

Aspek Farmakologi dan Indikasi *Corticosteroid*

Ketut Suardamana,¹ Gerry Setiawan²

¹Departemen/KSM Penyakit Dalam, ²Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Corticosteroid telah umum diaplikasikan dalam berbagai situasi medis, sering digunakan untuk efek antiinflamasi dan immunosupresifnya. Cara pemberian *corticosteroid* dapat melalui banyak rute, seperti topikal, oral, intramuskular, atau intravena. Namun, penggunaan *steroid* yang berkepanjangan dapat mengakibatkan supresi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal dan efek samping lainnya. Dosis dan strategi penggunaan *corticosteroid* diperlukan untuk mendapat manfaat terbaik namun meminimalisir risiko efek samping.

Kata Kunci: Anti-inflamasi, *corticosteroid*, efek immunosupresif, imunologi, *steroid*.

ABSTRACT

Corticosteroids have been widely used in various medical situations and often used for their anti-inflammatory and immunosuppressive effects. Corticosteroids can be given by many routes such as topical, oral, intramuscular, or intravenous. However, prolonged use of steroids can result in hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression and other side effects. Dosage and using strategy are needed to get the best benefits while minimizing the risk of side effects. **Ketut Suardamana, Gerry Setiawan. Pharmacological Aspects and Indications of Corticosteroids.**

Keywords: Anti-inflammatory, corticosteroids, immunosuppressive effect, immunology, steroids.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Corticosteroid merupakan kelas hormon *steroid* yang diproduksi dan disekresi oleh kelenjar adrenal sebagai respons terhadap hormon adrenokortikotropik pituitari (*adrenocorticotropic hormone/ACTH*), dan diatur oleh *hypothalamic corticotropin releasing hormon*. Hormon-hormon ini bertanggungjawab mengatur fungsi sistem endokrin utama, termasuk mengelola stres dan mengendalikan homeostasis. *Corticosteroid* memiliki sifat *glucocorticoid* dan *mineralocorticoid*. *Glucocorticoid* berperan dalam metabolisme karbohidrat, lemak, serta protein, juga memiliki pengaruh immunosupresi, anti-inflamasi, anti-proliferasi, dan efek vasokonstriksi. Sedangkan *mineralocorticoid* berperan mengatur keseimbangan cairan dan elektrolit melalui transpor ion di sel epitel tubulus renalis.¹

Corticosteroid sering digunakan untuk menekan respons sistem imun tubuh yang tidak diinginkan atau tidak tepat. *Corticosteroid* memiliki indikasi mulai dari penyakit infeksi, peradangan, alergi, autoimun, syok, meningkatkan ekskresi air, terapi hipoglikemia patologis, supresi sekresi adrenokortikal yang berlebihan, pencegahan penolakan terhadap organ transplantasi, dan sebagainya.^{1,2} *Corticosteroid* dapat memicu glukoneogenesis, katabolisme protein, dan mobilisasi asam lemak, selain itu juga memengaruhi metabolisme tulang dan kalsium, homeostasis kardiovaskular, fungsi sistem saraf pusat serta berbagai efek endokrin.¹

Steroid mempunyai banyak sediaan, mulai dari sediaan oral hingga sediaan intravena. Untuk meminimalisir efek samping sistemik (oral atau intravena), telah dikembangkan *steroid* sediaan topikal, misalnya untuk kondisi kulit eksim atau psoriasis, inhalasi nasal untuk

gejala alergi, injeksi ke dalam sendi untuk mengurangi nyeri dan inflamasi, dan tetes mata untuk mengurangi kemerahan pada mata. *Corticosteroid* dalam bentuk inhalasi juga diindikasikan untuk pasien asma, dapat digunakan sendiri atau kombinasi dengan bronkodilator. *Corticosteroid* inhalasi dikombinasikan dengan bronkodilator juga memiliki peran dalam pengelolaan PPOK.¹⁻³

Meskipun sangat bermanfaat, efek buruk dapat terjadi apabila dosis terlalu tinggi, durasi pemberian terlalu lama, dan/atau penghentian terapi tidak bertahap.⁴

FISIOLOGI CORTICOSTEROID

Corticosteroid merupakan kelas hormon *steroid* yang diproduksi dan disekresikan oleh kelenjar adrenal sebagai respons terhadap aktivitas hormon adrenokortikotropik hipofisis (*ACTH*), dan diatur oleh *hypothalamic corticotropin*

Alamat Korespondensi email: gerrysetiawanlay@gmail.com



releasing hormon. Hormon-hormon ini bertanggungjawab mengatur fungsi sistem endokrin utama, termasuk mengelola stres dan mengendalikan homeostasis. *Corticosteroid* utama yang diproduksi oleh korteks adrenal adalah *cortisol* (*glucocorticoid*) yang berfungsi dalam mencegah pelepasan mediator inflamasi dan aldosteron (*mineralocorticoid*) yang memengaruhi keseimbangan natrium dan air.⁴

Cortisol (Glucocorticoid)

Produksi *cortisol* endogen oleh kelenjar adrenal dikendalikan oleh aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) dalam pola diurnal dan sirkadian setiap 24 jam. *Corticotropin releasing hormon* (CRH) dilepaskan dari hipotalamus dan bekerja di hipofisis anterior untuk melepaskan ACTH, yang merangsang produksi dan pelepasan *cortisol* dari kelenjar adrenal. Pemberian ACTH eksogen dapat meningkatkan kadar *cortisol* serum dan merupakan terapi lama yang saat ini terbatas kegunaan klinisnya.¹

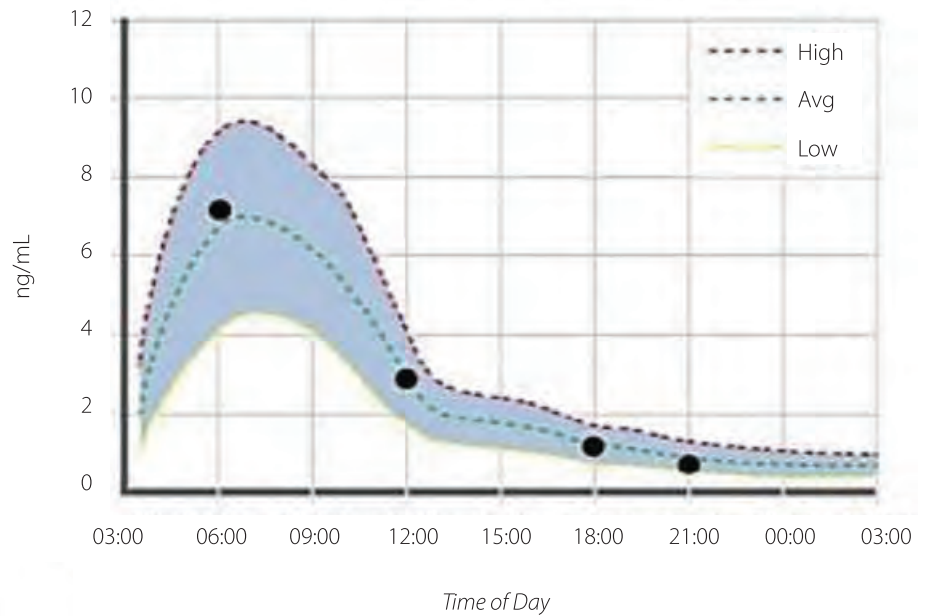
Cortisol plasma terdiri dari 3 bentuk berbeda, yaitu *cortisol* bebas, berikatan dengan protein, dan metabolit *cortisol*. Sekitar 5% *cortisol* yang bersirkulasi tidak terikat dan sekitar 80% *cortisol* yang bersirkulasi terikat pada *cortisol binding globulin* (CBG) atau albumin. Jika terjadi peradangan, afinitas pengikatan *cortisol* akan menurun menyebabkan peningkatan konsentrasi *cortisol* bebas di tempat spesifik untuk meringankan proses inflamasi aktif. Kebanyakan *corticosteroid* sintetik juga ditemukan terikat pada CBG, namun analog *cortisol* ini mengikat secara kurang efisien dibandingkan *cortisol* asli. Metabolit *cortisol* secara biologis tidak aktif dan berikatan lemah dengan protein plasma yang bersirkulasi.⁴

Cortisol merupakan hormon *steroid* yang esensial untuk kehidupan sehari-hari. Hormon ini terlibat dalam beberapa proses fisiologis, yaitu dalam metabolisme, keseimbangan air dan elektrolit, respons imun, pertumbuhan, fungsi kardiovaskular, fungsi *mood* dan kognitif, reproduksi, dan perkembangan. *Cortisol* terutama disintesis di korteks kelenjar adrenal bersama dengan aldosteron dan *dehydroepiandrosterone* (DHEA). *Cortisol*, aldosteron, dan DHEA disintesis oleh enzim steroidogenik yang berbeda di mitokondria, masing-masing pada zona glomerulosa, zona fasikulata, dan zona retikularis korteks adrenal. Namun, semua hormon ini disintesis dari prekursor yang sama, yaitu kolesterol.⁵

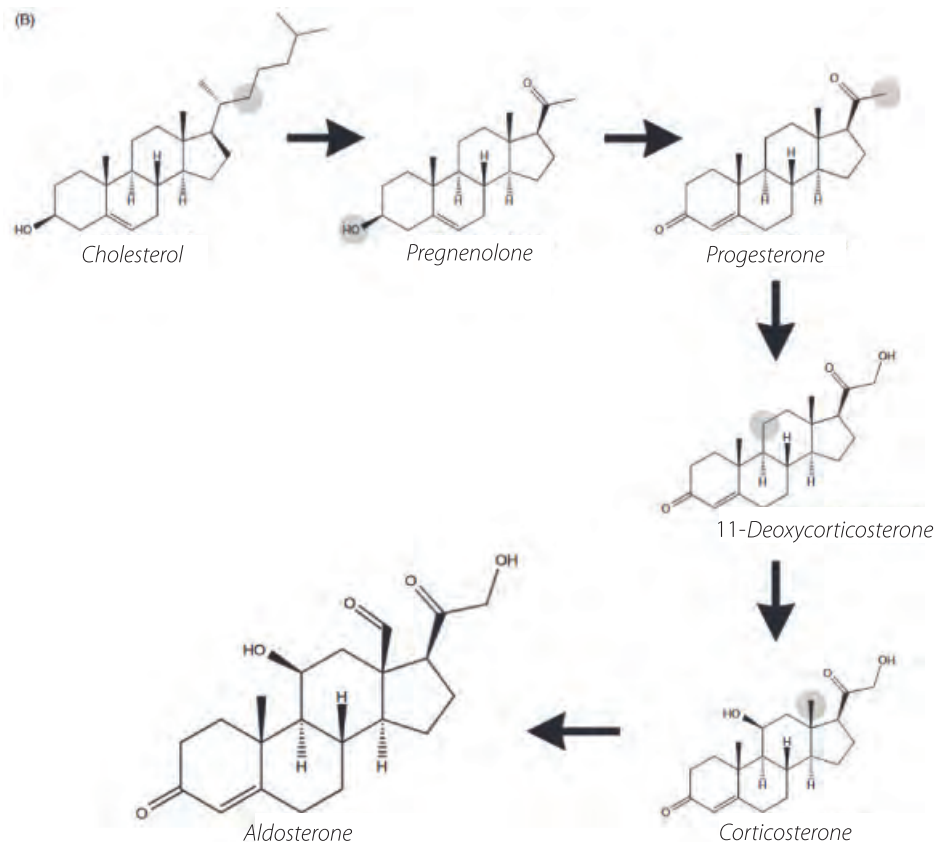
Selain itu, *cortisol* juga diproduksi di ekstra-adrenal, yaitu di timus, pembuluh darah, otak, dan barier epitel. *Cortisol*

yang diproduksi secara lokal diperkirakan dominan memberikan efek lokal dan hanya berkontribusi minimal pada *cortisol* total

DIURNAL CORTISOL - NORMAL



Gambar 1. Irama sirkadian *cortisol*.⁶



Gambar 2. Sintesis aldosteron.⁷



yang bersirkulasi sistemik, memungkinkan spesifisitas spasial efek *steroid* yang tinggi. *Cortisol* lokal ini juga tidak bergantung pada regulasi sirkadian dan stres yang diinduksi dari *cortisol* endogen.⁵

Konsentrasi *cortisol* plasma biasanya tertinggi di pagi hari (10-15 mg/mL pada pukul 06:00-08:00), dan terendah pada malam hari saat tidur (**Gambar 1**). *Cortisol* yang bersirkulasi dapat memberikan umpan balik negatif pada ACTH dan produksi CRH. Fungsi aksis HPA yang normal penting untuk kesehatan dan kesejahteraan umum. Dalam kondisi tidak stres, produksi *cortisol* orang dewasa sekitar 20 mg setiap hari.¹

Mineralocorticoid (Aldosteron)

Aldosteron merupakan hormon *mineralocorticoid* yang diproduksi di zona glomerulosa korteks adrenal, berfungsi mengatur keseimbangan air dan garam dalam tubuh. Fungsi utamanya adalah untuk memengaruhi reabsorpsi natrium dan air serta ekskresi kalium, sekaligus berkontribusi pada keseimbangan asam-basa. Fisiologi aldosteron dimulai saat sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) dipicu oleh tekanan darah rendah atau stimulus natrium serum yang rendah, renin disekresikan dari sel juxtaglomerular ginjal, menyebabkan produksi

angiotensin I dan akhirnya angiotensin II, yang merangsang produksi aldosteron.⁵

Aldosteron bekerja secara *direct* dan *indirect* di nefron distal yang sensitif terhadap aldosteron, termasuk tubulus kontortus distal akhir, tubulus konektivus, dan sistem tubulus kolektivus. Aldosteron dapat meningkatkan reabsorpsi natrium, retensi air, ekskresi kalium, ekskresi asam, ekskresi bikarbonat, dan reabsorpsi klorida, tergantung kondisi fisiologis tertentu. Selain aktivitasnya di ginjal, aldosteron juga dapat bertindak pada reseptor *mineralocorticoid* di jaringan lain, seperti saluran pencernaan, epitel pernapasan, miokardium, dan otot polos pembuluh darah.⁷

Aldosteron disintesis dari prekursor kolesterol. Proses steroidogenik dimulai setelah pengangkutan kolesterol bebas, lalu dilepaskan oleh kolesterol ester hidrolase (*cholesterol ester hydrolase/CEH*), serta dari sintesis *de novo* dan serapan dari lipoprotein yang bersirkulasi ke membran luar mitokondria. Selanjutnya kolesterol ditranslokasi ke membran mitokondria bagian dalam di bawah kendali protein pengatur akut steroidogenik (StAR), yang merupakan langkah pembatas laju awal dalam steroidogenesis. CYP11A1, juga dikenal

sebagai kompleks degradasi rantai kolesterol, yang terletak di membran mitokondria bagian dalam (IMM), memulai steroidogenesis dengan membelah rantai samping kolesterol untuk menghasilkan pregnenolon. Pregnenolon kemudian dimetabolisme oleh 3β-hidroksisteroid dehidrogenase (3βHSD) di retikulum endoplasma (ER) menjadi progesteron, yang pada akhirnya diubah menjadi 11-deoksikortikosteron oleh 21-hidroksilase (CYP21). Sintesis aldosteron, atau CYP11B2, kemudian dilanjutkan dalam mitokondria dengan mengkatalisis reaksi 11β-hidroksilasi, diikuti oleh hidroksilasi karbon 18 dan oksidasi selanjutnya dari gugus karbon 18-hidroksi menjadi aldehida, untuk menghasilkan aldosteron (**Gambar 2**).⁸

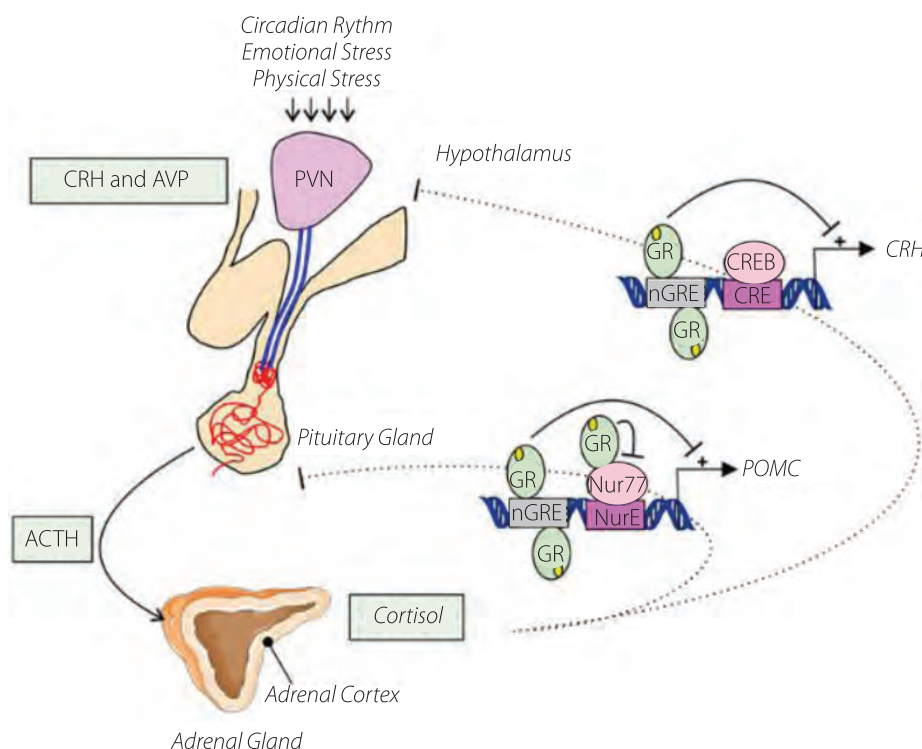
MEKANISME AKSI CORTICOSTEROID

Cortisol (Glucocorticoid)

Pada kondisi basal tanpa stres, *cortisol* dilepaskan dari kelenjar adrenal ke dalam aliran darah dalam ritme sirkadian dan ultradian yang ditandai dengan tingkat tertinggi selama fase aktif, yaitu pada pagi hari. Aktivitas aksis HPA lebih lanjut meningkat pada kondisi fisiologis lainnya (misalnya, aktifnya respons imun) dan stres emosional. Saat aksis HPA distimulasi, CRH dan *arginine vasopressin* (AVP) dilepaskan dari *paraventricular nucleus* (PVN) hipotalamus. Selanjutnya, CRH dan AVP mengikat reseptor masing-masing, yaitu CRH-R1 dan V1B, di hipofisis anterior dan menginduksi pelepasan ACTH dalam sirkulasi. ACTH pada gilirannya akan merangsang kelenjar adrenal untuk mensintesis dan mengeluarkan hormon *cortisol* ke dalam sirkulasi.⁸

Selain efek tersebut, *cortisol* juga mengatur sekresinya sendiri melalui mekanisme umpan balik negatif yang melibatkan aktivasi reseptor *glucocorticoid* dan reseptor *mineralocorticoid* di berbagai daerah otak dan di hipofisis anterior. Umpan balik negatif yang dimediasi *cortisol* sangat penting untuk penghentian respons aksis HPA terhadap stres dan juga penting untuk sekresi *cortisol* yang optimal dalam kondisi basal (tanpa tekanan stres).⁹

Mekanisme pertama melibatkan penghambatan secara cepat aktivitas aksis HPA yang dimediasi *cortisol* melalui penghambatan sekresi CRH melalui PVN dan ACTH dari hipofisis anterior. Mekanisme kedua yaitu dengan melibatkan penghambatan ekspresi CRH yang diinduksi *cortisol* di PVN, serta penekanan transkripsi



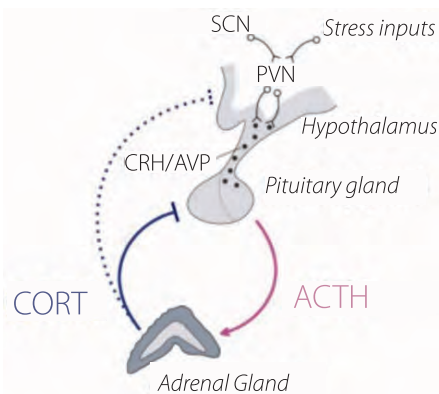
Gambar 3. Aksis hipotalamus-pituitari-adrenal.⁵



prekursor ACTH *pro-opiomelanocortin* (POMC) di sel kortikotrof hipofisis (Gambar 3).⁹

Corticosteroid secara umum memiliki efek anti-inflamasi dan immunosupresif, efek metabolik protein dan karbohidrat, regulasi air dan elektrolit, mekanisme aksi *corticosteroid* dapat berupa genomik dan non-genomik. Mekanisme aksi genomik dimediasi melalui reseptor *glucocorticoid*, yang kemudian menimbulkan efek anti-inflamasi dan immunosupresif. Mekanisme genomik memerlukan waktu untuk berjalannya reaksi.¹⁰

Untuk menghasilkan efek anti-inflamasi, molekul *steroid* harus berdifusi ke dalam membran sel dan berikatan dengan reseptor *glucocorticoid*, yang kemudian menimbulkan perubahan reseptor. Kompleks reseptor-*glucocorticoid* kemudian berpindah ke dalam nukleus sel yang berkaitan dengan gen, gen ini bekerja menghambat (transrepresi) atau menstimulasi (transaktivasi) transkripsi. Hasil transkripsi dapat berupa sintesis asam ribonukleat dan protein. Agen ini kemudian menghambat faktor transkripsi yang mengontrol sintesis mediator pro-inflamasi, di antaranya makrofag, eosinofil, limfosit, sel *mast*, dan sel dendritik. *Corticosteroid* juga menghambat fosfolipase A2 yang berperan dalam produksi berbagai mediator inflamasi. Selain itu, ia juga menghambat gen yang berperan dalam ekspresi *cyclooxygenase 2*, sintesis *nitric oxide*, dan sitokin pro-inflamasi. *Corticosteroid* menstimulasi *lipocortin* dan *annexin A1*, protein yang menurunkan sintesis prostaglandin dan *leukotriene*, juga menghambat aktivitas *cyclooxygenase 2* dan menurunkan migrasi neutrofil ke tempat inflamasi.¹



Gambar 4. Umpan balik negatif yang dimediasi *cortisol*.⁹

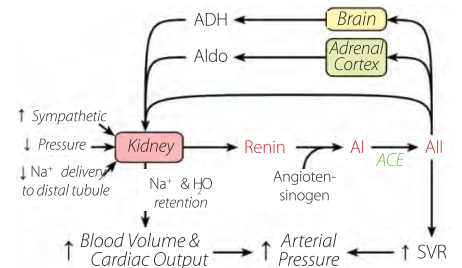
Mineralocorticoid (Aldosteron)

Aldosteron berperan penting dalam menjaga keseimbangan elektrolit dalam tubuh, khususnya natrium dan kalium. Aldosteron bekerja pada ginjal dengan merangsang reabsorpsi natrium dan sekresi kalium, sehingga membantu meningkatkan volume darah dan tekanan darah.¹¹

Mekanisme kerja aldosteron dimulai dengan interaksinya dengan reseptor *mineralocorticoid* (MR) di sel-sel ginjal. Setelah terikat dengan MR, aldosteron memodulasi aktivitas protein-kinase yang memicu peningkatan ekskresi protein kanal natrium (Na+) dan pompa natrium-kalium ATPase (Na+/K+-ATPase) pada membran basolateral sel-sel tubuli ginjal. Protein kanal Na+ dan Na+/K+-ATPase berfungsi sebagai pengangkut natrium yang berfungsi memindahkan natrium dari tubulus ke dalam sel tubulus ginjal, yang kemudian diikuti dengan masuknya air untuk membentuk filtrat urin. Selain itu, aldosteron juga dapat merangsang reabsorpsi ion klorida dan bikarbonat untuk mempertahankan keseimbangan asam-basa dalam tubuh. Hal ini terjadi melalui pengaturan jalur transportasi ion di sel-sel tubulus ginjal. Aldosteron juga dapat memicu produksi enzim-enzim yang terlibat dalam metabolisme glukosa dan lipid.¹²

Produksi aldosteron tergantung beberapa faktor, termasuk kadar elektrolit dalam tubuh. Kadar natrium rendah atau kalium tinggi akan merangsang produksi aldosteron, sedangkan kadar natrium tinggi atau kalium

rendah akan menekan produksi aldosteron. Selain itu, hormon adrenokortikotropik (ACTH) yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis anterior juga dapat merangsang produksi aldosteron. Dalam kondisi abnormal, seperti pada hiperaldosteronisme, produksi aldosteron meningkat berlebihan dan dapat menyebabkan masalah kesehatan, seperti tekanan darah tinggi dan gangguan elektrolit. Kondisi ini dapat diatasi dengan pengurangan produksi aldosteron menggunakan obat-obatan, seperti *spironolactone* atau *eplerenone*, atau melalui prosedur operasi kelenjar adrenal.¹¹⁻¹²



Gambar 5. Mekanisme aldosteron.¹²

JENIS-JENIS CORTICOSTEROID

Beberapa jenis *corticosteroid* seperti *cortisone* dan *prednisone* masing-masing harus diubah menjadi metabolit aktif *cortisol* dan *prednisolone*, sebelum aktif. Sedikit perubahan struktur molekul dapat memunculkan berbagai *glucocorticoid* sintetik dengan potensi beragam, waktu paruh, dan aktivitas *mineralocorticoid*. Beberapa jauh lebih kuat dibandingkan *cortisol*, dan perbedaan aktivitas farmakodinamik dan farmakokinetik menghasilkan karakteristik yang unik. Tabel

Tabel 1. Perbandingan jenis-jenis *corticosteroid*.⁴

	Dosis <i>Glucocorticoid</i> Ekuivalen (mg)	Potensi Relatif Dibanding <i>Hydrocortisone</i>		Waktu Paruh Durasi Aksi (jam)
		Anti-inflamasi	<i>Mineralocorticoid</i>	
<i>Glucocorticoid</i>				
<i>Short acting</i>				
<i>Hydrocortisone*</i>	20	1	1	8-12
<i>Cortisone acetate</i>	25	0,8	0,8	8-12
<i>Intermediate acting</i>				
<i>Prednisone</i>	5	4	0,8	12-36
<i>Prednisolone</i>	5	4	0,8	12-36
<i>Metilprednisolone*</i>	4	5	0,5	12-36
<i>Long acting</i>				
<i>Dexamethasone</i>	0,75	30	0	36-54
<i>Mineralocorticoid</i>				
<i>Fludrocortisone</i>	0	15	150	24-36

*Terdapat sediaan intravena, dosis intravena tidak setara dengan dosis oral



1 menunjukkan *corticosteroid* sediaan oral yang tersedia serta perbandingan potensi dan aktivitas *mineralocorticoidnya*.⁴

ADMINISTRASI

Rute pemberian *corticosteroid* ditentukan berdasarkan beberapa faktor, terutama faktor penyakit yang akan ditangani. Rute pemberian *corticosteroid* dapat melalui parenteral, oral, inhalasi, topikal, rektal, injeksi intramuskular, intraartikular, intralesi, intradermal, dan lain-lain. Faktor-faktor yang perlu diperhatikan sebelum memulai terapi *corticosteroid* antara lain rute administrasi, persiapan, dosis, frekuensi, dan durasi terapi.

topikal lebih diutamakan jika mungkin untuk meminimalisir paparan efek samping sistemik. Pada **Tabel 3** ditunjukkan beberapa jenis *corticosteroid* berikut cara administrasinya.^{1,13}

INDIKASI

Corticosteroid sebagai agen Terapeutik

Corticosteroid merupakan agenterapi penting yang dapat menyelamatkan jiwa saat dibutuhkan efek anti-inflamasi atau immunosupresi. *Corticosteroid* merupakan agen terapeutik yang umumnya digunakan untuk mengobati gangguan alergi dan inflamasi; juga untuk menekan sistem imun tubuh yang tidak diinginkan atau tidak tepat.² Berdasarkan *systematic review* oleh Liyanage,

kasus tersebut.¹⁴

Glucocorticoid bersifat anti-inflamasi dan immunosupresif kuat, sehingga masih menjadi terapi utama lupus eritematosus sistemik (*systemic lupus erythematosus/SLE*). *Glucocorticoid* secara luas telah digunakan untuk pengelolaan SLE dan telah secara bermakna memperbaiki prognosis. *Glucocorticoid* dapat digunakan untuk mengobati hampir setiap manifestasi SLE; dosis dan durasi terapi *glucocorticoid* merupakan faktor pertimbangan penting. Untuk gejala sistemik SLE, seperti demam, kelelahan, penurunan berat badan dan

Tabel 2. Jenis *corticosteroid* dan rute administrasinya.¹³

Agan Obat	Sediaan
Glucocorticoid Kerja Pendek-Sedang	-
<i>Hydrocortisone (cortisol)</i>	Oral, parenteral, topikal
<i>Cortisone</i>	Oral
<i>Prednisone</i>	Oral
<i>Prednisolone</i>	Oral, parenteral
<i>Methylprednisolone</i>	Oral, parenteral
<i>Meprednisone</i>	Oral, parenteral
Glucocorticoid Kerja Sedang	-
<i>Triamcinolone</i>	Oral, parenteral, topikal
<i>Paramethasone</i>	Oral, parenteral
<i>Fluprednisolone</i>	Oral
Glucocorticoid Kerja Panjang	-
<i>Betamethasone</i>	Oral, parenteral, topikal
<i>Dexamethasone</i>	Oral, parenteral, topikal
Mineralokortikoid	-
<i>Fludrocortisone</i>	Oral
<i>Desoxycorticosterone acetate</i>	Parenteral, <i>pellets</i>

Tabel 3. Beberapa rekomendasi dosis penggunaan *steroid*.¹⁴

Artikel	Jenis Penyakit	Rekomendasi
Dasgupta, et al. 2010	<i>Giant cell arteritis (GCA)</i> atau <i>temporal arteritis</i>	Lanjutkan <i>prednisolone</i> 40–60 mg (tidak <0,75 mg/kgBB) untuk 4 minggu, lalu kurangi dosis 10 mg tiap 2 minggu sampai 20 mg, lalu kurangi dosis 2,5 mg tiap 2-4 minggu sampai 10 mg, lalu kurangi dosis 1 mg tiap 1-2 bulan
Robinson, 2014	Toksitas terkait imunitas	Mulai <i>corticosteroid</i> dan <i>taper</i> dalam 3–6 minggu Mengurangi dosis <i>prednisolone</i> 10 mg tiap 3 hari sampai 10 mg/hari, lalu kurangi 5 mg tiap 5 hari, kemudian hentikan
Furst & Saag, 2018	<i>Rheumatoid</i>	Dosis awal <i>prednisone</i> di atas 40 mg/hari, kurangi 5–10 mg/hari tiap 1–2 minggu Jika dosis <i>prednisone</i> 20–40 mg/hari, kurangi 5 mg/hari tiap 1–2 minggu Jika dosis <i>prednisone</i> 10-20 mg/hari, kurangi 2,5 mg/hari tiap 2–3 minggu Jika dosis <i>prednisone</i> 5–10 mg/hari, kurangi 1 mg/hari tiap 2–4 minggu

Pada keadaan gawat darurat, lebih sering dilakukan administrasi *corticosteroid* secara parenteral, karena pasien sering tidak dapat menerima pemberian oral. Administrasi secara oral lebih umum pada pasien kronis. Terapi

et al, meskipun bukan pilihan utama pada pengobatan kasus anafilaksis, *corticosteroid* dapat menurunkan angka kejadian kunjungan berulang dan tidak ditemukan bukti yang menentang penggunaan *corticosteroid* pada

limfadenopati, *glucocorticoid* dosis sedang sering cukup efektif ditambah dengan pemberian *hydroxychloroquine*. Manifestasi mukokutan yang parah umumnya memerlukan *glucocorticoid* dosis sedang



hingga tinggi. Manifestasi yang lebih parah seperti leukopenia, trombositopenia, anemia hemolitik yang dimediasi antibodi, atau anemia aplastik biasanya diobati dengan *glucocorticoid* dosis tinggi atau terapi *glucocorticoid* dosis *pulse* dan obat immunosupresan lain.²

Corticosteroid lain digunakan pada penyakit seperti meningitis bakteri, *dexamethasone* 10 mg intravena setiap 6 jam diberikan 15-20 menit sebelum pemberian terapi antimikroba dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas.¹⁵ *Corticosteroid* parenteral dosis tinggi mungkin diperlukan dalam keadaan darurat neurologis. Penggunaan *Corticosteroid* merupakan standar perawatan pada kondisi sakit kritis, seperti relaps dari krisis penyakit neurologis. *Methylprednisolone* intravena sering digunakan untuk mengobati penyakit neurologis mayor. Pada kasus darurat, biasanya diberikan 500-2.000 mg *methylprednisolone* atau *dexamethasone* 10-200 mg intravena setiap hari selama 3-5 hari. Jika respons yang memadai tercapai, *steroid* dapat diturunkan dengan cepat atau dilanjutkan selama lebih dari 1-3 minggu. **Tabel 3** membahas penggunaan *steroid* pada penyakit tertentu.⁴

Pasien osteoarthritis dapat diberi injeksi *corticosteroid* sebagai terapi lini kedua setelah opsi terapi oral tidak mampu menangani keluhan nyeri. Nyeri membaik sangat cepat, tetapi durasi singkat, sehingga nyeri muncul kembali. Injeksi pada sendi harus dibatasi menjadi 3-4 kali per sendi karena potensi kerusakan kartilago. *Corticosteroid* yang biasa digunakan untuk osteoarthritis adalah *methylprednisolone* dan *triamcinolone*. Pada pasien yang memiliki kontraindikasi terhadap *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) serta *colchicine*, *corticosteroid* dapat menangani serangan *gout*.¹⁶

Corticosteroid inhalasi (ICS atau *inhaled corticosteroid*) berperan penting dalam manajemen asma kronis, agen ini paling efektif mengontrol asma melalui mekanisme anti-inflamasi di saluran napas. ICS merupakan terapi utama yang disarankan untuk asma pada tingkat keparahan apapun dan usia pasien berapapun. Efek samping ICS tergantung dosis, sehingga penting untuk menemukan dosis efektif terendah yang dapat mengontrol penyakit.¹⁷ Pada manajemen eksaserbasi asma

akut, *corticosteroid* sistemik diberikan dengan dosis 0,5-2 mg/kgBB/hari dan durasi terapi tidak lebih dari 10 hari.¹

Penyakit paru obstruktif kronik/PPOK adalah penyakit paru inflamasi ireversibel yang ditandai dengan inflamasi dan destruksi jalan napas. Obat anti-inflamasi merupakan terapi utama untuk menghilangkan gejala PPOK. Salah satu jenis *corticosteroid* sintetik, *dexamethasone*, telah banyak digunakan untuk pengobatan asma dan PPOK.¹⁸ Untuk pasien PPOK, penggunaan *corticosteroid* inhalasi dikombinasikan dengan bronkodilator memiliki peran cukup baik.

Terapi *corticosteroid* inhalasi (ICS) memiliki peran terbatas dalam manajemen PPOK. Pada pasien dengan $FEV_1 < 0,5$ dan sering mengalami eksaserbasi dengan terapi bronkodilator *long-acting*, ICS dapat diberikan dikombinasikan dengan bronkodilator *long-acting*. Namun, perlu diperhatikan bahwa pada pasien PPOK yang menerima ICS, tercatat peningkatan risiko infeksi saluran napas (pneumonia). *Corticosteroid* sistemik dapat diberikan pada PPOK eksaserbasi akut, dengan dosis 40 mg *prednisone* atau ekuivalennya per hari (0,5-1 mg/kgBB/hari) selama 5 hari.³ Dosis tinggi *corticosteroid* inhalasi atau sistemik diperlukan untuk kontrol gejala, tetapi pada kasus jarang, gagal untuk mengontrol gejala. Penelitian menunjukkan bahwa pro-inflamasi sitokin dan mediator lain berkontribusi terhadap perkembangan resistensi *corticosteroid*.¹⁸

Untuk kasus rinitis alergi, Juel-Berg, *et al*, menyatakan bahwa penggunaan *corticosteroid* intranasal lebih superior dibandingkan penggunaan antihistamin oral. *Corticosteroid* intranasal unggul dalam mengurangi gejala obstruksi nasal, *rhinorrhea*, gatal pada hidung, bersin, dan meningkatkan kualitas hidup.¹⁹

Corticosteroid juga digunakan pada kasus *duchenne muscular dystrophy* (DMD), penyakit peradangan yang menyebabkan kerusakan serat otot selama kontraksi. Satu-satunya pengobatan farmakologis untuk DMD adalah *corticosteroid* yang berguna untuk menekan peradangan otot. *Corticosteroid* telah terbukti meningkatkan kekuatan dan fungsi otot secara klinis tanpa efek samping signifikan.²⁰ Uji coba *non-randomized prednisone* atau *deflazacort* selama 2 tahun menunjukkan efek signifikan

yang menguntungkan pada ambulasi, fungsi jantung, penundaan *onset* skoliosis dan disfungsi pernapasan, serta perbaikan umum kualitas hidup pasien.²¹ Toleransi jangka panjang merupakan kelemahan terapi *corticosteroid*.²²

Guillain-Barré syndrome (GBS) merupakan kelumpuhan akut yang biasanya disebabkan oleh peradangan saraf perifer dan radiks saraf. Gejalanya berupa kesemutan dan mati rasa anggota badan serta kelemahan, secara cepat progresif mengalami kehilangan kemampuan berjalan bahkan bernapas. Penyebabnya sampai saat ini dipercaya akibat reaksi autoimun yang sering dipicu oleh infeksi, "salah mengenali" saraf sebagai antigen. *Corticosteroid* diharapkan dapat mengurangi peradangan dan selanjutnya mengurangi kerusakan saraf pada neuropati inflamasi. *Corticosteroid* sudah digunakan pada kasus individu GBS sejak awal 1950-an. Berdasarkan *review* Hughes, *et al*, pengobatan GBS dengan *corticosteroid* hanya jika kombinasinya dengan IVIg lebih menguntungkan.²³

Corticosteroid juga diberikan pada penyakit inflamasi saluran cerna, seperti kolitis ulseratif dan penyakit Crohn, biasanya dalam bentuk supositoria. Penggunaan *corticosteroid* pada kondisi akut, seperti relaps sklerosis multipel lebih disarankan dosis tinggi dengan durasi singkat, sedangkan pada kondisi kronis seperti pada artritis reumatoid, lebih disarankan dosis rendah sebagai rumatan.¹

Steroid juga digunakan untuk terapi *coronavirus disease* 2019 (COVID-19). Sebuah *systematic review* dan meta-analisis 6 uji klinis randomisasi terkontrol dengan jumlah 7.707 pasien COVID-19 dari berbagai negara, menemukan bahwa penggunaan *steroid* berkaitan dengan penurunan mortalitas, dibandingkan dengan penggunaan plasebo atau perawatan biasa. Dampak tersebut terutama pada pasien yang memerlukan oksigen atau ventilasi mekanik. *Odds ratio dexamethasone* lebih baik daripada *hydrocortisone*, meskipun tidak berbeda secara statistik.²⁴ Uji RECOVERY menemukan bahwa *dexamethasone* dapat digunakan untuk manajemen pasien COVID-19 kritis.^{24,25} Terapi *steroid* dapat diberikan dalam rentang median 10 hari setelah munculnya gejala pertama. Pasien yang sudah >8 hari sejak munculnya gejala akan memasuki fase inflamasi penyakit dan akan mendapat dampak positif jika terapi



anti-inflamasi diberikan pada saat yang tepat tersebut.²⁶⁻²⁸

Corticosteroid untuk Pasien Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI)

Disfungsi aksis HPA dapat terjadi di *intensive care unit* (ICU), terutama pada pasien dengan kondisi terberat, seperti syok septik. Istilah insufisiensi adrenal relatif digunakan untuk deskripsi kondisi korteks adrenal menjadi aktif

maksimal untuk memproduksi *cortisol*, namun tetap tidak cukup besar untuk menghadapi stres yang terjadi. Kondisi kegagalan adrenal relatif ini dapat didiagnosis dengan stimulasi ACTH dan terjadi respons peningkatan *cortisol* basal sebesar $<9 \mu\text{g/dL}$ dengan pemberian $250 \mu\text{g}$ ACTH. Studi tersebut memiliki hipotesis bahwa kondisi insufisiensi adrenal relatif tersebut mungkin mendapat manfaat dari pemberian *glucocorticoid* dosis "stress", yaitu *hydrocortisone* 200 mg per hari. Dosis ini

setara dengan 6–10 kali lipat produksi *cortisol*, yang dipercaya dapat menciptakan kondisi hiperkortisolisme pada pasien kritis.²⁹

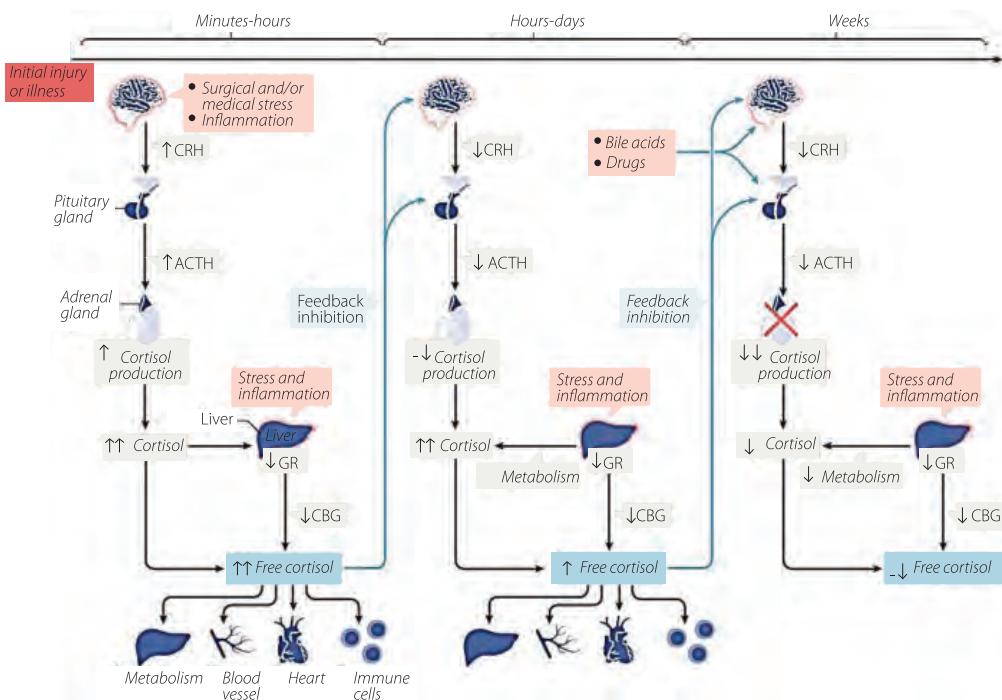
Jika insufisiensi adrenal benar merefleksikan korteks adrenal teraktivasi maksimal, tentunya dapat ditemukan konsentrasi ACTH plasma yang sangat tinggi. Namun, kenyataannya pada pasien kritis termasuk pasien syok septik tingkat ACTH plasma ditemukan rendah. Pada tahun 2008, istilah insufisiensi adrenal relatif digantikan dengan sebutan *critical illness-related corticosteroid insufficiency* (CIRCI). Salah satu alasan utamanya adalah gangguan fungsi aksis HPA pada pasien kritis dapat terjadi pada tingkat aksis HPA manapun, termasuk hipotalamus, pituitari, sampai korteks adrenal.²⁹

Beberapa peneliti berpendapat bahwa kondisi tersebut merupakan alasan tepat pemberian *corticosteroid* dosis "stress" yang tinggi. Namun, di sisi lain terdapat pendapat bahwa pemberian *hydrocortisone* dosis tinggi dapat memperburuk kondisi supresi ekspresi reseptor *glucocorticoid*.³⁰ Hal ini diperkuat dengan temuan hasil sampel biopsi pasien ICU yang menunjukkan terjadinya mekanisme supresi tersebut pada ekspresi reseptor *glucocorticoid* di hati.²⁹

Beberapa penelitian melakukan uji coba tambahan $50 \mu\text{g}$ *fludrocortisone* pada pemberian harian 200 mg *hydrocortisone* intravena. Penelitian tersebut membuktikan penurunan mortalitas pada kelompok intervensi.³¹ Namun, penelitian lain dengan sampel lebih besar menunjukkan hasil tidak ada perbedaan angka mortalitas yang bermakna.²⁹

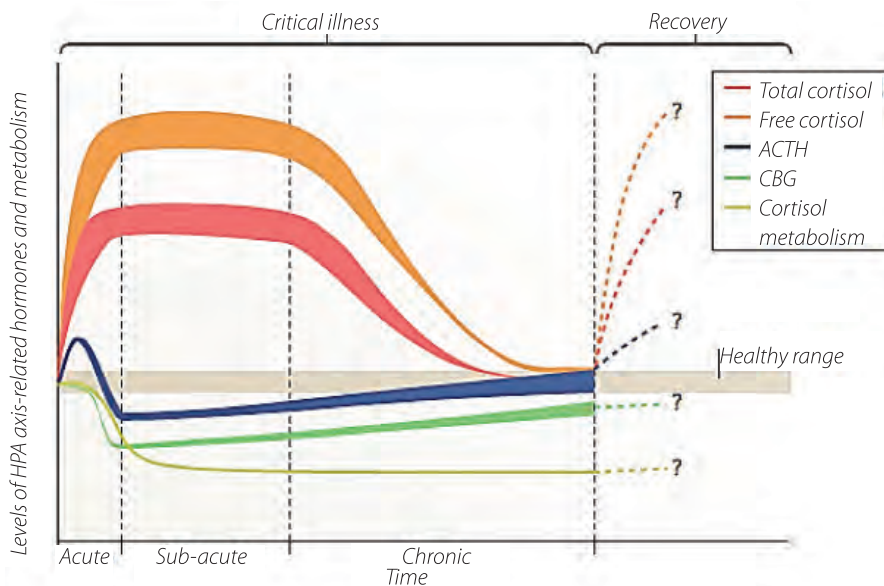
Pada **Gambar 6** ditunjukkan mekanisme perubahan pada aksis hipotalamus-pituitari-adrenal. Proses ini terbagi tiga fase, yaitu akut, subakut, dan kronis. Pada fase akut (terjadi dalam kurun waktu menit hingga jam setelah paparan), terjadi peningkatan *cortisol* di sentral yang dipicu hormon ACTH serta di perifer dengan menurunnya pengikatan *cortisol* pada *cortisol binding protein*, sehingga kadar *cortisol* bebas meningkat.²⁹

Pada fase subakut (terjadi dalam kurun waktu jam hingga hari setelah pajanan) terjadi supresi produksi *cortisol* karena adanya umpan balik kadar *cortisol* total yang meningkat



Gambar 6. Kerangka konsep fungsi dan disfungsi adrenokortikal pada seseorang yang dalam keadaan kritis.²⁹

*CBG: *cortisol-binding globulin*; CRH: *corticotropin-releasing hormon*.



Gambar 7. Perubahan konsentrasi plasma terkait waktu pada seseorang yang sakit kritis.³²



di perifer. Pada fase kronis saat masa kritis dalam kurun waktu minggu, terjadi supresi aksis HPA terus-menerus akibat peningkatan *cortisol* bebas yang terus-menerus disertai peningkatan asam empedu dan pemberian obat-obatan yang berakhir pada terjadinya hipoadrenalisme sentral.²⁹

Menurut meta-analisis Zhu, *et al*, pemberian *corticosteroid* tidak berbeda signifikan dengan plasebo dalam mencegah kematian pasien kritis. Namun, *corticosteroid* dibandingkan plasebo dinilai mampu mengurangi lama rawat inap pasien di ICU.³¹ *Systematic review* dan meta-analisis mendapatkan bahwa pada kondisi sepsis, manfaat *corticosteroid* terhadap angka kematian dan masa rawat inap sangat kecil.³²

Namun, terdapat studi yang menyatakan bahwa *hydrocortisone* bersama kombinasi adjuvan *ascorbic acid* dan *thiamine* potensial dalam tata laksana sepsis dan memerlukan studi-studi lanjutan.³³ Studi retrospektif Marik, *et al*, pada 47 pasien sepsis, *hydrocortisone* bersama vitamin C serta *thiamine* berhasil mengurangi angka kematian, kegagalan organ, serta durasi penggunaan *vasopressor*.³⁴

Corticosteroid Sebagai Replacement Therapy

Untuk mendapatkan pengaruh *mineralocorticoid*, *corticosteroid* diberikan sebagai terapi pengganti pada krisis adrenal akut dan penyakit Addison, yaitu kerusakan glandula adrenal akibat proses autoimun atau infeksi. Terapi penggantian hormon yang adekuat bertujuan untuk menekan risiko krisis adrenal yang dapat fatal.²⁸

Hydrocortisone adalah agen pilihan untuk terapi pengganti fisiologis. Strategi dosis

untuk meniru produksi *cortisol* normal adalah 20 mg setiap pagi dan 10 mg pada pukul 4 sore. Pada kondisi stres, mungkin diperlukan dosis hingga 300 mg setiap hari untuk mencegah tanda dan gejala insufisiensi adrenal, termasuk hipoglikemia, hipotensi, dan kolaps kardiovaskular.³⁹ Titrasi dosis dan optimalisasi terapi kronis mungkin diperlukan untuk mencegah efek samping. *Fludrocortisone* merupakan bentuk sintesis aldosteron yang dapat ditambahkan untuk meningkatkan kontrol penyakit insufisiensi adrenal, umumnya dengan dosis 0,1 mg setiap hari.¹

Corticosteroid sebagai Profilaksis

Pada umumnya, *dexamethasone* diberikan sebelum transfusi. Namun, penggunaan ini hanya berdasarkan pengalaman dibandingkan riset. Berdasarkan meta-analisis dan *systematic review* Yu, *et al*, dinyatakan bahwa *dexamethasone* tidak berbeda bermakna dalam mencegah reaksi transfusi dibandingkan tanpa premedikasi apapun.⁴⁰

Corticosteroid diberikan untuk pasien transplantasi organ untuk mencegah penolakan tubuh pasien terhadap organ baru. Efektivitas *corticosteroid* sebagai imunosupresan pada transplantasi diduga melalui kemampuan menghambat sintesis interleukin (IL) pada makrofag dan monosit.⁴¹ Jenis *corticosteroid* yang umum digunakan adalah *prednisolone*, *prednisone*, dan *methylprednisolone*. Waktu paruh agen-agen ini adalah 24 jam, sehingga cukup diberikan satu kali sehari.⁴²

Corticosteroid biasanya diberikan secara intravena dalam dosis tinggi saat operasi.

Dosis *corticosteroid* beragam. Dosis *methylprednisolone* umumnya 250–1.000 mg kemudian diturunkan bertahap setelah 3–10 hari pemberian. Apabila agen imunosupresan lain turut digunakan, dosis lebih rendah, atau bahkan terapi ruman tanpa *steroid*.^{19,43,44}

Corticosteroid untuk Pematangan Paru Janin

Sebuah *systematic review* oleh Robert, *et al*, menyatakan bahwa pemberian *corticosteroid* antenatal bermanfaat mengurangi kejadian kematian perinatal, kematian neonatal, *respiratory distress syndrome* (RDS), dan perdarahan intraventrikel pada bayi prematur. *Corticosteroid* berpengaruh signifikan pada usia kehamilan 26–34 minggu. Pemberian pada usia kehamilan 35–36 minggu sebenarnya masih bermanfaat, namun perlu dipertimbangkan keuntungan dan kerugiannya. Jenis *corticosteroid* dalam *systematic review* tersebut terdiri dari *dexamethasone* atau *betamethasone*. Penggunaan *corticosteroid* antenatal juga dihubungkan dengan turunnya insiden *necrotizing enterocolitis* dan infeksi sistemik neonatus pada 48 jam pertama kehidupan.⁴⁵

KONTRAINDIKASI

Kontraindikasi penggunaan *corticosteroid* terdiri dari kontraindikasi absolut dan relatif. Kontraindikasi absolut antara lain adalah hipersensitivitas terhadap komponen apapun dari formulasinya, pemberian bersamaan dengan vaksin hidup atau vaksin hidup yang dilemahkan (dosis *corticosteroid* imunosupresif). Penderita infeksi jamur sistemik, osteoporosis, hiperglikemia tidak terkontrol, diabetes melitus, glaukoma, infeksi sendi, hipertensi tidak terkontrol, keratitis herpes simpleks, dan varisela tidak

Tabel 4. Beberapa penelitian pengaruh *glucocorticoid* pada kondisi kritis.

Principal Investigator, Tahun, Akronim Penelitian	Jumlah Partisipan	Dosis Obat, Posologi, dan Durasi Tata Laksana	Hasil
Annane, 2002 ³⁵	299 pasien syok septik dengan ventilasi mekanis	<i>Hydrocortisone</i> 50 mg IV bolus setiap 6 jam + <i>fludrocortisone</i> 50 µg oral setiap 24 jam selama 7 hari; tanpa <i>tapering</i>	Angka mortalitas 28 hari lebih rendah pada kelompok <i>glucocorticoid</i>
Sprung, 2008, CORTICUS ³⁶	499 pasien mayoritas syok septik	<i>Hydrocortisone</i> 50 mg IV bolus setiap 6 jam selama 5 hari; <i>tapering</i> selama 6 hari	Angka mortalitas 28 hari tidak berbeda
Annane, 2018, APROCCHSS ³⁷	1.241 pasien <i>probable</i> atau terbukti syok septik	<i>Hydrocortisone</i> 50 mg IV bolus setiap 6 jam + <i>fludrocortisone</i> 50 µg oral setiap 24 jam selama 7 hari; tanpa <i>tapering</i>	Angka mortalitas 90 hari lebih rendah pada kelompok <i>glucocorticoid</i>
Venkatesh, 2018, ADRENAL ³⁸	3.658 pasien syok septik dengan ventilasi mekanis	<i>Hydrocortisone</i> 200 mg IV, infus kontinu selama 7 hari atau lebih cepat jika keluar dari ICU lebih cepat; tanpa <i>tapering</i>	Angka mortalitas 90 hari tidak berbeda



diperkenankan menggunakan *corticosteroid*. Kontraindikasi relatif antara lain tukak lambung, gagal jantung kongestif, dan infeksi virus atau bakteri yang resisten antimikroba.¹

EFEK SAMPING

Efek samping *corticosteroid* terkait rata-rata dosis dan durasi penggunaan. Efek samping merusak mineralisasi matriks tulang menyebabkan osteoporosis, patah tulang, dan osteonekrosis. *Corticosteroid* dapat meningkatkan aktivitas osteoklas, menghambat penyerapan kalsium di usus. *Corticosteroid* juga dapat menekan adrenal jika paparan aksis HPA terhadap *corticosteroid* eksogen menyebabkan produksi *cortisol* tidak memadai.¹ *Corticosteroid* inhalasi dan bahkan topikal dapat menyebabkan supresi adrenal. Penekanan adrenal sering terjadi setelah penghentian pengobatan *corticosteroid* tiba-tiba. Oleh karena itu, pengurangan dosis bertahap sering menjadi bagian dari protokol pengobatan *corticosteroid*.⁵ Sindrom Cushing dapat terjadi, berupa penambahan berat badan dan redistribusi adipositas (*buffalo hump*, *moon face*, dan obesitas trunkal).⁹

Pada kondisi trauma, infeksi, dan alergi, yang ditandai dengan gejala peradangan, *corticosteroid* berperan menghambat terbentuknya cairan peradangan dan edema setempat. Namun, juga dapat menyebabkan *masking effect*; karena gejala peradangan dihambat, seolah-olah penyakit sudah sembuh. Keadaan ini sesungguhnya berbahaya pada kondisi penyakit parah, misalnya penggunaan *prednisone* pada pasien asma yang juga menderita infeksi. Efek bronkodilatasi *prednisone* menyebabkan pasien asma lega bernapas, tetapi juga menyembunyikan gejala inflamasi yang disebabkan oleh penyakit infeksi.³²

Corticosteroid juga penyebab paling umum diabetes melitus diinduksi obat dengan cara meningkatkan resistensi insulin; juga memiliki efek samping miopati yang berhubungan dengan kelemahan dan atrofi otot proksimal. Selain itu, *corticosteroid* juga dapat memicu glaukoma dan katarak, gangguan psikiatri berupa psikosis, agitasi, insomnia, iritabilitas, hipomania, kecemasan, dan suasana hati yang labil. Pengaruh immunosupresif *corticosteroid* dapat menyebabkan pasien menjadi rentan terhadap infeksi jamur dan virus yang invasif. Efek samping metabolik dan kardiovaskular *corticosteroid* berupa hipertensi, hiperglikemia, obesitas, fibrilasi dan flutter atrium onset baru, gagal jantung, dan penyakit jantung iskemik juga perlu diperhatikan. Efek samping gastrointestinal di antaranya adalah gastritis, tukak lambung, distensi abdomen, dan dispepsia. *Corticosteroid* juga dapat menyebabkan atrofi kulit, *striae*, dan purpura. Terapi *corticosteroid* oral pada anak juga berkaitan dengan keterlambatan pertumbuhan dan pubertas.⁸ Penggunaan *corticosteroid* jangka panjang dan dosis terapi tinggi (supresif) akan mengakibatkan supresi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal hingga 9-12 bulan setelah penghentian terapi.⁴⁶

Apabila terapi *steroid* kurang dari satu minggu, pengobatan dapat dihentikan tanpa perlu penurunan dosis bertahap. Jika terapi selama satu hingga tiga minggu, diperlukan penurunan dosis bertahap dan disesuaikan dengan kondisi klinis. Terapi *steroid* lebih dari tiga minggu harus segera diturunkan, dosis *steroid* diturunkan perlahan sesuai hasil evaluasi fungsi adrenal.⁹ Tujuan titrasi adalah mencegah berulangnya penyakit dan gejala defisiensi *cortisol* karena penekanan HPA persisten dengan penurunan 5% hingga 10% setiap satu hingga empat minggu sambil mengakomodasi kenyamanan dan

respons individu. Dosis *steroid* perlahan-lahan diturunkan ke dosis fisiologis selama sekitar 1 sampai 2 bulan atau lebih dan kemudian dihentikan setelah penilaian fungsi adrenal.⁴⁷

PEMANTAUAN

Pengawasan dengan melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik menyeluruh sebelum memulai terapi *corticosteroid*. Hal ini untuk evaluasi faktor risiko atau kondisi komorbiditas yang berpotensi memburuk akibat terapi *corticosteroid*. Beberapa faktor risiko dan komorbiditas yang penting diperhatikan antara lain diabetes melitus, hipertensi, gagal jantung kongestif, hiperlipidemia, gangguan psikiatri, dan osteoporosis. Dosis efektif terendah dalam durasi tersingkat diharapkan dapat meminimalisir risiko efek samping, bila mungkin dosis sekali sehari tiap pagi atau dosis *alternate day*.¹¹

Pemeriksaan tinggi badan, berat badan, tekanan darah, *bone mineral density* (BMD), pemeriksaan oftalmologi, gula darah, dan lipid penting dilakukan. Pemeriksaan status pubertas dan nutrisi penting pada anak-anak dan dewasa muda karena risiko supresi pertumbuhan.¹ Pemeriksaan sebelum terapi dimulai kemudian diulang tiap 2 hingga 3 tahun sekali, jika hasil pemeriksaan tahun pertama stabil. Jika menunjukkan penurunan BMD, pertimbangkan terapi farmakologis menggunakan rekomendasi *World Health Organization's Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX).⁴⁸ Pemeriksaan BMD pada anak-anak dilakukan secara serial, diperlukan rujukan ke spesialis kesehatan tulang anak jika terdapat bukti kerapuhan atau penurunan skor BMD. Tindakan preventif berupa menghindari rokok, mengurangi konsumsi alkohol, latihan mengangkat beban teratur, konsumsi kalsium dan vitamin D dapat mengurangi risiko efek samping.¹¹

Tabel 5. Contoh efek samping *corticosteroid* berdasarkan sistem organ.⁴⁷

Sistem Organ	Efek Samping
Kardiovaskular	Retensi cairan, hipertensi
Endokrin	Hiperglikemia, resistensi insulin
Saraf	<i>Mood swings</i> , gangguan tidur, psikosis
Kulit	<i>Striae</i> merah, purpura, penipisan kulit
Mata	Katarak, glaukoma
Saluran Cerna	Ulserasi gaster, ulserasi esofagus, mual, nyeri perut
Otot dan Tulang	Kenaikan berat badan, distribusi jaringan lemak, berkurangnya tinggi pada anak
Imun	Imunosupresi, peningkatan risiko infeksi

SIMPULAN

Corticosteroid sangat sering digunakan dalam praktik. Dengan indikasi, rute pemberian, dan dosis beragam *corticosteroid* sangat bermanfaat apabila digunakan secara tepat guna, namun juga memiliki banyak efek samping terutama jika digunakan jangka panjang. Penggunaan *corticosteroid* juga memperhatikan kontraindikasi absolut dan relatif.

DAFTAR PUSTAKA



1. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir Care*. 2018;63(6):655–70.
2. Deng J, Chalhoub NE, Sherwin CM, Li C, Brunner HI. Glucocorticoids pharmacology and their application in the treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(2):251–9.
3. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: A systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2001009.
4. Samuel S, Nguyen T, Choi HA. Pharmacologic characteristics of corticosteroids. *J Neurocritical Care* 2017;10(2):53–9.
5. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A general introduction to glucocorticoid biology. *Front Immunol*. 2019;10:1545.
6. Zava D. Diurnal cortisol curves. ZRT Laboratory [Internet]. [cited 2023 May 6]. Available from: <https://www.zrtlab.com/landing-pages/diurnal-cortisol-curves/>
7. Santos RAS, Oudit GY, Verano-Braga T, Canta G, Steckelings UM, Bader M. The renin-angiotensin system: Going beyond the classical paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(5):958–70.
8. Fun Funder JW. Aldosterone and mineralocorticoid receptors-physiology and pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):1032.
9. Gjerstad JK, Lightman SL, Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress* 2018;21(5):403–16.
10. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of action in health and disease. *Rheum Dis Clin N Am*. 2016;42(1):15–31.
11. Epstein M. Aldosterone and mineralocorticoid receptor signaling as determinants of cardiovascular and renal injury: From Hans Selye to the present. *Am J Nephrol*. 2021;52(3):209–16.
12. Palmer LG. How does aldosterone work? *Kidney* 2023;360;4(2):131–3.
13. Grennan D, Wang S. Steroid side effects. *JAMA*. 2019;322(3):282.
14. Liyanage CK, Galappaththy P, Seneviratne SL. Corticosteroids in management of anaphylaxis; A systematic review of evidence. *Eur Ann Allerg Clin Immunol*. 2017;49(5):196.
15. Rayanakorn A, Ser HL, Pusparajah P, Chan KG, Goh BH, Khan TM, et al. Comparative efficacy of antibiotic s) alone or in combination of corticosteroids in adults with acute bacterial meningitis: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(5):e0232947.
16. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs*. 2019;38(5):336–9.
17. O'Byrne P, Fabbri LM, Pavord ID, Papi A, Petruzzelli S, Lange P. Asthma progression and mortality: The role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*. 2019;54(1):1900491. doi: 10.1183/13993003.00491-2019.
18. Jiang Z, Zhu L. Update on molecular mechanisms of corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016;37:1–8.
19. Juel-Berg N, Larsen LF, Küchen N, Norgil I, Hansen KS, Poulsen LK. Patterns of clinical reactivity in a Danish cohort of tree nut allergic children, adolescents, and young adults. *Front Allergy* 2022;3:31.
20. Szabo SM, Salhany RM, Deighton A, Harwood M, Mah J, Gooch KL. The clinical course of Duchenne muscular dystrophy in the corticosteroid treatment era: A systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):237.
21. Guglieri M, Bushby K, McDermott MP, Hart KA, Tawil R, Martens WB, et al. Effect of different corticosteroid dosing regimens on clinical outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(15):1456–68.
22. Aoki Y, Miyatake S, Shimizu-Motohashi Y, Takeda S. Anti-inflammatory drugs for Duchenne muscular dystrophy: Focus on skeletal muscle-releasing factors. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:2745–58.
23. Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Neuromuscular Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Oct 24 [cited 2022 Apr 26]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001446.pub5>
24. Boppana TK, Mittal S, Madan K, Mohan A, Hadda V, Tiwari P, et al. Steroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2021 Jul 21;91(4). doi: 10.4081/monaldi.2021.1716.
25. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704
26. Fernández-Cruz A, Ruiz-Antorán B, Muñoz-Rubio E, Sancho-López A, Callejas-Díaz A, Avendaño-Solá C, et al. The right time for steroids in COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021;72(8):1486–7
27. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 Feb 24 [cited 2022 Apr 22]; Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010406.pub3>
28. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2114–20.
29. Téblick A, Peeters B, Langouche L, Van den Berghe G. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):417–27
30. Hodgins A, Sharman T. Corticosteroids. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
31. Heming N, Annane D. The role of steroids. *Management of dysregulated immune response in the critically ill*. Springer; 2023. p. 265–76.
32. Wen Y, Zhu Y, Jiang Q, Guo N, Cai Y, Shen X. The effectiveness and safety of corticosteroids therapy in adult critical ill patients with septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Shock*. 2019;52(2):198–207
33. Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoristas T, Belley-Cote E, D'Aragnon F, et al. Corticosteroids in sepsis: An updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018;46(9):1411–20.
34. Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, Berg KM, Grossestreuer AV, Marik PE, et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: A review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care*. 2018;22(1):283.
35. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288(7):862–71.
36. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freyvogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111–24.
37. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378(9):809–18.
38. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2018;378(9):797–808.



39. Lin LL, Gu HY, Luo J, Wang L, Zhang C, Niu YM, et al. Impact and beneficial critical points of clinical outcome in corticosteroid management of adult patients with sepsis: Meta-analysis and grade assessment. *Front Pharmacol*. 2019;10:1101.
40. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock. *Chest*. 2017;151(6):1229–38.
41. Liu F, Ji C, Luo J, Wu W, Zhang J, Zhong Z, et al. Clinical characteristics and corticosteroids application of different clinical types in patients with corona virus disease 2019. *Scient Rep*. 2020;10(1):13689.
42. Yu S, Gao Y, Walline JH, Lu X, Zhao L, Li Y. Role of anti-allergic agents on attenuating transfusion reactions in adults: A systematic review and meta-analysis. *Transfus Apher Sci*. 2021;60(2):103041.
43. Holt CD. Overview of immunosuppressive therapy in solid organ transplantation. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(3):365–80
44. Bergmann TK, Barraclough KA, Lee KJ, Staatz CE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone and prednisone in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2012;51(11):711–41
45. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2017 Mar 21 [cited 2022 May 1]. Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004454.pub3>
46. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233–47
47. Damayanti N, Sumarno S. Glucocorticoid tapering: A literature review. *J Islam Pharm*. 2020;5(2):1–4
48. Ismail ZN. Evaluation of fracture risk in Egyptian rheumatoid arthritis patients by the Fracture Risk Assessment Tool. *Egyptian Rheumatol Rehabilitation*. 2022;49(1):1-0.