



Peningkatan Tekanan Intraokular pada Sindrom Nefrotik

Harida Panduwita Sinaga, Rusdidjas, Rafita Ramayati, Oke Rina Ramayani, Rosmayanti Siregar, Beatrix Siregar

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP. H. Adam Malik, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Sindrom nefrotik (SN) merupakan penyakit ginjal terbanyak pada anak. Tatalaksana medikamentosa utama SN adalah menggunakan kortikosteroid; penggunaan dosis tinggi dan jangka lama dapat memiliki efek samping, salah satunya peningkatan tekanan intraokular. Mekanisme pasti peningkatan tekanan intraokular diinduksi steroid belum diketahui pasti, steroid dapat meningkatkan resistensi pengeluaran *aqueous humor*.

Kata kunci: Anak, kortikosteroid, sindrom nefrotik, tekanan intraokular

ABSTRACT

Nephrotic syndrome (NS) is the most common kidney disease in children. Corticosteroid is still preferred as primary treatment. High-dose and long term use of corticosteroids can increase intraocular pressure. The mechanism of steroid-induced increased intraocular pressure is not clearly understood; steroids can increase aqueous humor outflow resistance. **Harida Panduwita Sinaga, Rusdidjas, Rafita Ramayati, Oke Rina Ramayani, Rosmayanti Siregar, Beatrix Siregar. Increased Intraocular Pressure in Children with Nephrotic Syndrome**

Keywords: Children, corticosteroid, intraocular pressure, nephrotic syndrome

PENDAHULUAN

Sindrom nefrotik (SN) merupakan sindrom klinis akibat peningkatan permeabilitas sawar filtrasi glomerulus dengan 4 karakteristik diagnostik klinis mayor, yaitu proteinuria, hipoalbuminemia, edema, dan hiperlipidemia.¹ SN merupakan penyakit ginjal terbanyak pada anak; dapat terjadi pada berbagai usia mulai bayi sampai remaja, paling sering pada anak usia sekolah dan remaja. Insidens SN pada anak di Amerika Serikat dan Inggris antara 2 sampai 4 kasus baru per 100.000 anak per tahun,² sedangkan di negara berkembang insidensnya lebih tinggi.² Di Indonesia, angka kejadian mencapai 6 kasus pada tiap 100.000 anak per tahun; perbandingan anak laki-laki dan perempuan 2:1.^{2,3}

Tatalaksana medikamentosa utama SN menggunakan kortikosteroid. Terapi inisial adalah prednison dosis penuh (*full dose*) 2 mg/kgBB/hari (maksimum 80 mg/hari) dalam 4 minggu dan dilanjutkan dengan prednison 40 mg/m²LPB/hari (maksimum 60 mg/hari)

selang sehari selama 4 minggu.^{2,4}

Penggunaan kortikosteroid dosis tinggi dan jangka lama untuk terapi sindrom nefrotik dapat memiliki efek samping, salah satunya adalah peningkatan tekanan intraokular (TIO).^{5,6} Fenomena ini pertama kali dijelaskan pada tahun 1950 oleh McLean dan sekarang dikenal dengan fenomena tergantung dosis (*dose-dependent phenomenon*);⁷ dapat terjadi pada semua umur, dan pada anak dilaporkan lebih jarang terjadi.⁶

Insidens peningkatan TIO pada pengguna steroid sistemik belum diketahui jelas karena kebanyakan pasien tidak melakukan pemeriksaan tekanan intraokular. Namun, diperkirakan 1/3 individu menunjukkan kenaikan TIO sedang setelah pemakaian steroid topikal.^{6,8}

Kortikosteroid dapat menyebabkan peningkatan tekanan intraokular melalui mekanisme sudut terbuka, dikaitkan dengan

efek ganda pada anyaman trabekular. Kortikosteroid juga menurunkan sintesis prostaglandin yang mengatur pengeluaran *aqueous humor*.⁹

TEKANAN INTRAOKULAR

Definis

Tekanan intraokular (TIO) adalah tekanan dalam bola mata yang nilainya ditentukan oleh kecepatan pembentukan *aqueous humor* dan tahanan terhadap aliran keluarannya dari mata.¹⁰ Tekanan intraokular diatur oleh dinamika cairan *aqueous humor* termasuk produksi cairan *aqueous*, aliran cairan, dan tekanan vena episklera.¹⁰

Diagnosis

Alat diagnostik untuk mengukur tekanan intraokular adalah tonometer. Instrumen yang paling luas digunakan adalah tonometer aplanasi Goldman yang diletakkan ke *slitlamp* dan mengukur gaya yang diperlukan untuk meratakan daerah kornea tertentu untuk mengukur tekanan intraokular. Rentang



tekanan intraokular normal adalah 10 sampai 21 mmHg.¹⁰ Nilai TIO >21 mmHg dikatakan sebagai peningkatan tekanan intraokular atau hipertensi okular.¹¹

Fisiologi Aqueous Humor

Aqueous humor adalah suatu cairan jernih yang mengisi kamera okuli anterior dan posterior. Volumennya 250 μ l dan kecepatan pembentukan rata-rata 1,5-2 μ l/menit. *Aqueous humor* diproduksi oleh *corpus ciliare*. Setelah masuk ke kamera okuli posterior, *aqueous humor* mengalir melalui pupil ke kamera okuli anterior lalu ke *trabecular meshwork* di sudut kamera okuli anterior. Selama itu, terjadi pertukaran diferensial komponen-komponen *aqueous humor* dengan darah dan iris. *Trabecular meshwork* terdiri dari jaringan kolagen dan elastik yang membentuk suatu saringan. Kontraksi otot siliaris melalui insersinya ke dalam jaringan trabekula memperbesar ukuran pori-pori saringan tersebut, sehingga kecepatan drainasenya meningkat. Sejumlah kecil *aqueous humor* keluar dari mata antara berkas otot siliaris ke ruang suprakoroid dan ke dalam sistem vena *corpus ciliare*, koroid, dan sklera.¹⁰

Hubungan Tekanan Intraokular dan Aliran Aqueous Humour

Tekanan intraokular ditentukan oleh kecepatan pembentukan *aqueous humor*; yang dirumuskan oleh Goldmann :

$$Po = (F/C) + Pv$$

Po = Tekanan intraokular (mmHg)

F = Kecepatan pembentukan *aqueous humor* (μ l/menit)

C = Kemudahan aliran *aqueous humor* (μ l/menit/ mmHg)

Pv = Tekanan vena episklera (mmHg)

Dari rumus di atas terlihat bahwa perubahan tekanan intraokular sangat ditentukan oleh perubahan aliran *aqueous humor*¹¹

PATOFISIOLOGI KORTIKOSTEROID MENINGKATKAN TIO

Mekanisme pasti peningkatan tekanan intraokular yang diinduksi steroid belum diketahui pasti, namun diketahui bahwa steroid secara sekunder dapat meningkatkan resistensi pengeluaran *aqueous humor*.^{12,13} Peningkatan TIO secara terus-menerus menekan saraf optik, sehingga merusak saraf optik (*cupping*), proses tersebut akan bertambah luas seiring terus berlangsungnya kerusakan jaringan, sehingga skotoma makin

luas hingga terbentuk defek lapang pandang yang khas.¹⁰

Bernstein, dkk. (1963) menyebutkan bahwa salah satu hal yang paling awal mengidentifikasi kenaikan TIO adalah penurunan proses aliran keluar.¹⁴ Hipotesisnya adalah kortikosteroid mengubah mikrostruktur *trabecular meshwork*, penumpukan substansi dalam trabekular meningkatkan resistensi aliran keluar, dan mengurangi degradasi substansi *meshwork* akibat penghambatan protease. Pada pemakaian deksametason, serat-serat stres aktin diatur kembali ke jaringan dalam sel trabekular, mengakibatkan penurunan proses aliran keluar. Mereka berpendapat bahwa fenomena ini diperantarai oleh reseptor glukokortikoid *meshwork*. Kortikosteroid juga meningkatkan penumpukan matriks ekstraseluler di *trabecular meshwork* yang berakibat penurunan aliran keluar.^{13,14}

Steroid dapat meningkatkan TIO melalui mekanisme sudut terbuka berkaitan dengan peningkatan resistensi pengeluaran *aqueous humor*. Mekanisme ini dapat ditingkatkan akibat akumulasi glikosaminoglikan (GAG) atau peningkatan produksi kolagen, elastin, laminin, dan fibronectin pada *trabecular meshwork* yang mengakibatkan peningkatan resistensi *trabecular meshwork*.⁸ Mekanisme lainnya menjelaskan bahwa steroid menghambat fagositosis sel endotel yang melapisi *trabecular meshwork*, sehingga terjadi akumulasi debris di dalam *meshwork*.¹⁵

Kortikosteroid telah terbukti memicu hipertensi okular sebagai respons efek intraokular dari steroid. Selain kemampuan menghambat proses inflamasi, penentu utama lain adalah struktur kimia. Asetat lebih lipofilik dan menembus kornea lebih baik dibandingkan fosfat yang lebih hidrofilik. *Medrysone 1%* menyebabkan kenaikan tekanan intraokular 1 mmHg, steroid yang lebih poten seperti prednisolon asetat 1%, dan deksametason asetat 0,1% menyebabkan kenaikan TIO masing-masing sebesar 10 mmHg dan 22 mmHg.^{13,14}

Kortikosteroid dilaporkan dapat menyebabkan peningkatan TIO pada anak melalui beberapa jalur pemberian obat seperti topikal, intravitreal, inhalasi, dan secara sistemik.¹³ Peningkatan TIO dapat terjadi beberapa minggu, bulan, sampai tahunan

setelah pemakaian steroid. Pada beberapa kasus, peningkatan TIO dapat terjadi satu hari setelah penggunaan steroid, bahkan dilaporkan dapat terjadi beberapa jam setelah penggunaan steroid.¹³ Cara pemberian steroid penting pada individu dengan faktor risiko hipertensi okular.¹⁶ Pada umumnya TIO dapat kembali normal dalam beberapa hari setelah penghentian steroid, namun untuk kasus kronis membutuhkan 1-4 minggu. Durasi pemakaian steroid mempengaruhi pemulihan TIO.¹⁶

Hubungannya dengan Sindrom Nefrotik

Penelitian di India selama enam bulan pada tahun 2013 mendapati bahwa 10,97% pasien sindrom nefrotik anak usia 4 sampai 18 tahun menunjukkan kenaikan tekanan intraokular lebih dari 21 mmHg selama pengobatan kortikosteroid selama rata-rata 59,5 minggu.⁹ Di Saudi Arabia (2012), didapatkan rata-rata kenaikan TIO 10 sampai 24 mmHg pada pasien usia 5 sampai 15 tahun yang menggunakan *fluticasone propionate* inhalasi selama lebih dari 6 bulan.¹⁷ Pada anak rata-rata usia 9 tahun di Singapura (2007-2008) didapatkan rata-rata peningkatan tekanan intraokular 26,5 \pm 2,8 mmHg dengan rata-rata lama pemakaian kortikosteroid topikal 8 minggu; dilaporkan bahwa lama pemakaian dan tipe kortikosteroid menjadi faktor risiko potensial hipertensi okular.¹⁸ Di India (2005-2012) didapatkan peningkatan tekanan intraokular >21 mmHg pada 36 (24%) dari 150 anak sindrom nefrotik usia di bawah 12 tahun dengan rata-rata pemakaian kortikosteroid selama 2,5 tahun.¹⁹ Di Philadelphia (2012) didapatkan peningkatan tekanan intraokular >15 mmHg pada 20-65% pasien dalam 1 sampai 12 minggu setelah mendapat terapi kortikosteroid intravitreal; tekanan intraokular pasien kembali normal setelah 2-4 minggu menghentikan penggunaan steroid tersebut.²⁰

Pada penggunaan steroid dosis tinggi berkepanjangan pada anak sindrom nefrotik, perlu diwaspadai efek samping *steroid induced ocular hypertension*. Hipertensi okular merupakan salah satu efek samping penting akibat pemakaian kortikosteroid yang dapat mengakibatkan gangguan penglihatan. Nyeri pada mata, nyeri kepala, penglihatan kabur, dan gangguan lapangan pandang merupakan gejala-gejala hipertensi okular, tetapi kadang tanpa gejala.^{7,21} Pemakaian kortikosteroid



topikal biasanya meningkatkan TIO dalam 2 sampai 6 minggu, sedangkan penggunaan sistemik dalam durasi lebih lama yang belum diketahui pasti; pemakaian steroid sistemik meningkatkan TIO secara bertahap dan tidak menimbulkan gejala, sehingga dapat terlambat terdiagnosis mengakibatkan

kerusakan saraf optik.^{7,23}

RINGKASAN

Penggunaan kortikosteroid dosis tinggi dan jangka lama untuk terapi sindrom nefrotik dapat memiliki efek samping, salah satunya peningkatan tekanan intraokular. Mekanisme

pasti peningkatan tekanan intraokular yang diinduksi steroid belum diketahui pasti. Beberapa studi menjelaskan bahwa steroid dapat meningkatkan resistensi pengeluaran *aqueous humor* sehingga meningkatkan tekanan intraokular.

DAFTAR PUSTAKA

1. Andolino TP, Adam JR. Nephrotic syndrome. *Pediatrics in review*. 2015;36(3):117-26.
2. Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO. Konsensus tata laksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak. Jakarta: IDAI; 2005 .p. 1-18.
3. Greenbaum LA, Benndorf R, Smoyer WE. Childhood nephritic syndrome-current and future therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:445-58.
4. Wiry IG. Sindroma nefrotik. In: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO. Buku ajar nefrologi anak edisi 2. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2002 .p. 381-422
5. Mandapati JS, Metta AK. Intraocular pressure variation in patient on long-term corticosteroid. *Indian Dermatol online*. 2011;2:67-9.
6. Ahmad M, Ahmed I, Ahmed W, Syed Z. Intraocular pressure; Incidence of steroid induced rise in local population of normal, V.K.C and C.S.G patient. *Professional Med J*. 2014;21(1):157-62
7. Brito PD, Silva SE, Cotta JS, Falcão-Reis F. Severe ocular hypertension secondary to systemic corticosteroid treatment in a child with nephrotic syndrome. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1675-9.
8. Rai VG, Sidhu T. Steroid-induced glaucoma. In: Maharana PK, Sharma N, Kumar A, editors. *Ophthalmology clinics for postgraduates*. New Delhi: Jaypee brothers; 2017 .p. 200-7.
9. Gaur S, Joseph M, Nityanandam S, Subramanian S, Koshy AS, Vasudevan A, et al. Ocular complication in children with nephrotic syndrome on longterm oral steroids. *Indian J Pediatr*. 2014;82:680-83.
10. Eva P, Whitcher JP. Vaughan & Asbury's general ophthalmology 17th ed. United States: McGraw Hill; 2007 .Ch. 11
11. American Academy of Ophthalmology. Intraocular pressure and aqueous humor dynamic in: *Glaucoma*. San Fransisco: AAO; 2014 . p. 13-26.
12. Genis A. The effects of glucocorticoid on trabecular meshwork and its role in glaucoma. *Am J Biochemistr Biotechnol*. 2015;11:184-90.
13. Nuyen B, Weinreb R, Robbins SL. Steroid-induced glaucoma in the pediatric population. *J AAPOS*. 2017;21:1-6.
14. Lai CH, Fan DS, Chan JC. Corticosteroid-induced glaucoma in children. *HKJ Ophthalmol [Internet]*. Vol. 18(1):14-19. Available from: <http://hkjo.hk/index.php/hkjo/article/viewFile/23/14>
15. Jogi R. *Glaucoma*. Basic ophthalmology 4th ed. India: Jaypee Brothers Med Publ.; 2009 .p. 258-72.
16. Phulke A, Kaushik S, Kaur S, Pandav S. Steroid induced glaucoma: An avoidable irreversible blindness. *J Curr Glaucoma Pract*. 2017;2:67-72.
17. Alsaadi MM, Osuagwu UL, Almubrad TM. Effect of inhaled fluticasone on intraocular pressure and central corneal thickness in asthmatic children without a family history of glaucoma. *Middle East African J Ophthalmol*. 2012;19(3):314-9.
18. Ang M, Loh R, Zhang R, Tan D, Chan C, Ei Ti S. Steroid induced ocular hypertension in Asian children with severe vernal keratoconjunctivitis. 2012;6:1252-8.
19. Kaur S, Dhiman I, Kaushik S, Raj S, Pandav S. Outcome of ocular steroid hypertensive response in children. *J Glaucoma*. 2016;25:343-7.
20. Razeghinejad MR, Katz LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2012; 47:66-80.
21. Kawaguchi E, Ishikura K, Hamada R, Nagaoka Y, Morikawa Y, Sakai T, et al. Early and frequent development of ocular hypertension in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:2165-71.
22. Martin E, Patrianakos T, Giovingo M. Medication induced glaucoma. *Disease a month*. 2017;63:54-7.