

# **Penggunaan kortikosteroid di klinik** ( **The use of corticosteroid in clinics** )

**Abdul Latief Azis**

Divisi Gawat Darurat Lab/SMF Ilmu Kesehatan Anak  
FK Unair/RSUD dr Soetomo  
Surabaya

## **A b s t r a k**

Meskipun masih banyak mengundang banyak kontroversi mengenai penggunaan kortikosteroid suatu hormon korteks adrenal atau derivatnya. Kortikosteroid merupakan obat-obatan yang sangat banyak dipakai. Penggunaan klinis kortikosteroid adalah sebagai terapi substitusi terapi supresi reaksi host versus graft pada transplantasi, kelainan-kelainan neoplastik jaringan limfoid dan terutama sebagai anti inflammasi sehingga diharapkan akan menghambat semua proses peradangan dan mengurangi permeabilitas kapiler yang terjadi karenanya. Di bidang pediatri terutama pada kegawatan kortikosteroid juga banyak digunakan seperti pada krisis adrenal, sindroma gawat nafas, ARDS, syok septik, croup sesudah ekstubasi dsb. Manfaat penggunaan kortikosteroid ini terutama pada syok septik masih banyak diperdebatkan, bahkan pada beberapa penelitian meta-analisis pada syok septik, kortikosteroid dikatakan meningkatkan morbiditas, perdarahan saluran pencernaan dan tidak menurunkan angka kematian, meskipun pada beberapa keadaan seperti pada tifus abdominalis dan meningococemia memberikan hasil yang cukup memuaskan. Penelitian lain melaporkan bahwa pemberian kortikosteroid pada syok septik dapat mengurangi kebutuhan obat-obat inotropik. Sedang pemberian kortikosteroid pada penderita ARDS sebelum terjadi fibrosis dikatakan dapat memperbaiki survival rate.

## **A b s t r a c t**

Despite of many controversies on the benefit of corticosteroid their use is still world wide. In the clinic corticosteroid is used as substitution therapy, suppression therapy of host versus graft in transplantation, neoplastic malignancies of lymphoid tissues and as anti inflammation in many diseases. In pediatric intensive care corticosteroid is used in many conditions such as adrenal crises, respiratory distress syndrome, septic shock, post extubation croup etc. The beneficial effect of corticosteroid in septic shock is still debatable. The initial studies of corticosteroid in septic shock showed more succes, but meta-analysis conducted recently showed no benefit of corticosteroid in septic shock on morbidity, survival rate and the incidence of gastrointestinal bleeding. Another study showed that the use of corticosteroid in septic shock decreased the need of inotropics and increased survival rate. The use of corticosteroid in ARDS if given before fibrosis developed may improved the outcome.

## PENDAHULUAN

Kortikosteroid merupakan obat yang sangat banyak dan luas dipakai dalam dunia kedokteran. Begitu luasnya penggunaan kortikosteroid ini bahkan banyak yang digunakan tidak sesuai dengan indikasi maupun dosis dan lama pemberian, seperti pada penggunaan kortikosteroid sebagai obat untuk menambah nafsu makan dalam waktu yang lama dan berulang sehingga bias memberikan efek yang tidak diinginkan.

Untuk menghindari hal tersebut diperlukan pemahaman yang mendalam dan benar tentang kortikosteroid baik farmakokinetik, fisiologi didalam tubuh maupun akibat-akibat yang bisa terjadi bila menggunakan obat tersebut.

Kortikosteroid pertamakali dipakai untuk pengobatan pada tahun 1949 oleh Hance et al untuk pengobatan rheumatoid arthritis. Sejak saat tersebut kortikosteroid semakin luas dipakai dan dikembangkan usaha-usaha untuk membuat senyawa-senyawa glukokortikoid sintetik untuk mendapatkan efek glukokortikoid yang lebih besar dengan efek mineralokortikoid lebih kecil serta serendah mungkin efek samping<sup>(1)</sup>

Kelenjar adrenal mengeluarkan dua klas steroid yaitu Corticosteroid ( glukokortikoid dan mineralokortikoid ) dan sex hormon. Mineralokortikoid banyak berperan dalam pengaturan keseimbangan cairan dan elektrolit, sedang glukokortikoid berperan dalam metabolisme karbohidrat<sup>(2)</sup>

Glukokortikoid dikeluarkan oleh korteks kelenjar adrenal yang dikeluarkan kedalam sirkulasi secara circadian sebagai respon terhadap stress. Cortisol merupakan glukokortikoid utama didalam tubuh manusia.

### Fungsi dan peran glukokortikoid :

Glukokortikoid mempunyai efek terhadap semua sistem didalam tubuh,

#### 1. Efek terhadap Metabolisme :

- Karbohidrat : - Meningkatkan glukoneogenesis  
- Mengurangi penggunaan glukosa di jaringan perifer dengan cara menghambat uptake dan penggunaan glukosa oleh jaringan mungkin melalui hambatan transporter glucose<sup>(3)</sup>
- Lemak : Meningkatkan lipolisis di jaringan lemak  
Pada penggunaan khronis dapat terjadi redistribusi sentral lemak didaerah dorsocervical, bagian belakang leher ( “ Buffalo hump “ ) muka ( “ moon face ” ) supraclavicular, mediastinum anterior dan mesenterium<sup>(1,2)</sup>. Mekanisme terjadinya redistribusi ini tidak jelas.
- Protein : Meningkatkan pemecahan protein menjadi asam amino di jaringan perifer yang kemudian digunakan untuk glukoneogenesis.

#### 2. Efek terhadap proses peradangan dan fungsi immunologis:

Produksi normal dari glukokortikoid endogen tidak akan berpengaruh secara bermakna terhadap proses peradangan dan penyembuhan<sup>(2)</sup>. Kelebihan glukokortikoid endogen dapat menekan fungsi immunologis dan dapat mengaktifasi infeksi latent. Efek immunosupresi ini digunakan dalam pengobatan penyakit-penyakit autoimmune, proses inflammasi dan transplantasi organ.

Peran glukokortikoid dalam proses immunologis dan inflammasi<sup>(2,3)</sup> adalah :

- Merangsang pembentukan protein ( lipocortin ) yang menghambat phospholipase A2 sehingga mencegah aktivasi kaskade asam arachidonat dan pengeluaran prostaglandin.
- Menurunkan jumlah limfosit dan monosit diperifer dalam 4 jam, hal ini terjadi karena terjadi redistribusi temporer limfosit dari intravaskular kedalam limpa, kelenjar limfe, ductus thoracicus dan sumsum tulang.
- Meningkatkan pengeluaran granulosit dari sumsum tulang kesirkulasi, tapi menghambat akumulasi netrofil pada daerah peradangan.
- Meningkatkan proses apoptosis
- Menghambat sintesis cytokine
- Menghambat nitric oxyd synthetase
- Menghambat respon proliferaif monosit terhadap Colony Stimulating Factor dan differensiasinya menjadi makrofag
- Menghambat fungsi fagositik dan sitotoksik makrofag
- Menghambat pengeluaran sel-sel radang dan cairan ketempat peradangan

- Menghambat plasminogen activators ( PAs ) yang merubah plasminogen menjadi plasmin yang berperan dalam pemecahan kininogen menjadi kinin yang berfungsi sebagai vasodilator dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah.

**Tabel 1. Efek Glukokortikoid terhadap komponen inflammasi/respon immune**

<b>Tipe Sel</b>	<b>Faktor</b>	<b>Keterangan</b>
Makrofag & Monosit	Asam arachidonat & metabolitnya ( prostaglandin & likotriene )	Hambatan sebagian oleh glukokortikoid melalui induksi protein ( lipocortin ) yg menghambat phospholipase A2
	Cytokines : IL-1,IL-6, TNF- $\alpha$	Pruduksi dan pengeluaran dihambat
	Acute Phase Reactants	Disini termasuk komponen ketiga dari komplemen
Sel Endotel	Endothelial leucocyte adhesion Molecule-1 ( ELAM-1 ) dan Intracellular adhesion molecule-1 ( ICAM-1 )	ELAM-1 dan ELAM-2 adalah molekul adhesi intrasel yg penting utk lokalisasi lekosit
	Acute Phase Reactants Cytokines	Hambatan thd makrofag dan monosit
	Derivat asam arachidonat	Sda, untuk makrofag dan monosit
Basofil	Histamin Lekotriene C4	Pengeluaran IgE dihambat oleh glukokortikoid
Fibroblast	Metabolit asam arachidonat	Hambatan phospholipase A <sub>2</sub> pada makrofag dan monosit
Limfosit	Cytokines ( IL-1,IL-2,IL-3, IL-6,TNF- $\alpha$ ,GM-CSF, IF- $\gamma$	Sda, untuk makrofag dan monosit

3. Efek glukokortikoid terhadap musculoskeletal dan Jaringan ikat :

Tulang <sup>(1,2,3,4)</sup> :

- Pada pemakaian yang lama dapat menghambat fungsi osteoblast dan mengurangi pembentukan tulang baru menyebabkan terjadinya osteopenia.
- Meningkatkan jumlah osteoclast
- Secara tidak langsung mengurangi absorpsi calcium di saluran cerna
- Efek sekunder glukokortikoid juga meningkatkan Parathyroid hormon dalam serum.
- Meningkatkan ekskresi calcium di ginjal

Otot :

Glukokortikoid meningkatkan pemecahan asam amino dari otot untuk digunakan dalam glukoneogenesis, sehingga dalam pemakaian lama dapat menyebabkan kelainan otot ( myopathy ) yang berat<sup>(3)</sup>

Jaringan Ikat :

- Glukokortikoid menyebabkan supresi fibroblas DNA dan RNA, serta sintesis Protein<sup>(3)</sup>.
- Juga menyebabkan supresi sintesis matriks intraselular ( kolagen & hyalurodinat )  
Pemakaian lama dapat menyebabkan gangguan proses penyembuhan luka, apalagi gerakan makrofag ke daerah peradangan juga menurun pada pemberian steroid yang lama sehingga akan mempersulit penyembuhan luka <sup>(1,2,3)</sup>.

4. Efek neuropsychiatrik  
Glukokortikoid mempunyai pengaruh terhadap tingkah laku seperti pola tidur, kognitif dan penerimaan input sensoris. Pada penelitian-penelitian yang dilakukan pada penderita yang mendapatkan steroid exogen sering menunjukkan euphoria, mania bahkan psikosis. Penderita dengan insuffisiensi adrenal juga dapat menunjukkan gejala-gejala psikiatris terutama depresi, apati dan letargi<sup>(3)</sup>.
5. Efek terhadap Saluran Gastrointestinal :
  - Glukokortikoid mempunyai efek langsung terhadap transport ion natrium di colon melalui reseptor glukokortikoid.
  - Pemakaian yang lama meningkatkan terjadinya resiko ulkus peptikum disaluran cerna bagian atas. Mekanisme terjadinya belum diketahui, mungkin melalui hambatan penyembuhan luka yang disebabkan factor-faktor lain<sup>(3)</sup>.
 Penggunaan dalam waktu singkat tidak akan menyebabkan terjadinya ulkus peptikum.
6. Efek terhadap pertumbuhan  
Pada anak dapat menyebabkan hambatan pertumbuhan linier, penyebabnya belum diketahui secara pasti, diduga melalui hambatan hormon pertumbuhan<sup>(3)</sup>
7. Efek pada paru : dapat merangsang pembentukan surfactant oleh sel pneumatosit II  
Efek anti inflammasi dan immunosupresi kortikosteroid adalah efek farmakologik utama yang banyak digunakan dalam pengobatan.

### **Toksisitas Glukokortikoid:**

Ada dua kategori efek toksik akibat dari pemakaian glukokortikoid<sup>(2)</sup> :

- Akibat penghentian terapi steroid
  - Akibat penggunaan dosis tinggi ( suprafisiologis ) dan lama
1. Akibat yang bisa terjadi pada penghentian terapi steroid adalah
    - Kembuhnya kembali penyakit yang kita obati
    - Yang paling berat adalah insuffisiensi adrenal akut akibat penghentian terapi mendadak setelah terapi steroid yang lama sehingga sudah terjadi supresi aksis HPA( Hypothalamus - Pituitary-Adrenal ) yang tidak dapat segera berfungsi dengan baik<sup>(1,3,4,5)</sup>.
 Terdapat variasi dari tiap individu mengenai berat dan lama supresi adrenal sesudah terapi kortikosteroid sehingga sulit menentukan resiko relatif untuk terjadinya krisis adrenal pada tiap individu.
  2. Akibat terapi steroid dosis suprafisiologis  
Selain supresi aksis HPA akibat pemberian dosis suprafisiologis banyak kelainan-kelainan lain yang bisa terjadi.

### **Efek samping pemberian glukokortikoid :**

1. Gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit : Edema, hipokalemik alkalosis, hipertensi Hiperglikemia<sup>(2,3)</sup>
2. Infeksi  
Bisa mengaktifasi infeksi laten.  
Pada penderita-penderita dengan infeksi pemberian glukokortikoid hanya diberikan bila sangat dibutuhkan dan harus dengan perlindungan pemberian antibiotika yang cukup.
3. Ulkus Pepticum  
Hubungan antara glukokortikoid dan terjadinya ulkus pepticum ini masih belum diketahui. Mungkin melalui efek glukokortikoid yang menurunkan perlindungan oleh selaput lendir lambung ( mucous barrier ), mengganggu proses penyembuhan jaringan dan meningkatkan produksi asam lambung dan pepsinogen dan mungkin oleh karena hambatan penyembuhan luka-luka oleh sebab-sebab lain<sup>(3)</sup>.
4. Myopati  
Terjadi karena pemecahan protein otot-otot rangka yang dipakai sebagai substrat pembentukan glukosa. Miopati ini ditandai dengan kelemahan otot-otot bagian proksimal tangan dan kaki. Pada penderita asma bronchiale dengan pemakaian khronis glukokortikoid dapat keadaan ini dapat memperburuk keadaan bila kelemahan terjadi pada otot pernafasan<sup>(2,3)</sup>.

5. Perubahan tingkah laku  
Gejala yang bisa timbul bervariasi : nervous, insomnia, euphoria, psychosis<sup>(1,2,3)</sup>
6. Pada mata  
Cataract : Efek glukokortikoid terhadap terjadinya cataract ini parallel dengan dosis dan lama pemberian dan proses dapat terus berlangsung meskipun dosis sudah dikurangi atau dihentikan<sup>(2,3)</sup>.  
Glaucoma<sup>(2)</sup>
7. Osteoporosis  
Osteoporosis dan fraktura kompresif sering terjadi pada penderita-penderita yang mendapat terapi glukokortikoid dalam jangka lama, terutama terjadi pada tulang dengan struktur trabeculae yang luas seperti tulang iga dan vertebra.
8. Osteonecrosis  
Terjadi necrosis aseptik tulang sesudah pemakaian glukokortikoid yang lama meskipun osteonecrosis juga dilaporkan terjadi pada pemberian jangka pendek dengan dosis besar<sup>(2,3,6)</sup>. Osteonecrosis sering terjadi pada caput femoris<sup>(1,2,3)</sup>.
9. Gangguan pertumbuhan  
Gangguan pertumbuhan pada anak bisa terjadi dengan dosis yang relatif kecil. Mekanisme yang pasti dari gangguan pertumbuhan ini belum diketahui.  
Pemberian glukokortikoid antenatal pada binatang percobaan menyebabkan terjadinya cleft palate dan gangguan tingkah laku yang kompleks<sup>(3)</sup>.  
Glukokortikoid jenis yang fluorinated ( dexamethasone, betamethasone, beclomethasone, triamcinolone ) dapat menembus barrier placenta, oleh karena itu walaupun pemberian glukokortikoid antenatal dapat membantu pematangan paru dan mencegah RDS namun kita tetap harus waspada terhadap kemungkinan terjadinya gangguan pertumbuhan/ perkembangan janin.

### **Penggunaan klinis glukokortikoid**

Prinsip-prinsip terapi glukokortikoid<sup>(2)</sup> :

1. Waspada terhadap kemungkinan terjadinya efek samping, pertimbangkan dengan cermat untung ruginya
2. Dosis yang sesuai untuk mendapatkan efek terapeutik. Pada pemberian yang lama diberikan dosis sekecil mungkin yang sudah memberi efek yang diinginkan.  
Bila tujuan terapi hanya untuk mengurangi rasa sakit atau mengurangi gejala dan tidak menyangkut keselamatan jiwa pemberian steroid dapat dimulai dengan dosis kecil dan dinaikkan secara bertahap sampai efek yang diinginkan tercapai, tetapi pada kasus-kasus berat yang mengancam jiwa steroid diberikan dalam dosis tinggi untuk segera menghindari krisis yang mengancam jiwa.  
Efek yang merugikan tubuh pada umumnya terjadi pada pemakaian steroid dalam waktu yang lama jarang terjadi pada pemberian dalam waktu yang singkat meskipun dalam dosis besar.
3. Penghentian terapi yang sudah berlangsung lama tidak boleh dilakukan secara mendadak karena dapat menyebabkan gejala insuffisiensi adrenal yang kadang-kadang fatal

Untuk menghindari hal-hal yang tidak diinginkan dalam terapi steroid ditempuh beberapa cara yaitu<sup>(1,2,3,6)</sup> :

- Diberikan secara alternate day dengan glukokortikoid short acting ( prednison )
- Pulse therapy dengan dosis tinggi, yaitu diberikan dengan dosis tinggi dalam beberapa hari seperti pemberian methyl prednisolon 1 – 1,5 mg/hari selama 3 hari pada kasus-kasus immunologis yang berat seperti pada rejeksi akut pada transplantasi, necrotizing glomerulo nephritis, lupus nephritis.

Indikasi penggunaan glukokortikoid akut jarang dan hanya digunakan pada beberapa penyakit<sup>(4)</sup>.

Tabel 2. Indikasi penggunaan akut glukokortikoid

- Hipoglikemia neonatal	Hydrocortisone phosphate 2 – 5 mg/kg/24 jam diberikan dengan drip ( continuous infusion )
- Hiperthermia maligna	Dexamethasone 8 mg IV
- Insuffisiensi adrenal akut	Hydrocortisone phosphate Fludrocortisone 1- 2 mg/kg IV tiap 6 jam
- Fetal lung distress	Betamethasone 12 mg diberikan 2 kali sehari

### Pemakaian klinik glukokortikoid :

1. Replacement therapy
2. Sebagai supresi sekresi androgen pada hiperplasi adrenal congenital ( CAH )
3. Terapi untuk kelainan-kelainan non endokrin ( penyakitn - penyakit ginjal, infeksi, reaksi transplantasi, penyakit-penyakit rheumatik, alergi dsb ).

### Replacement Therapy :

Terapi ini diberikan pada penderita-penderita yang menderita insuffisiensi adrenal baik yang akut maupun khronis, sekunder atau primer.

Yang paling berbahaya dan dapat menyebabkan kematian adalah insuffisiensi adrenal akut ( Adrenal Crisis ).Krisis adrenal ini seringkali disebabkan karena penyakit-penyakit adrenal jarang terjadi pada insuffisiensi sekunder dan sering terjadi karena penghentian mendadak terapi steroid yang lama dan dengan dosis tinggi.

Gejala-gejala krisis adrenal ditandai oleh gejala-gejala defisiensi glukokortikoid maupun mineralokortikoid gastrointestinal, dehidrasi, hiponatremia, encephalopathy, hiperkalcemia, asidosis metabolic, hiperkalemia, kelemahan, letargi dan hipotensi.

Penatalaksanaan krisis adrenal adalah <sup>(4,5)</sup>

- Resusitasi : Terapi shock : Infus garam faali ( PZ )
- Hidrocortisone 75 - 100 mg/m<sup>2</sup> IV bolus dilanjutkan dengan 50 - 75 mg/m<sup>2</sup> dibagi dalam 3 kali pemberian, sesudah stabil dilanjutkan dengan 25 mg/ 6 - 8 jam i.m
- Pemberian mineralokortikoid DOCA ( Desoxycortisone acetate ) 1 – 5 mg/24 jam i.m, bila sudah dapat makan DOCA dapat diganti dengan Fluorohydrocortisone 0,05 - 0,1 mg/hari per oral
- Glukosa
- Koreksi kelainan elektrolit yang terjadi ( hiponatremia,hiperkalemia )
- Terapi terhadap factor pencetus seperti infeksi,trauma atau perdarahan.

### Penggunaan glukokortikoid pada penyakit - penyakit non endocrine :

Glukokortikoid digunakan luas pada banyak kelainan-kelainan non endokrin dengan variasi penggunaan yang besar baik dalam pemilihan obat maupun dosisnya.

1. Penyakit – penyakit rheumatik/Collagen ( SLE, Polyarteritis nodosa )
2. Penyakit ginjal ( sindroma nefrotik, glomerulonephritis membranous )<sup>(1,2,3)</sup>  
Glukokortikoid ( prednisone ) pada sindroma nefrotik sangat efektif dan banyak banyak digunakan. Predisone diberikan dengan dosis 60 mg/m<sup>2</sup>/hari dalam dosis terbagi selama 4 minggu kemudian dilanjutkan dengan 40 mg/m<sup>2</sup>/48 jam selang sehari diberikan dengan dosis tunggal pada pagi hari selama 4 minggu.Pengobatan selanjutnya tergantung respons penderita apakah terjadi remissi atau malah terjadi relaps
3. Penyakit - penyakit alergi<sup>(2,5)</sup>  
Onset of action glukokortikoid lama ( 6 – 12 jam ) karena itu pada reaksi alergi yang berat seperti reaksi anafilaksis yang paling penting adalah pemberian larutan epinephrine. Pada reaksi alergi yang lebih lambat seperti serum sickness, urticaria,reaksi obat, sengatan lebah, angioneurotic edema dan hay fever glukokortikoid dapat diberikan
4. Asthma bronchiale<sup>(2,3)</sup>  
Pada asma bronchiale selain pemberian secara sistemik, pemberian juga diberikan seacara inhalasi terutama pada pemberian jangka lama.

Pada kasus-kasus asma berat ( status asthmaticus ) glukokortikoid diberikan secara intravena, Pilihan obat secara IV untuk kasus-kasus berat adalah :

- hydrocortisone succinate 7 mg/kgBB I.V bolus, kemudian 7mg/kg/24 jam I.V
- Methyl prednisolone 2 mg/kg BB I.V bolus, kemudian 4 mg/kgBB/24 jam I.V
- Dexamethasone 0,3 mg/kgBB I.V dilanjutkan dengan 0,3 mg/kgBB/24 jam
- Betamethasone 0,3 mg/kgBB I.V dilanjutkan dengan 0,3 mg/kgBB/24 jam

Glukokortikoid yang diberikan perinhalasi adalah

- Fluticasone propionate 50 – 100 Ug/hari
- Beclomethasone dipropionate 300 ug/hari
- Budesonide 100 – 200 ug/hari
- Triamcinolone acetonide

Croup ( laryngitis,epiglottitis ) : dexamethasone 0,5 mg/kg/24 jam I.V, 3 kali/hr selama 2 hari

#### 5. Infeksi

Meskipun berlawanan dengan efek immunosupresi glukokortikoid masih digunakan pada keadaan - keadaan tertentu dengan perlindungan antibiotika, seperti pada meningitis yang disebabkan oleh H.Influenzae tipe B dan penderita AIDS dengan pneumonia karena Pneumocystis Carinii dengan hipoksia <sup>(2,3)</sup>.

Pada kasus demam typhoid berat dengan komplikasi syok, encephalopathy pemberian dexamethasone 3 mg/kg BB bolus kemudian dilanjutkan dengan 1 mg/kgBB tiap 6 jam selama 48 jam dapat menurunkan kematian secara bermakna. <sup>(7)</sup>

TBC<sup>(8)</sup> : Tbc endobronchial : prednisone 1 – 2 mg/kgBB/hari selama 1 – 3 bulan,diberikan bersama obat-obat anti tbc akan mempercepat regressi pembesaran kelenjar limfe endobronchial dan mencegah terjadinya fibrosis.

Tbc Milier : Prednisone 1 – 2 mg/kg/hari selama 1 – 3 bulan

Pleuritis Tbc : Prednisone 1 - 2 mg/kg/hari selama 1 bulan

Jenis-jenis tbc yang lain yang membutuhkan terapi steroid adalah Tbc pericard, Tbc peritoneum dan meningitis tbc <sup>(8)</sup>

Pada meningitis tbc diberikan prednisone 1 - 2 mg/kg hari 1 – 3 bulan

#### 6. Penyakit-penyakit mata

Pemberian topical glukokortikoid hanya diberikan pada kelainan- dibagian luar mata serta pada segmen anterior mata, untuk kelainan-kelainan pada segmen posterior diberikan glukokortikoid sistemik. Pemberian topical glukokortikoid dapat meningkatkan tekanan intraokular, oleh karena itu perlu pengawasan tekanan intraokular pada pemakaian glukokortikoid lokal lebih dari dua minggu <sup>(2)</sup>.

#### 7. Penyakit kulit <sup>(2)</sup>

Pada dasarnya pemakaian kortikosteroid topical pada kulit anak tidak berbeda dengan dewasa, namun karena perbedaan sifat kulit anak yang lebih tipis,kurang bertanduk, ikatan antar sel yang lebih longgar mempermudah obat masuk kedalam kulit sehingga kita tetap harus hati-hati memberikan glukokortikoid topical karena bisa memberi efek sistemik yang tidak diinginkan. Kortikosteroid topical yang aman pada anak adalah golongan kortikosteroid intermediate, lemah antara lain prednikarbate krim,flucinolone acetonide, methylprednisolone, triamcinolone acetonide krim, desonide krim dexamethasone krim dan hydrocortisone krim.

Pemberian pemakaian yang lama dapat menyebabkan atrofi, teleangiectasia, striae, papula.

#### 8. Penyakit-penyakit gastrointestinal ( Colitis ulcerative chronis, Chron's disease )

#### 9. Penyakit-penyakit hati

Penggunaan glukokortikoid pada penyakit- penyakit hati masih controversial, tetapi pada penyakit - penyakit subacute necrosis dan autoimmune seperti chronic active hepatitis pemberian glukokortikoid ( prednisone ) menunjukkan remissi secara histologis pada 80% dari penderita. Pada penyakit hati yang berat prednisolone lebih baik dari prednisone karena prednisone masih harus dirubah menjadi bentuk aktif di hati <sup>( 2 )</sup>. Penderita-penderita chronic active hepatitis dengan positif HbSAg jangan diberi terapi glukokortikoid karena akan memperlambat penyembuhan, lebih sering terjadi komplikasi dan angka kematian lebih tinggi. Pemberian glukokortikoid juga dipakai pada drug induce hepatitis meskipun belum banyak penelitian mengenai efektivitasnya.

#### 10. Pada kelainan-kelainan hematologi dan onkologi

Glukokortikoid dipakai pada kelainan-kelainan hematology seperti trombositopenia purpura idiopatik (ITP ), anemia aplastik dan autoimmune hemolytic anemia ( AIHA ) <sup>(1,2,3)</sup>.

ITP adalah suatu autoimmune disease, pada 90% penderita ITP didapatkan ikatan antibodi ( terutama IgG ) dengan trombosit. Ikatan antara antibody dan trombosit ini kemudian akan difagositosis sehingga umur trombosit menjadi lebih pendek, glukokortikoid berfungsi mencegah proses fagositosis ini.

Pada ITP ( trombositopenia purpura idiopatik ) dengan gejala-gejala perdarahan diberikan prednison 2 mg/kgBB selama 4 minggu, kemudian diturunkan secara bertahap.

Demikian juga dengan penyakit anemia aplastik diberikan prednison 2 mg/kg BB bersama dengan terapi nandrolone decanoate.

Glukokortikoid dipakai sebagai chemotherapy pada acute lymphoblastic leukemia dan lymphoma oleh karena glukokortikoid mempunyai efek limfolitik.

Glukokortikoid sering dipakai bersama chemotherapy lain dalam protocol terapi keganasan.

#### 11. Udema otak<sup>(2,3)</sup>

Mekanisme kerja otak dalam mengurangi udema otak belum jelas, beberapa hipotesis dikemukakan antara lain :

- a. Memperbaiki metabolisme otak dengan meningkatkan aliran darah ke otak sehingga konsumsi glukosa dan oksigen ke otak membaik dan udema berkurang.
- b. Perbaikan sawar darah otak dengan cara mencegah pemecahan asam lemak tidak jenuh oleh radikal bebas dan menghambat aktivitas phospholipase A2, sehingga pembentukan prostaglandin bisa dicegah.
- c. Efek antiinflamasi akan menghambat produksi mediator inflamasi.

Dexamethason merupakan pilihan utama karena efek antiinflamasi yang besar dan tidak didapatkan efek retensi natrium. Dexamethason sangat efektif pada edema vasogenik akibat tumor. Dosis yang diberikan 0,1 – 0,2 mg/kg/6jam<sup>(9)</sup>. Pemberian dexamethason pada edema sitotoksik masih kontroversi dan tidak memberikan efek yang menguntungkan, demikian juga dengan udema karena trauma dan stroke.

#### 12. Shock

Walaupun glukokortikoid banyak dipakai pada pengobatan shock, tetapi indikasi pemberian glukokortikoid adalah pada shock dengan defisiensi cortisol. Indikasi lain adalah pada septic shock meskipun masih banyak silang pendapat mengenai hal tersebut. Mekanisme kerja glukokortikoid pada septic shock belum diketahui secara pasti, mungkin melalui :

- a. Perbaikan perfusi jaringan.
- b. Memperkuat dinding sel
- c. Memperkuat integritas sel endotel
- d. Stabilisasi membran lisosom
- e. Menurunkan resistensi perifer
- f. Mempunyai efek inotropik pada otot jantung

Diberikan methylprednisolone 30mg/kgBB atau dexamethasone 3 – 6 mg/kgBB secara I.V dapat diulang tiap 4 – 6 jam sampai 3 kali pemberian.

#### 13. Penyakit-penyakit lain ( sarcoidosis, sindroma Guillain Barre )<sup>(2)</sup>

#### 14. Transplantasi organ

Pada transplantasi organ glukokortikoid diberikan dengan dosis tinggi pada saat operasi diberikan bersama immunosupressif lain kemudian diteruskan dengan dosis maintenance<sup>(1,2,3)</sup>.

#### 15. Stroke dan trauma spinal cord

Pemberian methylprednisolone dalam 8 jam sesudah trauma ternyata dapat menurunkan incidence sequelae neurologis secara bermakna. Glukokortikoid dosis tinggi dapat melindungi tubuh terhadap efek radikal bebas yang keluar sesudah trauma seluler<sup>(2)</sup>.

Untuk memilih glukokortikoid harus dilihat kebutuhannya, efek yang dikehendaki, potensi, retensi natrium dan lama kerja ( duration of action ) ( lihat table 3)

Tabel 3. Potensi dan dosis ekivalen berbagai jenis glukokortikoid

Jenis Glukokortikoid	Potensi Antiinflammasi	Potensi Retensi Na <sup>+</sup>	Duration of Action	Dosis ekivalen ( mg )
Cortisol	1	1	S	20
Cortisone	0,8	0,8	S	25
Prednisone	4	0,8	I	5
Prednisolone	4	0,8	I	5
Methylprednisolone	5	0,5	I	4
Triamcinolone	5	0	I	4
Betamethasone	25	0	L	0,75
Dexamethasone	25	0	L	0,75

S-short acting ( biologic half life 8 – 12 jam ), I- intermediate ( 12 – 36 jam ),L-long acting ( 36 – 72 jam )

### Cara pemberian :

#### Pemberian Sistemik :

Yaitu cara pemberian yang mengharapkan suatu efek sistemik,bisa diberikan secara intravena, intramuskular atau pemberian per oral. Pada kasus-kasus yang berat glukokortikoid diberikan secara intravena. Pemberian secara topical lebih disukai karena efek sistemiknya sangat kecil sehingga kemungkinan efek sampingnya minimal.

#### Penggunaan Topikal

Pada kulit : Sangat efektif dan nontoksik bila diberikan dalam waktu singkat. Biasanya diberikan dalam bentuk salep,krim atau lotion,jarang diperlukan suntikan pada lesi dikulit seperti pada keloid,kista acne atau prurigo nodularis<sup>(1)</sup>.

Pada pemberian yang lama dapat memberikan efek sistemik terutama pada jenis fluorinated steroid ( dexamethasone, triamcinolone acetonide, beclomethasone dan beta methasone ).

Komplikasi penggunaan topical biasanya local seperti atropi epidermal, hipopigmentasi, teleangiectasi,acne dan follikulitis, jarang terjadi komplikasi sistemik.

Pada mata : Pemberian topical dalam bentuk salep atau tetes mata

Sering dipakai pada penyakit autoimmune atau inflamasi segment anterior yang tidak diketahui sebabnya ( iritis, uveitis ), juga pada penderita postoperasi atau trauma untuk mencegah udem sehingga tidak terjadi kerusakan yang makin luas.Pada kelainan-kelainan bola mata posterior glukokortikoid diberikan secara sistemik<sup>(1)</sup>.

Pemakaian lama dapat menyebabkan kataract dan glaucoma.

Tidak boleh diberikan pada keratitis herpes simplex karena dapat menyebabkan terjadinya penyebaran infeksi yang luas.

Inhalasi : Sekarang banyak digunakan dan sangat bermanfaat digunakan pada asthma bronchiale Walaupun jarang efek sistemik bisa juga terjadi pada pemakaian yang lama dengan dosis yang lebih besar atau terjadi idiosinkrasi karena perubahan metabolisme steroid atau meningkatnya absorpsi atau sensitivitas jaringan<sup>(1)</sup>.

Intranasal : Penggunaan intranasal yang terlalu sering sebaiknya dihindari karena bahaya komplikasi lokal dan sistemik<sup>(1)</sup>.

Intraartikular : Penggunaan intraartikular bisa diberikan secara selektif pada penderita-penderita tertentu dan harus dilakukan dengan cara aseptik dan tidak boleh dilakukan berulang-ulang<sup>(1)</sup>.

#### Pengawasan penderita yang mendapat glukokortikoid

Penderita-penderita yang mendapat glukokortikoid dalam waktu lama harus diawasi terhadap kemungkinan timbulnya efek samping atau reaksi idiosinkrasi.

Penderita-penderita yang mendapat glukokortikoid lama<sup>(1,6)</sup>:

- Harus diberi protein tinggi
- Diet harus mengandung kalium,kalsium tinggi dan rendah natrium
- Aktivitas dan olahraga cukup untuk menghindari atropi otot dan osteopenia
- Balita harus selalu diamati pertumbuhannya setiap 3 bulan sampai usia 6 tahun kemudian pengamatan dilakukan setiap 6 bulan.

- e. Pemberian kalsium dan vitamin D
- f. Selalu dilakukan pengukuran berat badan, tinggi badan, tekanan darah, gula darah, elektrolit serum, maturasi dan densitas tulang
- g. Waspada kemungkinan aktivasi infeksi laten
- h. Hati-hati kemungkinan interaksi dengan obat-obat lain ( lihat table )
- i. Penghentian obat pada pemakaian lama ( lebih dari 2 minggu ) harus dilakukan secara bertahap untuk menghindari sindroma withdrawal.

Dalam pemberian glukokortikoid hal lain yang harus dipertimbangkan adalah kemungkinan interaksi dengan obat-obatan lain yang diberikan secara bersamaan yang bisa menurunkan efektivitas obat, menghambat efek obat atau bahkan potensiasi efek samping obat yang bisa membahayakan penderita. Dalam table 4 tercantum interaksi beberapa obat-obatan dengan glukokortikoid.

Tabel 4. Interaksi antara glukokortikoid dengan obat-obatan lain.

Obat	Efek	Keterangan
Amphotericin B	hipokalemia	Monitor kadar K
Digitalis	hipokalemia	Monitor kadar K
Growth hormone	tidak efektif	-
Diuretik	hipokalemia	Monitor kadar K
Vaksinasi dengan virus hidup	infeksi berat	-
Aspirin	↓ blood level	Meningkatnya metabolisme atau clearance Monitor kadar salisilat
Coumarine anticoagulants	↓ blood level	Monitor prothrombin level
Cyclophosphamide dihati	↑	Menghambat metabolisme
Insulin	↓	Sesuaikan dosis
Isoniazid	↓	Meningkatkan metabolisme dan clearance
Oral antidiabetics	↓	Sesuaikan dosis
Antasida	↓ kadar glukokortikoid darah	Mungkin terikat pada antasida
Carbamazepine	↓	Meningkatkan aktifitas P-450
Cholestyramine	↓	Menurunkan absorpsi glukokortikoid
Cyclosporine	↑	Menghambat metabolisme dihati
Ephedrine	↓	Mungkin meningkatkan metab.
Erythromisin	↓	Gangguan eliminasi
Phenobarbital	↑	Meningkatkan aktivitas Cytochrom P-450
Phenytoin	↓	Sesuaikan dosis glukokortikoid Meningkatkan aktivitas Cyt-P450
Rifampisin	↓	Sesuaikan dosis Mungkin meningkatkan aktivitas Cytochrome P 450 Sesuaikan dosis

## Kepustakaan

1. Chrousos GP. Glucocorticoid therapy and withdrawal. Best practice of medicine. [http:// Merck.Praxis.nd/bpm/bpm.asp?page:cpm02EN313](http://Merck.Praxis.nd/bpm/bpm.asp?page:cpm02EN313)
2. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocortical hormone; Adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of Adrenocortical hormones. In Hardman JG, Limbird LE, Malinoff EB eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9<sup>th</sup> ed. Mc Graw-Hill, New York: 1996; 1459 –85
3. Orth DN, Kovacs WJ. The Adrenal Cortex. In Kovacs WJ ed. Williams Textbook of Endocrinology, 9<sup>th</sup> ed. WB Saunders, Philadelphia: 1998; 517 –629
4. Lippi C, Chrousos GP. Glucocorticoids. In Yaffe SJ, Aranda JV eds. Pediatric Pharmacology, Therapeutic Principles in Practice. WB Saunders, Philadelphia: 1992; 466 – 75
5. Castillo L, Chernow B. Endocrine Disorders, Adrenal Cortex Physiology. In Holbrook PR Ed. Textbook of Critical Care. WB Saunders, Philadelphia: 1993; 717 – 24
6. American College of Rheumatology. Recommendation for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid Induce Osteoporosis. Arthritis & Rheumatism. July 2001; vol 44 ( 7 ), 1496 – 1503
7. Hoffman SL, Puniabi NH, Kumala S et al. Reduction of Mortality in Chloramphenicol Treated Severe Typhoid Fever by High dose Dexamethasone. N Engl J Med 1984; 310 : 82 – 8
8. Gunadi S, Makmuri MS. Tuberculosis Paru : Skema pengobatan Tbc anak, Pedoman Diagnosis dan Terapi, Lab/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr Sutomo Surabaya, 1994; p – 241
9. Saharso D. Pemantauan dan Penatalaksanaan Kenaikan Tekanan Intrakranial Bulletin IKA 1995;3, 21 - 37