

## Tinjauan Pustaka Peran Terkini Atropin Tetes Mata Terhadap Progresivitas Miopia Anak

Melita Novianne Tanjung<sup>1\*</sup>  
 Renna Sara Nikiyuluw<sup>1</sup>  
 Berlin Clara Yustinah  
 Sombuk<sup>1</sup>  
 Santi Anugrahsari<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

<sup>2</sup>Departemen Mata, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia.

<sup>3</sup>Bagian Mata, Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Koja, Jakarta Utara, Jakarta, Indonesia.

### Abstrak

Miopia merupakan salah satu gangguan refraksi yang paling sering terjadi terutama pada anak-anak. Gangguan refraksi ini dapat meningkatkan risiko penyakit degeneratif mata. Berbagai penelitian yang telah dilakukan hingga saat ini menunjukkan potensi dari variasi atropin dalam menghambat progresivitas miopia. Tujuan dari tulisan ilmiah ini untuk merangkum berbagai penelitian terutama berkaitan dengan efektivitas atropin terhadap miopia. Metode penelitian dengan menggunakan "Literature Review", dengan mencari pada Pubmed dan Google Scholar dengan kata kunci dalam bahasa Inggris ("Miopia" OR "Refractive error") AND "Children" AND "Atropine" AND "Progression") dari tahun 2018 sampai dengan 2023. Pada diskusi dirangkum peranan atropin pada miopia dan tingkat efektivitas maupun keamanannya. Untuk Penelitian selanjutnya diharapkan menelusuri lebih spesifik terhadap peranan atropin dalam menghambat progresivitas miopia.

**Kata kunci:** efektivitas, kelainan refraksi, potensi atropine

## Literature Review of the New Role of Atropine Eye Drop on Children's Miopia Progression

\*Corresponding Author : Melita Novianne Tanjung

Corresponding Email : melita.102019121@civitas.ukrida.ac.id

Submission date : November 27<sup>th</sup>, 2023

Revision date : January 27<sup>th</sup>, 2024

Accepted date : April 2<sup>nd</sup>, 2024

Published date : April 20<sup>th</sup>, 2024

Copyright (c) 2024 Melita Novianne Tanjung, Renna Sara Nikiyuluw, Berlin Clara Yustinah Sombuk, Santi Anugrahsari



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

### Abstract

Miopia is one of the most common refractive disorders, especially in children. It can increase the risk of degenerative eye diseases. Various studies have been conducted to date to show the potential of variations of atropine in inhibiting the progression of miopia. This scientific article summarizes the various research, mainly related to the effectiveness of atropine on miopia. The research method uses "Literature Review" by searching Pubmed and Google Scholar with the English keywords ("Miopia" OR "Refractive error") AND "Children" AND "Atropine" AND "Progression"), 2018 until 2023. The discussion summarizes the role of atropine in miopia and its effectiveness and safety. Future research is expected to explore, more specifically, the role of atropine in inhibiting the progression of miopia.

**Keywords:** atropine potency, effectivity, refractive error

### How to cite :

Tanjung MN, Nikiyuluw RS, Sombuk BCY, Anugrahsari S. Literature Review of the New Role of Atropine Eye Drop on Children's Myopia Progression. JMedScientiae. 2024 ;3(1): 83-91. Available from: <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/3031> DOI : <https://doi.org/10.36452/JMedScientiae.v3i1.3031>

## Pendahuluan

Seiring dengan kemajuan teknologi, peningkatan *screentime* yang lama dan gaya hidup, prevalensi miopia meningkat pada negara Asia dan negara-negara barat selama beberapa dekade terakhir ini. Prevalensi miopia di beberapa negara Asia Timur, sebagai contoh di Korea Selatan, telah meningkat hingga 90% di kalangan muda dewasa. Miopia patologis diperkirakan bersifat global dengan prevalensi 0,9%-3,1%, dan merupakan penyebab *low vision* pada 5,8%-7,8% penduduk Eropa dan 12,2%-31,3% penduduk Asia Timur.<sup>1</sup>

Miopia merupakan salah satu gangguan refraksi yang sering terjadi terutama pada anak-anak. Miopia pada masa anak-anak khas pada usia antara 6-12 tahun. Berdasarkan *American Academy of Ophthalmology (AAO)*, rata-rata tingkat progresivitas dari miopia primer adalah 0,5 D per tahun dilihat dari studi pada anak-anak ras Kaukasia. Pada anak dengan miopia yang lebih tinggi (>-6D atau lebih).<sup>2</sup> Pemberian tetes mata atropin sudah lama dilaporkan dapat membantu menekan progresivitas miopia, terutama memperlambat atau mencegah panjang aksial (AL) bola mata, penyebab utama perkembangan miopia pada anak-anak.<sup>3,4</sup>

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Yam *et al.*, pada tahun 2018, saat ini atropin yang diencerkan merupakan salah satu terapi yang masih dievaluasi efektivitas dan keamanannya dalam mengontrol derajat miopia dengan varian konsentrasi 0,05%, 0,025%, dan 0,01%. Semua konsentrasi dapat ditoleransi dengan baik tanpa menimbulkan efek buruk penglihatan yang berhubungan dengan kualitas hidup.<sup>5</sup>

Atropin yang merupakan suatu agen antimuskarinik non selektif dengan mekanisme kerja sebagai anti-kolinergik, memblokir reseptor muskarinik M1, M3 dan M4 dari sklera, dan meningkatkan produksi dopamin oleh sel amakrin retina.<sup>6,7</sup> Usia yang lebih muda merupakan faktor yang berkaitan dengan hasil pengobatan yang buruk dengan atropin konsentrasi 0,05%, 0,025%, dan 0,01% untuk mengontrol progresivitas miopia. Selain faktor usia, faktor status miopia orangtua juga diteliti. Atropin diyakini dapat mengurangi progresivitas miopia terutama dari *spherical ekuivalen*(SE), maupun AL.<sup>8</sup> Penelitian klinis terkini tentang atropin berfokus pada penentuan dosis efektif dengan efek samping minimal, disebabkan masalah keamanan, karena dosis yang lebih tinggi telah dikaitkan dengan efek samping, seperti fotofobia, penglihatan kabur, kehilangan akomodasi dan pelebaran pupil yang berlebihan.<sup>9</sup>

Miopia merupakan suatu kondisi kelainan refraksi yang disebabkan oleh pemanjangan bola mata berlebihan sehingga benda jauh terfokus ke depan retina.<sup>10</sup> Miopia yang tinggi disebut juga dengan miopia patologis, relevan dengan pertumbuhan AL yang berlebihan, yang dapat terjadi secara eksponensial meningkatkan risiko

seseorang terkena penyakit mata yang mengancam penglihatan seperti perdarahan makula, ablasi retina, glaukoma dan katarak. Kontribusi perubahan biometrik mata (jenis kelamin, usia awal dan perubahan AL, kekuatan lensa, kelengkungan kornea, tekanan intra okular (TIO) berkaitan dengan perkembangan miopia.<sup>11</sup> Perbedaan konsentrasi atropin, ras, dan durasi tindak lanjut di antara studi mempengaruhi kontribusi terhadap proporsi efek samping yang didapatkan.<sup>12</sup>

Hussain *et al.*, pada tahun 2023 melakukan penelitian pemberian atropin pada anak India dengan anisomiopia.<sup>13</sup> Sedangkan Zhu *et al.* (2023) menyatakan bahwa pemberian atropin pada anak dengan gangguan refraksi miopia dan astigmatisme. Secara global, penyebab utama gangguan penglihatan adalah kelainan refraksi yang tidak terkoreksi, yang mencerminkan ketidaksesuaian antara AL dan kekuatan optik keseluruhannya.<sup>14</sup> Koreksi penglihatan saja tidak akan mengubah perkembangan miopia. Lensa kontak multitifokal dan ortokeratologi efektif dalam memperlambat pemanjangan aksial dan perkembangan miopia. Namun, untuk saat ini belum ada produk farmasi yang disetujui di Amerika Serikat atau Eropa untuk menekan perkembangan miopia.<sup>15-17</sup> Selain diperlukan perubahan gaya hidup, pembatasan *screentime*, serta pencahayaan yang cukup juga diperlukan sebagai upaya preventif dan pengendalian miopia. Mekanisme dan target pengendalian miopia adalah sebagian besar masih belum diketahui, dan efek penghambatannya tampaknya bukan disebabkan oleh regulasi paralisis, karena tidak ada reseptor M3 seperti muskarinik di corpus siliaris, dan m. siliaris.<sup>18-20</sup>

Penelitian berbasis *evidence based medicine* telah mengkonfirmasi bahwa pencegahan miopia dan metode pengendalian seperti obat tetes mata atropin dan lensa keratoplasti menunjukkan efek penebalan koroid yang merupakan faktor pelindung untuk pengendalian miopia, koroid menipis dan mengecil aliran darah selama proses perkembangan miopia menyebabkan hipoksia skleral, yang pada gilirannya mendorong remodeling stroma sklera, yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan mata pemanjangan sumbu dan mendorong perkembangan miopia. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa atropin terlibat dalam modulasi beberapa jalur yang melibatkan reseptor kolinergik atau bahkan reseptor lain (seperti reseptor GABA) terutama di retina untuk mengatur pertumbuhan panjang aksial.<sup>21</sup>

Chen *et al.* (2023) mengungkapkan penelitian secara kohort bahwa pemberian atropin 0,125% menunjukkan perkembangan elongasi aksial yang lebih lambat, dan menyimpulkan konsentrasi atropin yang lebih tinggi memiliki efek pengobatan yang lebih baik.<sup>22</sup> Repka *et al.* (2023) menyatakan bahwa obat tetes mata atropin dosis rendah setiap malam, 0,01%, tidak memperlambat perkembangan miopia atau pemanjangan aksial.<sup>23</sup>

Namun Hansen *et al.* (2023) menyatakan ketergantungan dosis juga terlihat pada perubahan ukuran pupil fotopik dan mesopik, kehilangan akomodasi, dan frekuensi efek samping jauh lebih tinggi tingkat pada kelompok dosis pemuatan atropin 0,1% dibandingkan pada kelompok plasebo yang terlihat dalam hasil penelitian.<sup>24</sup> Sedangkan pada penelitian yang dilakukan Zhu *et al.* (2023) didapatkan atropin dengan konsentrasi 0,05% dapat secara simultan menghambat progresivitas dari miopia baik *spherical ekuivalen* dan elongasi aksial, jika dikombinasikan dengan lensa multifokal fotokromik, efek samping dapat dicegah.<sup>25</sup> Berdasarkan dari berbagai studi literatur terkini, tingkat keamanan dari berbagai konsentrasi atropin masih belum dapat disimpulkan secara umum, sehingga perlu ditelaah lebih lanjut penggunaan atropin dan efek samping yang ditimbulkannya. Adapun tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk membandingkan dari setiap penelitian terkait peran terkini dan keamanan dari penggunaan atropin terhadap progresivitas miopia anak yang dilihat dari berbagai karakteristik dan faktor demografi lainnya.

## Metodologi

Penyusunan *literature review* ini dilakukan dengan mencari pada *database* elektronik menggunakan *PubMed* dan *Google Scholar*, dengan kata kunci dalam bahasa inggris (“*Myopia*” OR “*Refractive error*”) AND “*Children*” AND “*Atropine*”AND “*Progression*”). Berdasarkan pencarian didapatkan 3.220 artikel dari *Google Scholar* dan 220 artikel dari *Pubmed*. Kriteria inklusi pada pencarian artikel ini adalah semua artikel berbahasa inggris yang diterbitkan dari tahun 2018 sampai dengan 2023 (5 tahun terakhir), artikel yang membahas tentang efektivitas penggunaan atropin pada anak dengan miopia. Kriteria eksklusi berupa semua artikel yang tidak berbahasa inggris, artikel yang tidak dapat diakses dalam bentuk lengkap (*full-text*) dan metode yang tidak dijelaskan dengan baik. Berdasarkan kriteria eksklusi dan inklusi, didapatkan sebanyak 130 artikel yang dilakukan penyaringan manual kembali dengan mempertimbangkan komponen pembahasan pada setiap artikel. Setelah dilakukan penyaringan didapatkan 20 artikel yang digunakan dalam penulisan *literature review* ini.

## Hasil

Dari hasil seleksi artikel yang di analisis menurut tahun terbit, judul, metode, subyek dan kesimpulan penelitian tercantum dalam Tabel 1.

Berdasarkan hasil tinjauan pada berbagai studi penelitian, didapatkan berbagai hasil beragam terkait efektivitas penggunaan atropin dengan konsentrasi yang bervariasi terhadap progresivitas miopia. Dari 20 artikel yang di telaah, terdapat artikel yang di publikasikan di tahun 2023 dan 15 artikel dengan metode *randomized controlled trial*.

Obat tetes mata atropin telah terbukti secara efektif memperlambat perkembangan miopia dalam dosis tertentu. Berbagai penelitian klinis terkini tentang atropin telah berfokus pada penentuan dosis efektif dengan efek samping minimal karena masalah keamanan, disebabkan dosis yang lebih tinggi telah dikaitkan dengan efek samping, seperti fotofobia, penglihatan kabur, kehilangan akomodasi, dan pelebaran pupil yang berlebihan. Meskipun dosis atropin konsentrasi serendah 0,01% telah terbukti efektif dalam mengurangi miopia, kemajuan dosis atropin minimum yang efektif untuk memperlambat perkembangan penyakit pada subjek anak masih sulit untuk ditentukan.<sup>8</sup>

Miopia, terus memburuk seiring berjalannya waktu karena adanya perubahan dalam gaya hidup dan perilaku, menyebabkan miopia tinggi. Miopia derajat berat, disebut juga miopia patologis, relevan dengan pertumbuhan AL yang berlebihan, yang dapat terjadi secara eksponensial, juga merupakan faktor utama pada penyakit degeneratif mata seperti degenerasi makula, ablasi retina, glaukoma dan katarak, yang disertai dengan adanya kontribusi perubahan biometrik mata (jenis kelamin, usia awal dan perubahan AL, kekuatan lensa, kelengkungan kornea, TIO).<sup>9,14</sup> Koroid yang terletak di antara retina dan sklera dapat mempengaruhi transmisi serangkaian sinyal kimia dari retina ke sklera sehingga mempengaruhi pertumbuhan mata. Sinyal-sinyal ini pada dasarnya adalah zat kimia (misalnya, dopamin, oksida nitrat, melatonin, dan sebagainya) yang dapat berpindah melalui retina dan koroid sehingga mempengaruhi proses *remodeling* sklera, dan proses perkembangan miopia. Koroid menipis dan mengurangi aliran darah selama proses perkembangan miopia menyebabkan hipoksia skleral, yang pada gilirannya mendorong *remodeling* stroma sklera, yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan dan mendorong perkembangan miopia. Selama perkembangan sistem penglihatan, ritme sirkadian yang teratur merupakan prasyarat untuk pertumbuhan mata yang normal. Koroid lebih tebal pada malam hari AL lebih pendek pada malam hari, dan koroid lebih tipis pada siang hari sedangkan AL lebih lama pada siang hari.<sup>15</sup>

Beberapa teori mengemukakan atropin membantu dalam memperlambat progresivitas miopia dengan mekanisme kerja dari atropin belum dipahami sepenuhnya. Hambatan akomodasi diperkirakan terlibat. Atropin bisa memiliki efek biokimia pada retina atau sklera, yang mana gilirannya mempengaruhi remodeling sklera. Pertama, atropin mungkin berfungsi pada dosis yang relatif rendah melalui neurokimia kaskade, yang dimulai pada reseptor M1/4 di retina, mungkin dalam sel amacrine. Kedua, atropin dapat menghambat sintesis glikosaminoglikan pada fibroblas sklera melalui mekanisme nonmuskarinik.<sup>4</sup>

Tabel 1. Efektivitas Penggunaan Atropin Terhadap progresivitas Miopia pada Anak

Penulis	Metode Penelitian	Subjek	Kesimpulan
Moon <i>et al.</i> (2018) <sup>26</sup>	Studi retrospektif	Dua ratus delapan puluh lima anak dengan Miopia yang diberikan terapi Atropin yang diencerkan dengan konsentrasi 0,01%; 0,025%; 0,05%.	Progresifitas miopia anak di Korea dengan atropin 0,01% dan 0,025 % bergantung dari kepatuhan. Anak-anak yang memiliki orang tua dengan miopia tinggi progresivitasnya lebih cepat.
Larkin <i>et al.</i> (2019) <sup>27</sup>	Studi <i>case-control</i> retrospektif <i>multicenter</i>	Anak-anak di Amerika menderita miopia yang diberikan atropin 0,01% setidaknya 1 tahun.	Mirip dengan hasil penelitian di Asia, Atropin 0,01 % secara signifikan mengurangi progresivitas miopia pada penelitian multietnik anak berusia 2 tahun di Amerika
Hieda <i>et al.</i> (2021) <sup>28</sup>	<i>Multicenter randomized, double-masked, placebo-controlled trial</i>	Seratus tujuh puluh satu anak sekolah jepang berusia 6-12 tahun disertai dengan miopia progresif dengan SE -1,00 hingga -6,00 D, dan astigmatisme $\leq 1,5$ D yang secara acak diberikan atropin maupun placebo.	Dengan kepatuhan yang baik, atropin 0,01% efektif dan aman untuk mencegah perkembangan miopia pada masa kanak-kanak.
Yam <i>et al.</i> (2018) <sup>5</sup>	<i>Randomized, placebo-controlled, double-masked trial</i>	Empat ratus delapan puluh lima anak usia 4-12 tahun dengan miopia dari -1,0 dioptri dan astigmatisma -2,5 atau kurang	Atropin tes mata 0,05 %, 0,025% dan 0,01 % mengurangi perkembangan miopia sepanjang respons yang bergantung pada konsentrasi. Seluruh konsentrasi dapat ditoleransi dengan baik tanpa efek buruk pada kualitas hidup terkait penglihatan.
Llopis <i>et al.</i> (2018) <sup>29</sup>	<i>Randomized controlled trial</i>	Dua ratusanak usia 9-12 tahun secara acak dibagi menjadi kelompok dengan terapi dan tanpa terapi.	Perkembangan miopia pada kelompok perlakuan adalah $-0,14 \pm 0,35$ dibandingkan $-0,65 \pm 0,54$ pada kelompok kontrol tanpa pengobatan ( $p < 0,01$ ). Hanya 2% pasien terpaksa menghentikan pengobatan karena efek samping (fotofobia, kesulitan membaca, midriasis dan sakit kepala).
Li <i>et al.</i> (2021) <sup>8</sup>	<i>Secondary analysis from a randomized trial</i>	Tiga ratus lima puluh anak usia 4 sampai 12 tahun yang semula ditugaskan menerima 0,05%; 0,025%, atau 0,01% atropin atau plasebo sekali sehari, dan yang menyelesaikan Studi LAMP selama 2 tahun, dimasukkan.Pada tahun kedua, kelompok plasebo dialihkan ke kelompok atropin 0,05%.	Usia yang lebih muda dikaitkan dengan respons pengobatan yang buruk terhadap atropin konsentrasi rendah sebesar 0,05%, 0,025%, dan 0,01%. Di antara konsentrasi yang diteliti, anak-anak yang lebih kecil memerlukan konsentrasi tertinggi yaitu 0,05% untuk mencapai penurunan perkembangan rabun jauh yang serupa dengan anak-anak yang lebih tua yang menerima konsentrasi yang lebih rendah.
Chaurasia <i>et al.</i> (2022) <sup>13</sup>	<i>Single-centre prospective placebo-controlled interventional study</i>	Empat puluh tiga anak usia 6-16 tahun dengan miopia progresif menerima terapi atropin 0,01% pada mata kanan dan plasebo pada mata kiri selama 1 tahun.	Atropin dosis rendah (0,01%) efektif dan aman pada mata India untuk mengendalikan miopia tanpa efek samping visual apa pun. Dibandingkan dengan plasebo, obat berkekuatan rendah menunjukkan efisiensi yang baik tanpa memandang usia, waktu menatap layar, waktu yang dihabiskan di dalam dan di luar ruangan, dan riwayat keluarga, namun usia muda dan perkembangan yang cepat mungkin masih memerlukan tindak lanjut yang cermat.
Chia <i>et al.</i> (2023) <sup>30</sup>	<i>Randomized controlled trial</i>	Sembilan puluh sembilan anak usia 6-11 tahun dengan miopia derajat ringan-sedang	Dosis atropin 0,005% dan 0,01% efektif diturunkan perkembangan miopia pada anak-anak tetapi tidak ada efek yang tercatat pada 0,0025%. Semua dosis atropin aman dan dapat ditoleransi dengan baik.
Wang <i>et al.</i> (2023) <sup>31</sup>	Studi kohort	Empat ratus anak Suku Han berkunjung pada RS Zhengzhou pada Juli 2016-Juni 2018	Setelah 2 tahun, atropin 0,02% dan 0,01% tidak memiliki efek klinis pada kekuatan kornea dan lensa, astigmatisme mata dan kornea, kedalaman bilik mata depan, atau tekanan bola mata dibandingkan dengan kelompok kontrol. Atropin 0,02% dan 0,01% membantu mengendalikan perkembangan miopia terutama dengan mengurangi pemanjangan panjang axial.
Bai <i>et al.</i> (2023) <sup>32</sup>	<i>Randomized, double-masked, placebo-controlled, and cross-over trial</i>	Dua ratus dua puluh anak Usia 6-12 tahun yang menerima terapi plasebo maupun atropin 0,01%	<i>Pupil metrics</i> dan rasio konstiksi dapat kembali ke tingkat pra-atropin setelah penghentian. Metrik pupil tidak berpengaruh signifikan terhadap perkembangan miopia selama pengobatan.
Hussain <i>et al.</i> (2023) <sup>33</sup>	Studi retrospektif	Lima puluh dua anak usia 6-12 tahun yang mengunjungi fasilitas kesehatan tersier	Meskipun pemberian atropin 0,01% secara bilateral memberikan tingkat perubahan refraksi yang serupa antara mata dengan anisomiopia, namun efeknya minimal dalam mengurangi tingkat perubahan refraksi pada mata progresi miopia di setiap mata.
Zhu <i>et al.</i> (2023) <sup>14</sup>	<i>Randomized controlled trial</i>	Anak Usia 6-14 tahun dengan miopia antara $\geq -6,00$ D < $-0,50$ D, dan astigmatisma total $> -2,00$ D setidaknya pada pada 1 mata	Atropin 0,01% efektif dalam mencegah perkembangan miopia, sedangkan pengobatan atropin selama 9 bulan menghasilkan peningkatan total astigmatism yang kecil secara klinis, namun signifikan secara statistik pada anak-anak Cina yang menderita miopia.
Zadnik <i>et al.</i> (2023) <sup>34</sup>	<i>Double-masked, placebo-controlled, parallel-group, randomized phase 3 clinical trial</i>	Enam ratus tujuh puluh anak usia 3-17 tahun dengan miopia -0,50 sampai -6,00 D pada kedua sisi mata Astigmatisma tidak lebih dari -1,50 di kedua sisi mata , dan anisometropic SER kurang dari 1,50 D	Atropin, 0,01%, secara signifikan meningkatkan proporsi mata dengan perkembangan miopia kurang dari 0,5-D setelah 3 tahun pengobatan. Dosis ini juga mengurangi perkembangan <i>sphericalequivalent refractive error</i> (SER) dan pemanjangan aksial dibandingkan plasebo pada periode yang sama. Efek pengobatan yang lebih kecil diamati untuk atropin, 0,02%.

Penulis	Metode Penelitian	Subjek	Kesimpulan
Farasaat <i>et al.</i> (2023) <sup>35</sup>	<i>Prospective, multicentre, randomized, controlled, double-blind trial with two parallel arms</i>	Anak usia 8-12 tahun dengan miopia -1 D hingga 06 D dengan perkiraan progresivitas $\geq 0,5$ D per tahun	Dilakukan dengan pemberian atropin 0,01% pada 54 anak dalam 3 tahun follow up pada kelompok atropin dan kontrol. Sebelum pengobatan, tingkat progresivitas $-1,05$ D/tahun diamati. Setelah 12 bulan pengobatan, tingkat Progresivitas yang diamati adalah $-0,40$ D (SD 0,49 D). Pada penelitian ini akan memantau perubahan dari refraksi siklopegik, panjang aksial, tingkat progresivitas kembali serta keamanan dilihat dari efek samping, diameter pupil, tajam penglihatan, amplitudo akomodasi dan nadi pada tahun kedua dan ketiga <i>follow up</i>
Zhang (2023) <sup>36</sup>	<i>Double-blind randomized controlled trial</i>	Empat puluh dua anak usia 6-12 tahun dibagi menjadi per 22 bagian dan 44 mata dengan penggunaan atropin 0,02% dan 0,04% pada kelompok observasi dan 19 bagian dan 20 mata pada kelompok kontrol	Tetes mata atropin sulfat 0,02%/0,04% dapat menunda pertumbuhan panjang aksial, <i>spherical equivalent</i> , dan penebalan koroid, dan ketebalan sisi hidung 1 mm sama dengan temporal sisi 1 mm.  Pada awal, ketebalan koroid subfoveal tidak memiliki korelasi signifikan dengan panjang aksial dan <i>spherical equivalent</i> . Setelah 6 bulan, perubahan panjang aksial dan ekuivalen bola berkorelasi negatif dengan perubahan ketebalan koroid subfoveal.
Meghalchi <i>et al.</i> (2023) <sup>37</sup>	<i>Double-blind randomized controlled trial</i>	Sembilan puluh anak usia 6-18 tahun dengan myopia -2D hingga -6 D	Tetes mata atropin efektif untuk memperlambat dan mencegah perkembangan miopia. Namun, tanpa pengobatan jangka panjang maka akan terjadi <i>rebound effect</i> . Dosis yang lebih rendah (0,01%) disarankan untuk mengurangi efek samping dan <i>rebound effect</i> .
Chen <i>et al.</i> (2023) <sup>22</sup>	Study kohort retrospektif	Anak usia 5-18 tahun terbagi atas 2 kelompok. Kelompok 1 atropin 0,125%, setiap dua malam sekali dan kelompok 2 dengan atropine 0,125%	Penggunaan atropin 0,125% setiap dua malam sekali dapat menjadi strategi alternatif bagi anak-anak yang tidak dapat mentoleransi efek samping atropin 0,125% setiap malam.
Repka <i>et al.</i> (2023) <sup>23</sup>	<i>Randomized controlled trial</i>	Seratus delapan puluh tujuhanak Usia 5-12 tahun dengan miopia -1,00 D sampai -6,00 D terbagi menjadi 2 kelompok atropin dan plasebo	Atropin, 0,01%, obat tetes mata diberikan setiap malam bila dibandingkan dengan plasebo tidak memperlambat perkembangan miopia atau pemanjangan aksial. Hasil ini tidak mendukung penggunaan atropin, 0,01%, obat tetes mata untuk memperlambat perkembangan miopia atau pemanjangan aksial pada anak-anak AS.
Hansen <i>et al.</i> (2023) <sup>24</sup>	<i>Randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter study</i>	Sembilan puluh tujuh anak usia 6-12 tahun dengan komponen sferis oleh autorefraksi siklopegik setidaknya pada 1 mata $\leq -1$ D jika usia $\geq 6$ hingga $< 9$ tahun, atau $\leq -2$ D jika usia $\geq 9$ hingga $\leq 12$ dan astigmatisma kurang dari $-1,5$ D.	Atropin 0,1% dan 0,01% menunjukkan efek dan dosis yang serupa dalam mengurangi perkembangan rabun pada anak-anak di Eropa setelah enam bulan pengobatan, dibandingkan dengan laporan sebelumnya dari Asia Timur. Selain itu, tampaknya tidak ada perbedaan ras pada midriasis yang diinduksi atropin dan hilangnya akomodasi. Pengendalian miopia dengan atropin dosis rendah dapat digeneralisasikan pada populasi dengan latar belakang ras yang berbeda.
Zhu <i>et al.</i> (2023) <sup>25</sup>	<i>Randomized controlled trial</i>	Seratus empat puluh dua anak dengan miopia secara acak terbagi atas kelompok atropin 0,05% dan kelompok plasebo	Penggunaan atropin 0,05% selama dua tahun berturut-turut dapat secara efektif mengontrol pemanjangan panjang axial dan perkembangan miopia tanpa perkembangan <i>spherical equivalent refraction</i> yang signifikan 1 tahun setelah penghentian atropin. Oleh karena itu, pengobatan dengan atropin 0,05% setiap hari selama 2 tahun efektif dan aman.

Atropin dapat memblokir reseptor di seluruh mata hingga koroid dan sklera serta memperlambat pemanjangan aksial.<sup>13</sup> Berbagai penelitian menunjukkan bahwa atropin terlibat dalam modulasi beberapa jalur yang melibatkan reseptor kolinerjik atau bahkan reseptor lain (seperti reseptor GABA) terutama di retina untuk mengatur pertumbuhan panjang aksial.<sup>16</sup> Setiap efek dari atropin dapat dipengaruhi oleh lingkungan, termasuk negara, budaya, dan gaya hidup, perbedaan epidemiologi ilmu pengetahuan, etnis dan budaya.<sup>3</sup>

Berbagai studi melakukan penelitian dengan berbagai variasi konsentrasi atropin terhadap miopia anak dengan berbagai karakteristik dimana dari 20 literatur didapatkan ada 3 penelitian dengan aplikasi atropin 0,01%; 0,025%; dan 0,05%. Sembilan penelitian yang membahas penggunaan dosis atropin 0,01% saja, satu penelitian yang membahas dosis rendah dengan 0,0025%; 0,005%; dan 0,01%, dua penelitian dengan atropin 0,01% dan 0,02%, satu penelitian membahas dosis 0,02%, satu penelitian membahas 0,02% dan 0,04%, satu penelitian membahas dosis 0,1% dan 0,01%, satu penelitian dengan dosis 0,125%, dan satu penelitian dengan 0,05%.

#### Efektivitas dan Keamanan Atropin pada Miopia

Penelitian yang dilakukan oleh Moon *et al.* (2018) dengan pemberian atropin 0,01%; 0,025% dan 0,05% menunjukkan perubahan signifikan pada sferikal ekuivalen dan panjang aksial pada anak usia 5-14 tahun dibandingkan kelompok plasebo. Hal ini membuktikan pemberian atropin dapat membantu dalam menghambat progresivitas miopia. Penelitian ini menunjukkan adanya korelasi dari faktor status miopia orangtua terhadap progresivitas miopia yang cepat pada anak di Korea.<sup>1</sup> Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yam *et al.* (2018), dimana ketiga konsentrasi atropin ini dapat ditoleransi dengan baik.<sup>4</sup> Namun pada menurut penelitian Li *et al.* (2021) menyatakan usia juga merupakan salah satu faktor yang menentukan hasil respon, diantara konsentrasi atropin ini diperlukan anak-anak yang lebih muda dengan konsentrasi 0,05% tertinggi untuk mencapai pengurangan serupa dalam perkembangan miopia karena anak-anak yang lebih tua menerima konsentrasi yang lebih rendah. Dari hasil penelitian didapatkan anak-anak yang lebih kecil umumnya memiliki amplitudo akomodasi yang lebih besar ( $p=0,02$ ), Walaupun ketiga konsentrasi ditoleransi dengan baik, usia berpengaruh dengan tingkat konsentrasi yang digunakan, dan tidak ada korelasi langsung baik status orangtua, maupun anak pada respons pengobatan.<sup>6</sup>

Pada penelitian yang hanya diberikan atropin dengan konsentrasi 0,01% pada anak-anak

juga efektif dan ditoleransi baik dalam mengurangi progresivitas miopia dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>2,3,5</sup> Seperti halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Chaurasis *et al.* (2022) dengan atropin 0,01% pada anak dengan syarat tidak menggunakan *gadget* dalam posisi dekat<sup>13</sup>.

Didapatkan hasil 72% anak-anak mematuhi sementara yang lain hanya mengurangi waktu pemakaian perangkat tetapi tidak ada anak yang menggunakannya lebih dari 2 jam/hari selama masa studi. Tanpa intervensi atropin, progresivitas miopia dan panjang aksial lebih besar pada anak-anak yang menghabiskan *screen time* dengan jarak dekat. Dibandingkan dengan anak-anak yang cukup patuh untuk tidak menggunakan perangkat digital. Anak-anak yang menggunakan perangkat digital memiliki penambahan progresivitas miopia tahunan sebesar 0,38D pada mata kontrol tetapi hanya 0,08D dengan intervensi atropin.<sup>7</sup>

Namun konsentrasi atropin yang ideal belum ditentukan oleh karena semakin tinggi konsentrasi obat tetes mata atropin, semakin baik efek mengendalikan perkembangan miopia, tetapi dengan lebih banyak efek samping yang jelas dan pemulihan yang lebih jelas setelah penghentian obat.<sup>10</sup> pada penelitian yang dilakukan oleh Hussain *et al.* (2023) dengan atropin 0,01% pada anak anisomiopia memiliki efek minimal dalam mengendalikan progresivitas miopia. Hal ini serupa dengan penelitian lainnya terutama terkait dengan sferikal ekuivalen, maupun panjang aksial.<sup>11</sup>

Sedangkan penelitian lainnya dengan konsentrasi yang bervariasi seperti 0,01 dan 0,02% seperti yang dilakukan oleh Wang *et al.* (2023), yang menyatakan bahwa atropin 0,02% dan 0,01% membantu dalam mengontrol progresivitas miopia dengan mengurangi panjang aksial. Didapatkan adanya hubungan antara panjang aksial dengan sferikal ekuivalen. Hal ini membuktikan adanya hubungan biometrik mata (perubahan AL, kekuatan lensa, kelengkungan kornea, TIO), jenis kelamin, dan usia) masing masing pada kelompok 0,02%; 0,01% dan kontrol dengan regresi linier didapatkan perubahan Sferikal ekuivalen 80,6%; 77,1% dan 84,7%. Penggunaan atropin 0,02% dan 0,01% tidak bermakna secara klinis terkait efek samping pada kelengkungan kornea, astigmatisme kornea dan mata, lensa, atau TIO.<sup>9</sup> Hal ini sedikit berbeda dengan penelitian oleh Zadnik *et al.* (2023) selama 3 tahun, didapatkan hasil pada pemberian dosis 0,01% dan 0,02% meningkatkan proporsi responden namun tidak secara signifikan membantu dalam menghambat progresivitas miopia. Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan pada mata terkait pemberian atropin.<sup>13</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Medghalchi *et al.* (2023) yaitu dengan konsentrasi 0,1% dengan 0,01% perbaikan SE, AL, dan

kedalaman bilik mata depan (ACD) menurun dan tajam penglihatan jauh lebih baik pada kelompok atropin dibandingkan kelompok plasebo ( $p < 0,05$ ) pada *follow-up* 6 bulan. efek samping tetes mata atropin 0,1% termasuk fotofobia dan penurunan tajam penglihatan dekat. Pada penelitian (enam bulan setelah penghentian atropin), efek rebound diamati; efek inisangat parah pada kelompok atropin 0,1%. Pada dasarnya obat tetes mata atropin efektif untuk memperlambat dan mencegah perkembangan miopia. Namun, tanpa pengobatan jangka panjang, hal tersebut akan terjadi efek *rebound*. Dosis yang lebih rendah (0,01%) disarankan untuk mengurangi efek samping dan efek *rebound*.<sup>16</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al.* (2023) membahas membahas terkait korelasi atropin dengan konsentrasi 0,02%/0,04 % terhadap ketebalan koroid pada anak dengan miopia didapatkan tetes mata atropin sulfat 0,02%/0,04% dapat memperlambat peningkatan panjang aksial dan sferikal ekuivalen, Tetes mata atropin sulfat 0,02%/0,04% dapat menebalkan koroid, dan ketebalan sisi hidung 1 mm sama dengan sisi temporal 1 mm. Pada kondisi awal, ketebalan koroid subfoveal tidak mempunyai korelasi yang signifikan dengan panjang aksial dan sferikal ekuivalen. Setelah 6 bulan, terjadi perubahan AL dan SE.<sup>15</sup> Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Chen *et al.* (2023) bahwa pada pemberian atropin 0,125% dengan frekuensi yang berbeda 1 hari sekali dan 2 hari sekali. Dimana didapatkan hasil progresivitas miopia jauh lebih lambat. Hal ini membuktikan bahwa konsentrasi atropin yang lebih tinggi memiliki efek pengobatan yang lebih baik. Namun memiliki efek samping yang sering terjadi adalah efek midriasis dan siklopegik. Efek midriasis dimulai 30 menit setelah paparan, dan pasien biasanya pulih dari efeknya 7 hingga 10 hari setelah penghentian pengobatan. Efek midriasis seperti fotofobia akan menurunkan tingkat aktivitas anak di luar ruangan. Efek siklopegik dimulai 40 menit setelah pemberian, dengan pemulihan total dalam 10 hari hingga 2 minggu setelah penghentian pengobatan. Efeknya mengakibatkan penglihatan menjadi kabur pada jarak membaca normal yang mungkin tidak menguntungkan bagi kepatuhan dan kenyamanan karena anak-anak mungkin memerlukan lensa bifokal atau multifokal atau melepas kacamata untuk membantu membaca dalam jarak yang lebih dekat.<sup>17-19</sup>

Pada penelitian Zhu *et al.* (2023) didapatkan atropin dengan konsentrasi 0,05% dapat secara simultan menghambat progresivitas dari miopia baik sferikal ekuivalen dan elongasi aksial, jika dikombinasikan dengan lensa multifokal fotokromik, efek samping dapat dicegah.<sup>20</sup> Sedangkan penelitian dengan konsentrasi yang lebih rendah yaitu 0,0025%; 0,005% dan 0,01%. Kajian artikel ini juga mengungkapkan bahwa obat tetes

mata atropin punya telah terbukti secara efektif memperlambat perkembangan miopia dalam dosis tertentu. Penelitian ini juga memiliki efek samping, yang paling umum adalah pruritus serta penglihatan kabur.<sup>8</sup>

## Simpulan

Dari berbagai penelitian dapat disimpulkan bahwa atropin merupakan salah satu metode yang dikembangkan saat ini untuk membantu dalam mengontrol progresivitas miopia. Berbagai konsentrasi atropin telah diuji klinis. Secara umum, atropin memiliki efektivitas dan toleransi yang baik pada anak-anak. Efek samping yang ditimbulkan berbeda pada setiap penelitian. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi efektivitas atropin seperti usia, jenis kelamin, riwayat orangtua lingkungan, termasuk negara, budaya, dan gaya hidup, perbedaan epidemiologi ilmu pengetahuan, etnis dan budaya. Sehingga tingkat efektivitas dan keamanan atropin perlu diteliti lebih lanjut dalam progresivitas miopia anak.

## Daftar Pustaka

1. Jung SI, Han J, Kwon JW, Kim DG, Kim DH LH. Analysis of myopic progression in childhood using the Korea national health and nutrition examination survey. *J Korean Ophthalmol Soc.* 2016;57(9):1430–4.
2. Deborah J, Natalie A, Rachel B, Jeremy K, Jimmy L, Tueng S, *et al.* Refractive errors and surgery. *Am Acad Ophthalmol.* 2018.
3. Gong Q, Janowski M, Luo M, Wei H, Chen B, Yang G, *et al.* Efficacy and adverse effects of atropine in childhood myopia: a meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135:624–30.
4. Wu PC, Chuang MN, Choi J, Chen H, Wu G, Ohno-Matsui K, *et al.* Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. *Eye.* 2019;33(1):3–13.
5. Yam JC, Jiang Y, Tang SM, Law AKP, Chan JJ, Wong E, *et al.* Low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine eye drops in miopia control. *Ophthalmology.* 2019;126(1):113–24.
6. Barathi VABR. Molecular mechanisms of muscarinic receptors in mouse scleral fibroblasts: prior to and after induction of experimental myopia with atropine treatment. *Mol Vis.* 2011;17:680–92.
7. Schwahn HN, Kaymak H SF. Effects of atropine on refractive development, dopamine release, and slow retinal potentials in the chick. *Vis Neurosci.* 2000;17:165–76.
8. Li FF, Zhang Y, Zhang X, Yip BHK, Tang SM, Kam KW, *et al.* Age effect on treatment responses to 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine: Low-concentration atropine for

- myopia progression study. *Ophthalmology*. 2021;128(8):1180–7.
9. Wang WY, Chen C, Chang J, *et al*. Pharmacotherapeutic candidates for myopia: a review. *Biomed Pharmacother*. 2021.
  10. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, *et al*. Defining and classifying myopia: a proposed set of standards for clinical and epidemiologic studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:20–30.
  11. Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, *et al*. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Heal*. 2013;1:339–49.
  12. Wakayama A, Nishina S, Miki A, *et al*. Incidence of side effects of topical atropine sulfate and cyclopentolate hydrochloride for cycloplegia in Japanese children: a multicenter study. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;63:531–536.
  13. Chaurasia S, Negi S, Kumar A, Raj S, Kaushik S, Optom RKM, *et al*. Efficacy of 0.01% low dose atropine and its correlation with various factors in myopia control in the Indian population. *Sci Rep*. 2022;12(1):1–12.
  14. Zhu X, Wang Y, Liu Y, Ye C, Zhou X, Qu X. Effects of atropine 0.01% on refractive errors in children with myopia. *Heliyon*. 2023;9(8):e18743.
  15. Bao J, Huang Y, Li X. Spectacle lenses with aspherical lenslets for myopia control vs single-vision spectacle lenses: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(5):472–8.
  16. Chamberlain P, Peixoto-de-Matos SC LN, Ngo C, Jones D YG. A 3-year randomized clinical trial of MiSight Lenses for myopia control. *Optom Vis Sci*. 2019;98(6):556–67.
  17. Cho P, Cheung SW EM. The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control. *Curr Eye Res*. 2005;30(1):71–80.
  18. Lam CS, Tang WC, Lee PH, *et al*. Myopia control effect of defocus incorporated multiple segments (DIMS) spectacle lens in Chinese children: results of a 3-year follow-up study. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(8):1110–4.
  19. Rappon J, Chung C, Young G, *et al*. Control of myopia using diffusion optics spectacle lenses: 12-month results of a randomized controlled, efficacy and safety study (CYPRESS). *Br J Ophthalmol*. 2022;
  20. Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, *et al*. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1).
  21. Upadhyay ABR. Biological mechanisms of atropine control of myopia. *Eye Contact Lens*. 2020;46:129–35.
  22. Chen ZR, Chen SC, Wan TY, Chuang LH, Chen HC, Yeh LK, *et al*. Treatment of myopia with atropine 0.125% once every night compared with atropine 0.125% every other night: A pilot study. *J Clin Med*. 2023;12(16).
  23. Repka MX, Weise KK, Chandler DL, Wu R, Melia BM, Manny RE, *et al*. Low-dose 0.01% atropine eye drops vs placebo for myopia control: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2023.
  24. Hvid-Hansen A, Jacobsen N, Møller F, Bek T, Ozenne B, Kessel L. Myopia control with low-dose atropine in European children: Six-month results from a randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter study. *J Pers Med*. 2023;13(2).
  25. Zhu Q, Yong Tang G, Hua Z-J, Xue L-P, Zhou Y, Zhang J-Y, *et al*. 0.05% atropine on control of myopia progression in Chinese school children: A randomized 3-year clinical trial. *International Journal of Ophthalmology*. 2023;16(6):939–46.
  26. Moon JS, Shin SY. The diluted atropine for inhibition of myopia progression in Korean children. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(10):1657–62.
  27. Larkin GL, Tahir A, Epley KD, Beauchamp CL, Tong JT, Clark RA. Atropine 0.01% eye drops for myopia control in American children: A multiethnic sample across three US sites. *Ophthalmol Ther*. 2019;8(4):589–98.
  28. Hieda O, Hiraoka T, Fujikado T, Ishiko S, Hasebe S, Torii H, *et al*. Efficacy and safety of 0.01% atropine for prevention of childhood myopia in a 2-year randomized placebo-controlled study. *Jpn J Ophthalmol*. 2021;65(3):315–25.
  29. Diaz-Llopis M, Pinazo-Durán MD. Superdiluted atropine at 0.01% reduces progression in children and adolescents. A 5 year study of safety and effectiveness. *Arch la Soc Española Oftalmol (English Ed)*. 2018;93(4):182–5.
  30. Chia A, Ngo C, Choudry N, Yamakawa Y, Tan D. Atropine ophthalmic solution to reduce myopia progression in pediatric subjects: The randomized, double-blind multicenter phase II APPLE Study. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2023;Publish Ah:370–6.
  31. Wang M, Cui C, Yu SA, Liang LL, Ma JX, Fu AC. Effect of 0.02% and 0.01% atropine on ocular biometrics: A two-year clinical trial. *Front Pediatr*. 2023;11.
  32. Bai WL, Gan JH, Wei S, Li SM, An WZ, Liang XT, *et al*. Effect of low-dose atropine eyedrops on pupil metrics: results after half a year of treatment and cessation. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023;261(4):1177–86.
  33. Chawla B, Singh R. Recent advances and challenges in the management of retinoblastoma. *Indian Journal of Ophthalmology*.

- 2017;65(2):133.
34. Zadnik K, Schulman E, Flitcroft I, Fogt JS, Blumenfeld LC, Fong TM, *et al.* Efficacy and safety of 0.01% and 0.02% atropine for the treatment of pediatric myopia progression over 3 years. *JAMA Ophthalmol.* 2023;43210:1–9.
  35. Farassat N, Böhringer D, Kuchlin S, Molnár FE, Schwietering A, Seger D, *et al.* Low-dose atropine for miopia control in children (AIM): Protocol for a randomized, controlled, double-blind, multicentre, clinical trial with two parallel arms. *BMJ Open.* 2023;13(4):1–11.
  36. Zhang X. Short term effect of 0.02 %/ 0.04 % atropine sulfate eye drops on choroid thickness in children with myopia. *Journal of Biosciences and Medicines.* 2023;11:1–17.
  37. Davoudi-Kiakalayeh A, Mohammadi R, Pourfathollah AA, Siery Z, Davoudi-Kiakalayeh S. Alloimmunization in thalassemia patients: New insight for healthcare. *Int J Prev Med.* 2017;8:1–7.