



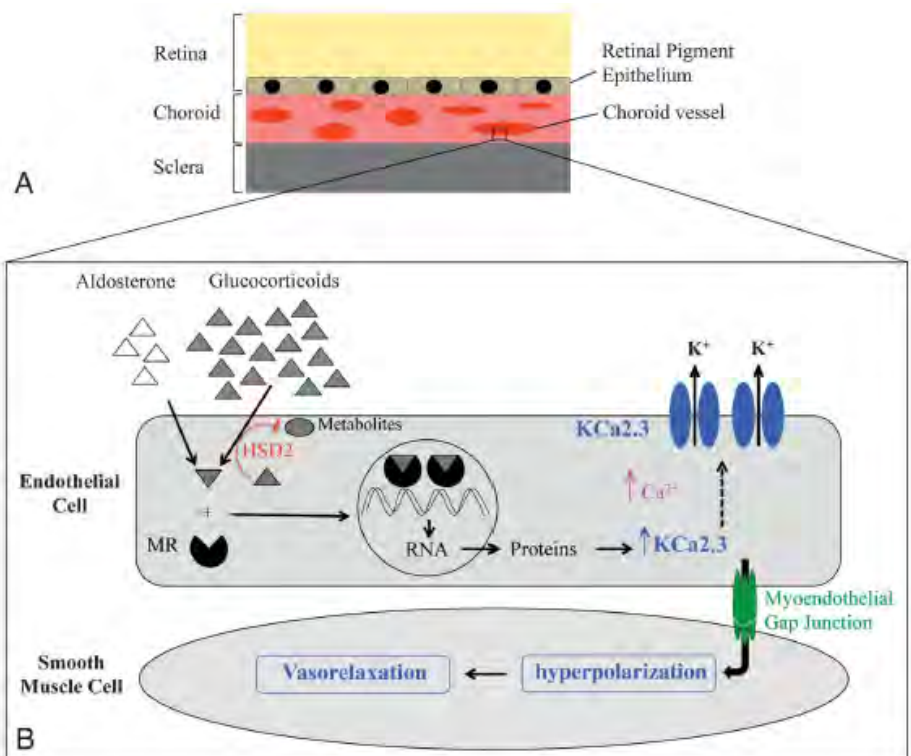
Potensi *Spironolactone* sebagai Terapi *Central Serous Chorioretinopathy* (CSC) Resisten



Insidens *central serous chorioretinopathy* (CSC) diperkirakan mencapai 1 per 10.000 jiwa, terutama mengenai pria (72-88%). CSC diduga kronis jika *subretinal fluid* (SRF) tidak tereabsorpsi spontan dan/atau jika terdapat *detachment* multifokal rekuren dengan gangguan *retinal pigment epithelium* (RPE) difus. CSC kronis akan sangat mengganggu penglihatan. Ketebalan koroid bervariasi sesuai pertambahan usia, panjang aksial, dan ritme sirkadian. Pada pasien CSC dijumpai *pachychoroid* (koroid tebal) tidak hanya pada mata yang terkena saja, namun juga pada mata kontralateral. Hal ini konsisten dengan hiperpermeabilitas koroid bilateral.

Kortikosteroid, mencakup glukokortikoid (*cortisol*) dan mineralokortikoid (aldosteron), endogen ataupun eksogen, dapat menyebabkan atau memperburuk CSC. Glukokortikoid berikatan dengan reseptor glukokortikoid dan juga pada *mineralocorticoid receptor* (MR). MR memiliki afinitas tinggi yang serupa untuk aldosteron dan glukokortikoid di dalam plasma. Perlekatan glukokortikoid dengan MR permanen dihambat oleh enzim metabolisme *11-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 2* (HSD 2) yang mengubah glukokortikoid menjadi metabolit dengan afinitas lemah terhadap MR (Gambar 1).

Beberapa antagonis MR tersedia di pasaran dan diindikasikan untuk terapi gagal jantung



Gambar 1. Jalur aktivasi MR pada sel-sel endotel pembuluh koroid menginduksi vasodilatasi koroid dengan mekanisme *upregulation* *KCa2.3*.

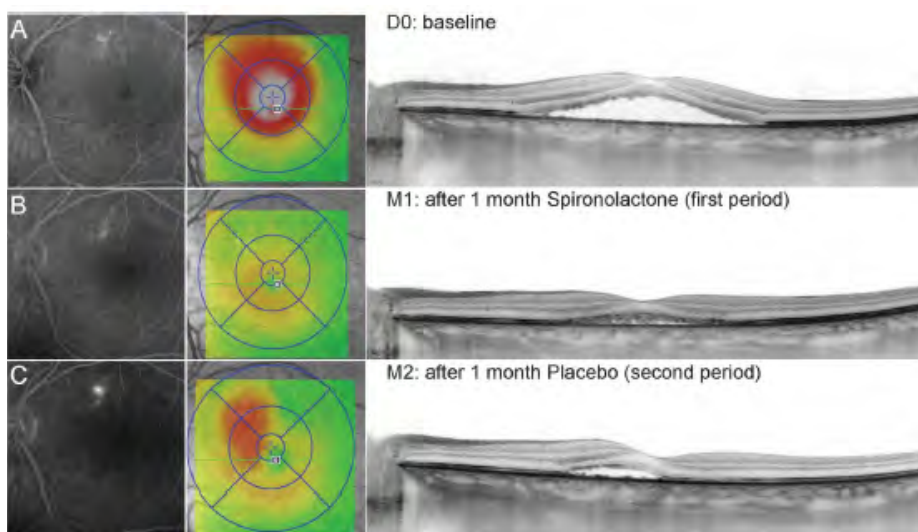
A. Gambaran skematik kompleks retina/ koroid/ sklera. B. Aldosteron dan glukokortikoid berikatan dengan MR dengan afinitas serupa. Perlekatan glukokortikoid dengan MR permanen dihambat oleh enzim metabolisme *11-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 2* (HSD 2) yang mengubah glukokortikoid menjadi metabolit dengan afinitas lemah terhadap MR. Jalur MR dapat diaktivasi oleh kelebihan glukokortikoid. Aktivasi MR meningkatkan *KCa2.3* (vasodilator endotel kanal *calcium-dependent*) yang menyebabkan hiperpolarisasi sel-sel endotel dan sel-sel otot polos di bawahnya, termasuk vasodilatasi koroid.



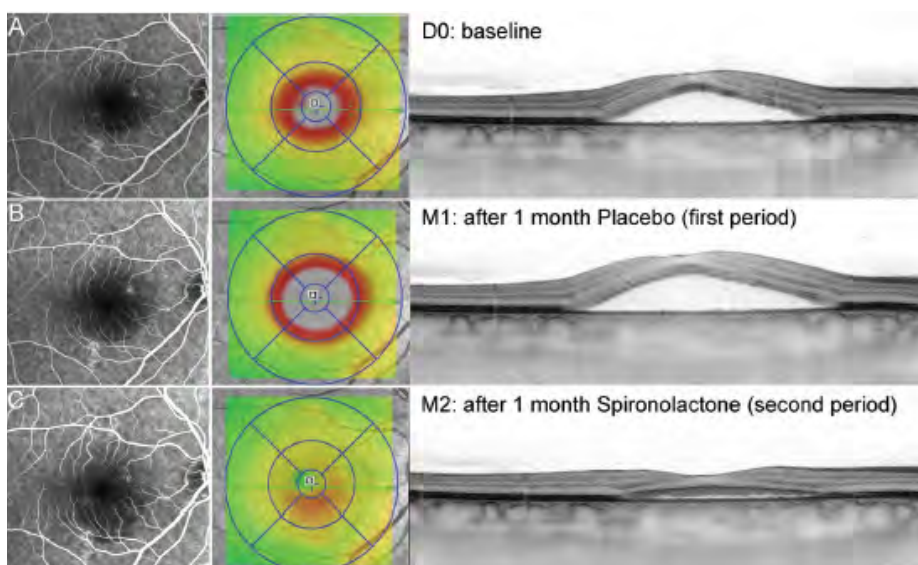
kongestif dan hiperaldosteronisme primer. *Eplerenone* merupakan antagonis MR spesifik yang biasanya digunakan untuk tatalaksana hipertensi dan gagal jantung kongestif. Zhao M, *et al*, meneliti penggunaan *eplerenone* pada CSC. Studi mereka dilakukan pada 2 pasien CSC *long-lasting* dan non-resolutif, pada akhir studi didapati resolusi komplis SRF dalam <1 bulan dengan penggunaan *eplerenone* selama 5 minggu. Temuan ini mendukung hipotesis keterlibatan MR pada patogenesis CSC. Namun, sebuah studi *in vivo* menunjukkan bahwa efikasi hormonal *eplerenone* terhadap blokade MR berkurang sebanyak 50 kali. Antagonis MR lain yang beredar umum, yaitu *spironolactone*. *Spironolactone*, obat tertua di kelas antagonis MR, dapat memberikan efek hormonal pada dosis tinggi dan penggunaan jangka panjang (>3 bulan).

Bousquet E, *et al*, melakukan studi *cross-over* prospektif, acak, tersamar-ganda, terkontrol-plasebo pada 16 pasien dengan CSC dan SRF persisten (≥ 3 bulan). Subjek-subjek tersebut secara acak menerima *spironolactone* 50 mg atau plasebo sekali sehari selama 30 hari, diikuti periode *washout* selama 1 minggu dilanjutkan penyilangan antara plasebo atau *spironolactone* selama 30 hari selanjutnya. Hasil studi ini menyatakan bahwa pada mata dengan SRF persisten akibat CSC, *spironolactone* secara signifikan mengurangi SRF dan ketebalan koroid subfoveal dibandingkan plasebo (**Gambar 2 dan 3**). Pada studi ini tidak didapatkan efek samping yang berat dari penggunaan *spironolactone*.

Temuan uji preklinik atas pengaruh antagonis MR, *spironolactone* terhadap SRF dan ketebalan koroid pada CSC ini perlu ditindaklanjuti dengan studi-studi lain guna menentukan dosis dan durasi optimal terapi serta mengevaluasi faktor-faktor klinis dalam memprediksi respons pemberian antagonis MR. (JCH)



Gambar 2. Pasien A pertama mendapat *spironolactone* dan menunjukkan berkurangnya SRF pada 1 bulan dibandingkan Day 0 (A dan B). Setelah 7 hari periode *washout*, pasien tersebut mendapat plasebo selama 1 bulan dan SRF bertambah (C). Pada tiap titik waktu, gambar angiografi *fluorescence* diambil pada tahap akhir (menit ke-5; lihat panel kiri) bersama dengan kuadran ETRDS (panel tengah) dan sebuah *enhanced depth imaging scan* (panel kanan).



Gambar 3. *Follow-up* pasien B yang diterapi dengan plasebo ada periode pertama, tidak tampak adanya perubahan (A dan B), diikuti kemajuan signifikan pada hari ke-67 setelah 1 bulan terapi *spironolactone*, dengan berkurangnya SRF dan kebocoran pada angiografi *fluorescence* (C). Pada tiap titik waktu, gambar angiografi *fluorescence* diambil pada tahap akhir (menit ke-5; lihat panel kiri) bersama dengan kuadran ETRDS (panel tengah) dan sebuah *enhanced depth imaging scan* (panel kanan).

REFERENSI:

1. Bousquet E, Beydoun T, Rothschild PR, Bergin C, Zhao M, Batista R, et al. Spironolactone for nonresolving central serous chorioretinopathy: A randomized controlled crossover study. *Retina* 2015;35:2505-15.
2. Breukink MB, Hollander AI, Keunen JEE, Boon CJ, Hoyng CB. The use of eplerenone in therapy-resistant chronic central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(6):488-90. doi: 10.1111/aos.12392.
3. Bousquet E, Beydoun T, Zhao M, Hassan L, Offret O, Behar-Cohen F. Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: A pilot study. *Retina* 2013;33:2096-102. doi: 10.1097/IAE.0b013e318297a07a.