p<0.05$). Kedalaman bilik mata depan (ACD) bertambah seiring dengan waktu dengan perbedaan yang tidak signifikan secara statistik dimana rata-rata perubahan didapatkan 0.08 mm pada kelompok atropine 0.02%, 0.06 mm pada kelompok 0.01% dan 0.06 pada kelompok placebo. Kekuatan lensa (LP) didapatkan perubahan yang sama pada seluruh kelompok yaitu -0.04 D. (H. Li et al., 2022)



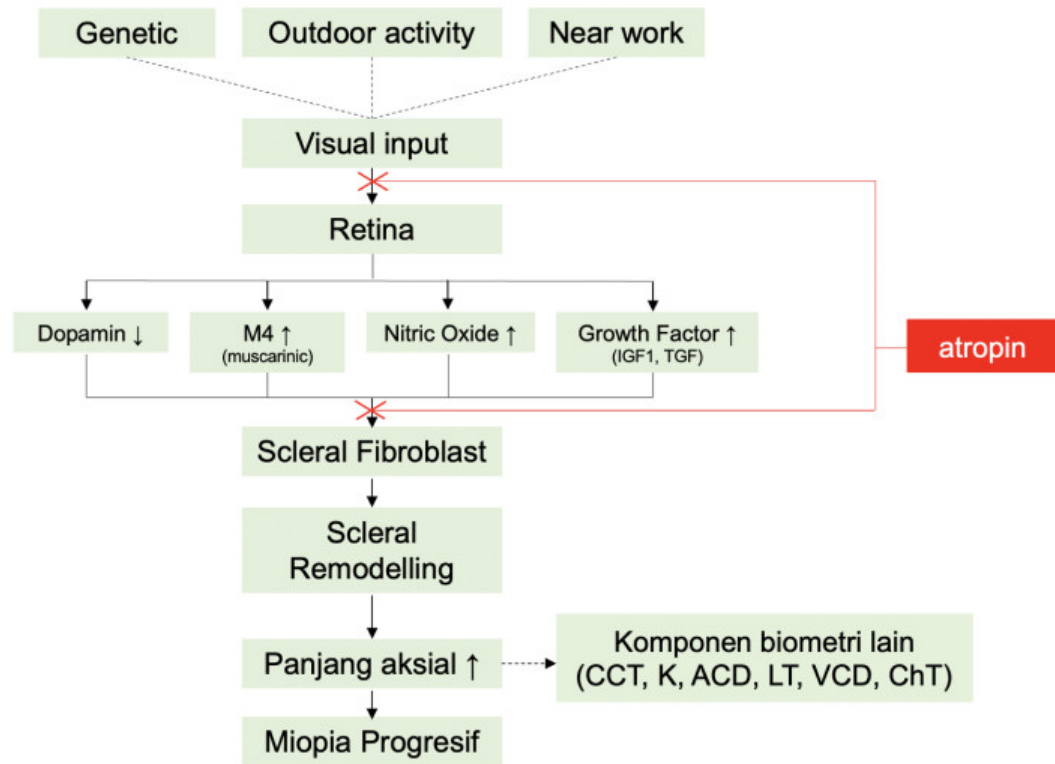


Gambar 11. Perubahan komponen biometri pada kelompok atropine 0.02%, atropine 0.01% dan kontrol. (a) panjang aksial (AL); (b) kedalaman bilik mata depan (ACD); (c) kekuatan lensa (LP) (H. Li et al., 2022)

Dari hasil beberapa studi tersebut menunjukkan bahwa perubahan yang paling berhubungan dengan peran atropine sebagai kontrol miopia adalah panjang aksial, sedangkan pada komponen biometrik okular lain seperti kekuatan kornea (K), kedalaman bilik mata depan (ACD), ketebalan lensa (LT), kedalaman vitreous (VCD), ketebalan koroid (ChT) bergantung pada dosis yang digunakan (*dose-dependent*). (F. F. Li et al., 2020), (Hvid-Hansen et al., 2023), (H. Li et al., 2022).



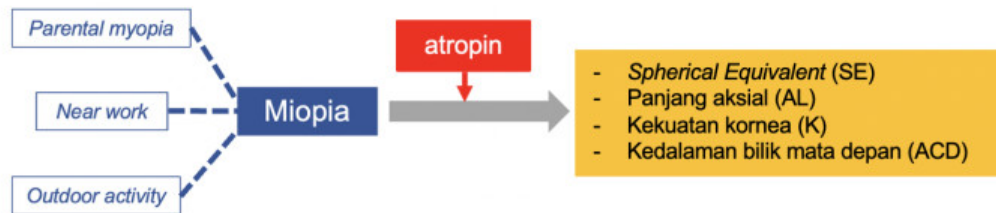
2.5. Kerangka Teori



Gambar 12. Kerangka teori



2.6. Kerangka Konsep



Gambar 13. Kerangka konsep

Keterangan :

- : variable bebas
- : variable tergantung
- : variable kontrol
- : variable perancu
- : hubungan antara variable bebas dan tergantung

