



Efek Samping Terapi Kortikosteroid Sistemik Jangka Panjang pada Pasien Lupus Erimatosus Sistemik dan Tatalaksana Dermatologi

Joice Gunawan Putri,¹ Angel Benny Wisan²

¹Dokter Magang, ²SMF Ilmu Kulit dan Kelamin, Rumah Sakit Umum Puri Raharja Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Kortikosteroid merupakan obat lini pertama pengobatan Lupus Eritematosus Sistemik (LES). Namun, penggunaan kortikosteroid sistemik jangka panjang mempunyai efek samping pada berbagai organ, termasuk kulit. Oleh karena itu, perlu pemantauan agar dapat meminimalkan efek samping. Artikel ini membahas efek samping kortikosteroid sistemik jangka panjang pada pasien LES perempuan usia 25 tahun. Setelah mendapat terapi topikal selama 1 bulan terdapat perbaikan.

Kata kunci: Efek samping kortikosteroid, lupus erimatosus sistemik

ABSTRACT

Corticosteroids are the first-line drugs in the treatment of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). But the long-term use of systemic corticosteroids has side effects on various organs including the skin. Long-term use of systemic corticosteroids needs monitoring to minimize side effects. This article will discuss the side effects of long-term corticosteroid use in 25-year-old female patients with SLE. Significant changes occurred after one-month topical therapy. **Joice Gunawan Putri, Angel Benny Wisan. Side Effects of Long Term Systemic Corticosteroid Therapy for Systemic Lupus Erythematosus and Its Dermatological Management**

Keywords: Corticosteroid side effects, systemic lupus erythematosus

PENDAHULUAN

Kortikosteroid sistemik sering digunakan untuk mendapat efek anti-inflamasi dan imunosupresi pada kasus kulit yang berat. Selain dapat mempersingkat masa penyembuhan, angka kematian dapat ditekan, seperti pada kasus Lupus Eritematosus Sistemik (LES).^{1,2}

Terapi kortikosteroid berdampak pada produksi kortikosteroid endogen dan mensupresi sumbu *hypothalamus-pituitary-adrenal* (HPA).^{3,4}

Glukokortikoid alami utama adalah kortisol (hidrokortison), disintesis dari kolesterol oleh korteks adrenal. Kurang dari 5% kortisol beredar tidak terikat, kortisol bebas adalah molekul terapeutik aktif. Kortisol yang tidak aktif terikat pada *cortisol-binding globulin* (CBG)/*transcortin* atau albumin. Sekresi harian kortisol berkisar antara 10 dan 20 mg, dengan puncak diurnal sekitar jam 8:00 pagi, memiliki waktu paruh plasma 90 menit. Kortisol dimetabolisme terutama oleh hati, meskipun

memberikan efek hormonal pada hampir setiap jaringan di tubuh, hasil metabolit diekskresikan oleh ginjal dan hati.³

Farmakodinamik

Glukokortikoid (GK) yang digunakan secara sistemik diklasifikasikan sebagai kerja pendek, kerja menengah, dan kerja panjang (Tabel 1) berdasarkan durasi penekanan ACTH (*adrenocorticotrophic hormone*). Mereka juga berbeda potensi relatif (Tabel 2). Potensi relatif kortikosteroid (KS) berbeda karena afinitasnya terhadap reseptor. Harus diingat bahkan KS yang memiliki aktivitas mineralokortikoid (MK) rendah (misalnya hidrokortison) mungkin memiliki efek MK bila digunakan dalam dosis tinggi. Potensi ditentukan oleh potensi biologis intrinsik dan durasi tindakan. Ada sedikit korelasi antara waktu paruh sirkulasi ($t_{1/2}$) dan potensi, juga ada sedikit korelasi antara $t_{1/2}$ dan durasi tindakannya.⁴

Penggantian Fisiologis Kortikosteroid

Terapi GK yang berkepanjangan menekan sumbu HPA. Selama periode pemulihan

HPA (mungkin 12-18 bulan), kelenjar adrenal tidak dapat membuat GK dalam jumlah yang dibutuhkan setiap hari. Selanjutnya, tidak akan bisa meningkatkan produksi GK ke tingkat yang dibutuhkan selama stres. Penyesuaian harus dilakukan melalui penggantian GK eksogen dan edukasi pasien, sampai pasien dinyatakan HPA pulih.⁴

Aksi Kortikosteroid

1. Glukokortikoid

■ Metabolisme karbohidrat: Meningkatkan glukoneogenesis dan menghemat glukosa untuk digunakan oleh jaringan penting seperti otak dan sel darah merah, dan dibatasi pada bagian yang kurang penting, seperti otot selama masa stres atau kelaparan.⁴

■ Metabolisme protein: Efek keseluruhannya adalah katabolik yang menyebabkan atrofi otot, osteoporosis, pertumbuhan melambat, atrofi kulit, kerapuhan kapiler meningkat, memar dan striae, serta memperlambat penyembuhan luka.⁴

■ Metabolisme lemak: Kadar insulin meningkat akibat hiperglikemia yang

Alamat Korespondensi email: joicegunawanputri@gmail.com

LAPORAN KASUS



ditimbulkan oleh GK. Insulin mempunyai efek lipogenik dan antilipolitik, sehingga lemak menumpuk di bahu (*buffalo hump*), daerah supraklavikula, wajah (*moon face*), dan perut, sebaliknya lemak di daerah ekstremitas akan berkurang.⁴

■ Tekanan darah: Meningkatkan reaktivitas vaskular terhadap zat vasoaktif lainnya, seperti norepinefrin dan angiotensin-II.⁴

■ Anti-vitamin D: Mengurangi penyerapan kalsium dari usus dan meningkatkan ekskresi kalsium pada urin. sehingga berguna dalam pengobatan hiperkalsemia pada sarkoidosis dan intoksikasi vitamin D.⁴

■ Keseimbangan cairan dan elektrolit: Efeknya pada fungsi tubular dan laju filtrasi glomerulus, berperan dalam ekskresi air bebas

ginjal.⁴

■ Efek anti-inflamasi dan immunosupresif: Menurunkan rekrutmen dan fungsi sel inflamasi dan permeabilitas vaskuler pada tempat peradangan. GK juga menghambat sintesis prostaglandin dan leukotrien dengan menghambat pelepasan asam arakidonat dari fosfolipid. Dengan mekanisme ini, GK melindungi organisme dari kerusakan oleh reaksi pertahanannya sendiri dan dari produk reaksi selama stres. Manfaat GK sebagai antiinflamasi dan immunosupresif agen merupakan aplikasi efek fisiologis ini.⁴

2. Mineralkortikoid

MK terutama berperan pada tubulus distal dan duktus kolektikus ginjal, di samping berperan

pada usus, saliva, dan kelenjar keringat, MK merangsang reabsorpsi natrium dan ekskresi ion potasium dan hidrogen, agar menjaga keseimbangan elektrolit. Hiperaldosteronisme menyebabkan keseimbangan natrium positif dengan konsekuensi ekspansi volume ekstraseluler, normal/sedikit peningkatan konsentrasi natrium plasma, hipokalemia, dan alkalosis. Sebaliknya, kekurangan MK menyebabkan pembuangan natrium, kontraksi volume ekstraseluler, hiponatremia, hiperkalemia, dan asidosis.⁴

3. Androgen Adrenal

Mempengaruhi perkembangan fisiologis rambut kemaluan dan ketiak, bau badan saat pubertas. Meningkatnya produksi androgen adrenal menyebabkan virilisasi pada perempuan dan pubertas prekoks pada laki-laki.^{4,5}

Pengawasan Penggunaan Kortikosteroid Jangka Panjang Evaluasi Sebelum Pengobatan

Untuk meminimalkan efek samping, evaluasi dasar harus mencakup riwayat pasien dan riwayat keluarga, dengan perhatian khusus pada faktor predisposisi seperti diabetes, hipertensi, hiperlipidemia, glaukoma. Tekanan darah dan berat badan harus diukur. Jika penggunaan jangka panjang, dilakukan pemeriksaan mata dan uji *purified protein derivate* (PPD). Pemeriksaan infeksi lain didasarkan pada anamnesis dan pemeriksaan fisik. Jika pemberian glukokortikoid jangka panjang, dilakukan pengukuran kepadatan tulang dengan *computed tomography* (CT) kuantitatif, *dualphoton absorptiometri*, atau *dual-energy X-ray absorptiometri* (DEXA).^{1,3}

Monitoring Terapi

Pada *follow-up*, harus ditanyakan adanya poliuria, polidipsia, nyeri perut, demam, gangguan tidur, dan efek psikologis. Berat badan dan tekanan darah harus dipantau, pemeriksaan darah rutin, pemeriksaan elektrolit, gula darah puasa, serta kadar kolesterol dan trigliserida, fungsi ginjal, fungsi hati, densitas tulang, dan fungsi gonad harus diperiksa teratur. Pemeriksaan mata untuk memantau katarak dan glaukoma.^{1,3}

Indikasi Kostikosteroid pada LES

Untuk LES yang relatif tenang digunakan dosis rendah sampai sedang. Dosis sedang sampai tinggi dan terapi denyut diberikan pada krisis akut yang berat, seperti vaskulitis luas, lupus

Tabel 1. Klasifikasi glukokortikoid berdasarkan lama kerja⁴

Kerja Cepat (8-12 jam)	Kerja Menengah (12-36 jam)	Kerja Panjang (36-72 jam)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Kortisol (hidrokortison) ■ Kortison ■ Prednisolon, prednison ■ Metilprednisolon 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Triamsinolon 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Betametason ■ Deksametason

Tabel 2. Potensi relatif kortikosteroid yang biasa digunakan⁴

	Potensi Relatif terhadap Hidrokortison		
	Glukokortikoid	Mineralkortikoid	Growth Inhibitory
Hidrokortison	1	1	1
Kortison	0.8	0.8	0.8
Prednisolon	4	0.8	5
Prednison	4	0.8	5
Metilprednisolon	5	0.5	7.5
Deksametason	25	0	80
Fludrokortison	10	125	-

Tabel 3. Terminologi pembagian dosis kortikosteroid¹

Dosis rendah	< 7,5 mg prednison atau setara per hari
Dosis sedang	>7,5 -30 mg prednison atau setara per hari
Dosis tinggi	>30-100 mg prednison atau setara per hari
Dosis sangat tinggi	>100 mg prednison atau setara per hari
Terapi denyut	>250 mg prednison atau setara per hari untuk 1 hari atau beberapa hari

Tabel 4. Efek samping kortikosteroid sistemik^{1,2,5}

Lokasi	Efek Samping
Sumbu HPA	Krisis adrenal (atrofi korteks adrenal sehingga tidak dapat mengatasi stres)
Metabolisme	Hiperglikemia, hiperlipidemia, perlemakan hati, katabolisme protein, perubahan <i>Cushingoid</i> , perubahan nafsu makan dan meningkatnya berat badan, gangguan elektrolit, supresi hormon gonad
Kulit dan rambut	Akne, <i>striae atrophicans</i> , penyembuhan luka terganggu, hirsutisme, hipotrofi, erupsi akneiformis, purpura, telangiektasis, alopesia
Kardiovaskular	Retensi cairan, kenaikan tekanan darah, meningkatkan aterosklerosis, aritmia, gagal jantung
Tulang dan sendi	Gangguan pertumbuhan (anak), osteoporosis, osteonekrosis skoliosis, nekrosis avaskular
Saluran cerna	Tukak lambung, hipersekresi asam lambung, pankreatitis, perlemakan hati, ileitis regional, kolitis ulseratif, cegukan
Otot	Miopati panggul/bahu, hipotrofi, fibrosis
Mata	Katarak, glaukoma
Darah	Kenaikan hemoglobin, eritrosit, leukosit dan limfosit, retensi natrium, hipokalemia
Sistem imunitas	Rentan terhadap infeksi, menekan hipersensitivitas tipe lambat, reaktivasi tuberkulosis dan herpes simpleks, keganasan
Lain-lain	Sindrom <i>Cushing</i> , gangguan menstruasi, pseudotumor serebri, nyeri kepala, gangguan seksual, impotensi, hiperhidrosis, <i>flushing</i> , perubahan kepribadian (euforia, insomnia, gelisah, mudah tersinggung, psikosis, paranoid, hiperkinesia, kecenderungan bunuh diri), nafsu makan bertambah



nefritis, lupus serebral.¹

KASUS

Seorang perempuan, usia 25 tahun, datang ke poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Puri Raharja dengan keluhan muncul bintik-bintik pada dada, punggung, dan lengan sejak satu bulan yang lalu.

Pasien didiagnosis LES sejak 18 bulan berobat ke beberapa dokter penyakit dalam secara bergantian. Selama 16 bulan pasien mendapat terapi metilprednisolon (MP) 4 mg/24 jam per oral (PO) pagi hari. Dua bulan yang lalu pasien rawat inap di RS dengan bronkopneumonia dan LES, mendapat terapi denyut MP 250 mg/hari intravena selama lima hari. Saat pasien pulang diberi terapi MP 60 mg/hari selama seminggu. Selanjutnya pasien mendapat terapi MP 16 tiap 8 jam PO yang diturunkan 8 mg setiap minggu selama 1 bulan. Pada bulan berikutnya diturunkan 4 mg setiap minggu.

Setelah 18 bulan pengobatan kortikosteroid sistemik, pasien mengeluh timbul bintik-bintik di daerah dada, lengan, dan punggung, tidak disertai gatal. Selain itu, pasien mengeluh bentuk wajah bertambah bulat.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah, denyut nadi, frekuensi napas, dan suhu dalam batas normal. IMT = 23,44 kg/m². Wajah gambaran *moon face* (**Gambar 1**). Status dermatologikus: pada regio torakalis anterior et posterior terdapat efloresensi berupa papul hiperpigmentasi multipel (**Gambar 2**), pada regio deltoid dextra et sinistra terdapat efloresensi berupa papul hiperpigmentasi multipel.

Hasil laboratorium darah rutin menunjukkan hemoglobin 12,0 g/dL, leukositosis 23.200/mm³, eritrosit 4.370.000/mm³, trombosit 304.000/mm³. Pemeriksaan urin lengkap menunjukkan darah 1+, eritrosit 0-1, leukosit 2-5, epitel gepeng 10-15, bakteri +. Hasil pemeriksaan laboratorium lainnya dalam



Gambar 1. Moon face



Gambar 2. Pada regio torakalis posterior terdapat efloresensi papul hiperpigmentasi multipel batas normal.

DISKUSI

Pasien perempuan 25 tahun dengan LES telah mendapat terapi kortikosteroid sistemik selama 17 bulan berobat ke poliklinik kulit dan kelamin dengan efek samping berupa akne steroid di regio torakalis anterior et posterior dan ekstremitas superior dekstra et sinistra, sindrom *Cushing* (*moon face*, peningkatan berat badan, dan nyeri kepala) dan leukositosis. Keluhan ini diduga efek samping

terapi kortikosteroid sistemik jangka panjang. Pasien masih dalam pengobatan LES dengan MP 16 mg/12 jam PO yang diturunkan 4 mg setiap minggunya.

Penatalaksanaan bidang dermatologi terhadap akne steroid berupa terapi topikal krim desoksimeseton 10 gram + asam salisilat 3% + lanolin 10% + gentamisin krim 10 gram + vaselin album 10 gram. Setelah mendapat terapi topikal dan pengurangan dosis MP sistemik, mulai terjadi perbaikan.

Perlu pemantauan efek samping terapi secara rutin, pemeriksaan berat badan, tekanan darah, pemeriksaan darah rutin, elektrolit, gula darah puasa, kadar kolesterol dan trigliserida, fungsi ginjal, fungsi hati, fungsi penglihatan densitas tulang, dan fungsi gonad.² Pada pasien perlu dijelaskan perjalanan penyakit dan kompleksitasnya, sehingga dapat mengurangi atau mencegah kekambuhan antara lain melindungi kulit dari paparan sinar matahari dengan menggunakan tabir surya, payung, atau topi. Pengaturan diet agar tidak kelebihan berat badan, osteoporosis, atau dislipidemia.¹ Pasien dianjurkan diet rendah kalori, rendah lemak, rendah garam, tinggi protein, tinggi kalium dan tinggi kalsium, menghindari konsumsi alkohol, kopi dan rokok, serta memperbanyak olahraga dan aktivitas fisik.^{2,3}

SIMPULAN

Telah dilaporkan satu kasus efek samping penggunaan kortikosteroid sistemik jangka panjang pada pasien LES perempuan 25 tahun, berupa akne steroid pada regio torakalis anterior et posterior dan ekstremitas superior dekstra et sinistra, sindrom *Cushing* (*moon face*, kenaikan berat badan, dan nyeri kepala) dan leukositosis. Diagnosis didasarkan atas anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium. Setelah satu bulan pengobatan dan pengurangan dosis kortikosteroid sistemik, terdapat perbaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Diagnosis dan pengelolaan lupus eritematosus sistemik. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2011.
2. Djuanda A, Effendi EH. Kortikosteroid sistemik. In: Menaldi SLSW, Bramono K, Indriatmi W, eds. Ilmu penyakit kulit dan kelamin. 7th ed. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2015. p.408-10.
3. Werth VP. Systemic glucocorticoids. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc; 2012. p. 2714-20.
4. Gupta P, Bhatia V. Corticosteroid physiology and principles of therapy. IJP. 2008;75:1039-43.
5. Faiman B, Bilotti E, Mangan PA, Rogers K. Steroid-associated side effects in patients with multiple myeloma: Consensus statements of the IMF nurse leadership board. CJON. 2008;12(3): 53-63.