

# Penggunaan Kortikosteroid dalam Praktek Klinis

**T. Mamfaluthi**

*Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran  
Universitas Syiah Kuala/Rumah Sakit  
Dr. Zaenael Abidin, Banda Aceh*

**Alamat Korespondensi:**

Jl. Teuku Tanoh Abee,  
Kopelma Darussalam,  
Syiah Kuala, Kota Banda  
Aceh, Aceh 24415

**ABSTRAK.**

Kortikosteroid merupakan antiinflamasi yang sering dipakai sebagai terapi. Penggunaan dosis tinggi dan jangka waktu lama berefek pada perubahan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak, perubahan keseimbangan cairan dan elektrolit, fungsi sistem kardiovaskular, ketahanan tubuh, ginjal, otot rangka, sistem endokrin serta sistem saraf. Penggunaan kortikosteroid harus mempertimbangkan tingkat keamanan dan indikasi maupun kontraindikasi serta efek samping yang terjadi.

**Corresponding Author:**

Jl. Teuku Tanoh Abee,  
Kopelma Darussalam,  
Syiah Kuala, Kota Banda  
Aceh, Aceh 24415

**ABSTRACT.**

*Corticosteroids are anti-inflammatory which is often used as therapy. The use of high doses and long-term will result in metabolism of carbohydrates, proteins and fats, changes in fluid and electrolyte balance, cardiovascular sistem, body resistance, kidney, skeletal muscle, endocrine sistem and nervous sistem. The use of corticosteroids should consider the level of safety and indications as well as contraindications and side effects that might occur.*

Kata kunci: kortikosteroid, antiinflamasi, efek samping

## PENDAHULUAN

**K**ortikosteroid dikenalkan sekitar tahun 1950-an, aktivitas antiinflamasi yang dimiliki kortikosteroid segera diketahui dan dipakai sebagai terapi. Tetapi setelah diketahui secara jelas efek samping kortikosteroid pada penggunaan dosis tinggi dan jangka waktu lama, maka dewasa ini pemakaian kortikosteroid perlu dipertimbangkan secara rasional antara manfaat dengan kerugiannya, agar tujuan terapi tercapai dengan efek samping yang minimal.<sup>1</sup> Efek kerja kortikosteroid luas dan beragam antara lain terjadi perubahan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak; perubahan keseimbangan cairan dan elektrolit; perubahan fungsi kardiovaskular, ketahanan tubuh, ginjal, otot rangka, sistem endokrin dan sistem saraf, serta mekanisme yang masih belum sepenuhnya dimengerti yaitu kemampuannya untuk mempertahankan diri dari perubahan lingkungan yang mengancam kehidupan.<sup>2</sup>

## FISIOLOGI KORTIKOSTEROID

Hormon adrenokortikal steroid disekresi dan diproduksi oleh korteks adrenal. Produksi hormon ini dikontrol oleh *Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)* yang disekresi oleh lobus anterior kelenjar pituitari. Sekresi *ACTH* dipengaruhi oleh *Corticotrophin Releasing Hormone (CRH)* yang disekresi oleh hipotalamus, pituitari dan adrenal yang dikenal sebagai poros hipotalamus-pituitari-adrenal atau *HPA axis*.<sup>2,3</sup>

Kortikosteroid secara garis besar dibedakan menurut sifat dan kegunaan terapinya menjadi 2 kelompok, yaitu glukokortikoid yang memiliki peranan penting pada proses metabolisme intermediate, katabolisme, respon imun tubuh dan reaksi inflamasi serta mineralokortikoid yang berfungsi untuk mengatur reabsorpsi natrium dan kalium pada tubulus kontortus ginjal. Dalam keadaan normal terdapat mekanisme umpan balik, artinya bila suatu saat jumlah kadar hormon glukokortikoid (misalnya kortisol) tinggi akan terjadi hambatan umpan balik yang menurunkan kadar CRH dan ACTH sehingga kadar kortisol dalam darah akan kembali normal.<sup>3</sup>

## STRUKTUR DAN JENIS KORTIKOSTEROID

Hormon kortikosteroid yang dihasilkan oleh korteks adrenal paling utama adalah kortisol (hidrokortison), derivat dari hidroksilasi kortison. Molekul hidroksi pada 11 dan 17 penting untuk aktivitas kortikosteroid dan prednison yang merupakan sintesis analog dari kortison yang akan terhidroksilasi dulu sebelum menjalankan aktifitas biologisnya. Tambahan ikatan ganda pada cincin A akan menghasilkan prednisolon, suatu kortikosteroid yang aktifitas mineralokortikoidnya rendah. Penambahan metilasi 6 akan menghasilkan methylprednisolon, sedangkan penambahan pada 9 akan menghasilkan triamceton atau jika keduanya ada menghasilkan deksametason.<sup>2</sup>

Tabel 1 Perbandingan Kortikosteroid berdasarkan Potensi kerja & dosis kesetaraan<sup>2</sup>

Jenis	Anti-inflamasi	Retensi Na	Lama kerja	Dosis kesetaraan
Kortisol	1	1	Short	20mg
Kortison	0,8	0,8	Short	25mg
Fludrokortison	10	125	Intermediate	-
Prednison	4	0,8	Intermediate	5mg
Prednisolon	4	0,8	Intermediate	5mg
6 - Methylprednisolon	5	0,5	Intermediate	4mg
Triamceton	5	0	Intermediate	4mg
Betametason	25	0	Long	0,75mg
Dexametason	25	0	Long	0,75mg

## KADAR DALAM PLASMA

Kadar kortisol dalam plasma saat normal dipertahankan dalam tingkat 5-25 µg/ml oleh mekanisme *HPA-axis*.

Sebagian besar (80%) kortikosteroid diikat oleh -globulin transcortin, 10% oleh albumin, 10% berfungsi sebagai aktivitas biologis. Jenis kortikosteroid analog (sintesis) tidak dapat berkompetisi dengan ikatan transkortin, dan ikatan pada albumin plasma lebih sedikit, tetapi kemampuannya berdifusi ke dalam jaringan tubuh lebih bagus. Lama kerja kortisol maupun analognya yang diberikan peroral sebagai antiinflamasi sama dengan lama kerja proses supresi poros HPA aksis.<sup>4</sup>

### RESEPTOR KORTIKOSTEROID

*Free*-kortisol akan berdifusi masuk ke dalam sel pada sitoplasma melalui reseptor glukokortikoid. Reseptor kortikosteroid merupakan suatu protein terfosforilasi yang terdiri dari 777 asam amino, dengan berat 95 kDa. Reseptor ini memiliki fungsi utama transaktivasi, mengikat DNA dan mengikat ligand. Reseptor kortikosteroid dibedakan menjadi 2 macam : *zinc finger* yang akan berikatan dengan DNA dan *carboxy* yang akan berikatan dengan ligand.<sup>2,5</sup>

### MEKANISME KERJA TINGKAT SEL

Baik steroid alami maupun sintesis keduanya bersifat sangat lipofilik dan sebagian besar berikatan dengan salah satu dari dua protein plasma yaitu transcortine (globulin spesifik yg berikatan dengan kortikosteroid dengan afinitas tinggi) dan albumin yang berikatan dengan semua steroid dengan afinitas rendah. Kortikosteroid yang berada dalam aliran darah akan berikatan dengan protein yang disebut *Corticosteroid Binding Globulin (CBG)*. Molekul steroid bebas berdifusi melewati membran sel kemudian berikatan dengan glukokortikoid reseptor (GR) yang berada dalam sitoplasma. Pada keadaan tanpa adanya glukokortikoid reseptor berada dalam keadaan inaktif (terikat dengan Heat-shock protein (HSP) dengan berat molekul 90 kDa. Interaksi dengan molekul glukokortikoid menyebabkan HSP berada dalam keadaan aktif. Hal ini menyebabkan GR aktif dan berdifusi ke dalam nukleus, selanjutnya berinteraksi dengan glukokortikoid respon element

(GRE) khusus pada kromatin DNA yang menyebabkan transkripsi dan sintesis protein peka steroid. Dua protein disintesis yaitu Up-regulated (lipomodulin) mempunyai aktifitas antiinflamasi dengan menghambat aktifitas phospholipase A2 dan menghambat faktor kB (IkB). Hambatan faktor nuklear (NF-kB) yang merupakan faktor transkripsi untuk sintesis beberapa sitokin proinflamatory dan protein adhesi. Glukokortikoid juga mempunyai efek penekanan regulasi transkripsi contohnya, hambatan transkripsi aktivasi protein 1 (AP-1), faktor yang berperan pada sintesis beberapa sitokin proinflamatory dan faktor pertumbuhan. Di samping itu, kortikosteroid mengurangi stabilitas messenger RNA untuk sitokin seperti IL-4. Kompleksitas proses ini memakan waktu lebih kurang 16 jam meskipun diberikan secara intravena sebelum efek yang bermanfaat dapat diamati.<sup>2,5,6</sup>

Pada tingkat seluler, kortikosteroid menekan inflamasi kronis dan akut apapun penyebabnya dengan cara menghambat beberapa langkah dari proses inflamasi. Kortikosteroid menurunkan produksi sitokin proinflamasi yang dihasilkan dari beberapa sel termasuk limfosit TH2, mast cell dan eosinofil. Pengurangan eosinofil dan influk mast cell dan pematangannya dan meningkatkan apoptosis sel-sel inflamasi seperti pada mekanisme kortikosteroid terhadap efek antiinflamasi pada alergi kronis. Efek terapeutik muncul 6-12 jam setelah injeksi intravena pada asma akut. Proses kejadian intraseluler yang berperan pada efek antiinflamasi tidak dapat dipisahkan dari efek metabolisme glukosa, protein dan lipid dan efek penekanan pada hipotalamus-pituitary-adrenal. Besarnya efek samping penggunaan steroid tergantung pada dosis obat yang diabsorpsi secara sistemik, adanya metabolik aktif, potensi dan lamanya efek sistemik serta lamanya pengobatan.<sup>2,5,6</sup>

Pada pengobatan sistemik kortikosteroid perlu dipertimbangkan efek yang membahayakan dan pemahaman tentang aksis HPA seperti timbulnya atropi adreno kortikal pada penggunaan jangka panjang pengobatan parenteral. Meskipun atropi adreno kortikal bersifat reversible namun berlangsung lambat sehingga menyebabkan potensi bahaya pada penghentian kortikosteroid tiba-tiba pada pasien yang diobati secara kronis.<sup>6</sup>

## EFEK GLUKOKORTIKOID

### Metabolisme Karbohidrat, Protein dan Lemak

Glukokortikoid meningkatkan konsentrasi glukosa darah melalui efeknya pada metabolisme glikogen, protein dan lemak. Pada hati, kortisol merangsang deposisi glikogen dengan meningkatkan aktifitas enzim glycogen synthase dan menghambat glycogen-mobilizing enzyme, glycogen phosphorylase. Produksi glukosa hati meningkat melalui aktifitas enzim glukoneogenesis. Di jaringan otot perifer, kortisol menghambat ambilan dan pemanfaatan glukosa. Di jaringan lemak, lipolisis diaktifkan menyebabkan asam lemak bebas meningkat dalam sirkulasi perifer, meningkatkan kadar kolesterol dan triglisride dan kadar HDL menurun.<sup>2</sup>

### Anti inflamasi dan sistem imun

Glukokortikoid menekan respon imun dan banyak dikembangkan oleh farmasi untuk mendapatkan glukokortikoid poten untuk terapi berbagai penyakit autoimun dan inflamasi. Efek glukokortikoid menghambat respon imun dan inflamasi di mediasi di berbagai tingkat. Di darah perifer menurunkan jumlah limfosit secara cepat (limfosit T > limfosit B) dan mendistribusi limfosit dari sirkulasi ke limfa, limphonode dan sumsum tulang.<sup>2</sup>

### Metabolisme Tulang dan Kalsium

Glukokortikoid menyebabkan osteoporosis karena menghambat fungsi osteoblast. Sekitar 1% populasi di negara-negara barat menggunakan terapi glukokortikoid jangka panjang dan 50 % menggunakan lebih dari 12 tahun. Osteoporosis yang diinduksi glukokortikoid menimbulkan masalah kesehatan yang memprihatinkan. Osteonekrosis (avascular osteonecrosis) menyebabkan gangguan yang berlangsung cepat dan terbatas terutama pada caput femoris. Kelainan itu menyebabkan nyeri dan tulang kolaps dan akhirnya memerlukan hip replacement. Kelainan itu dapat dideteksi dengan pemeriksaan MRI. Glukokortikoid juga dapat menyebabkan apoptosis osteosit dan terganggunya suplai darah diduga hal ini sebagai penyebab timbulnya

avascular necrosis. Glukokortikoid juga menyebabkan keseimbangan kalsium negatif karena menghambat absorpsi kalsium dan meningkatkan ekskresi kalsium. Akibatnya sekresi hormon paratiroid meningkat. Pada anak glukokortikoid menghambat pertumbuhan. Peningkatan indeks masa tubuh mengganggu densitas mineral tulang.<sup>7</sup>

## PETUNJUK PRAKTIS PEMAKAIAN KORTIKOSTEROID

Pemberian kortikosteroid dibedakan menjadi 4 spektrum dosis yaitu dosis rendah (kurang dari 10mg/hari), intermediate (10-20mg/hari), tinggi (20-60mg/hari) dan sangat tinggi (100mg-1000mg/hari). Pembagian dosis ini berguna sebagai terapi serta untuk memperkirakan efek samping yang terjadi. Pada pemakaian dosis rendah, walaupun kadar ini sama dengan kadar normal tubuh, akan didapatkan efek samping obat (ESO) jika digunakan jangka lama. Didapatkan risiko yang tinggi untuk terjadi ESO pada pemakaian kortikosteroid dosis tinggi dan pemakaian yang lama.<sup>4</sup>

Saat memutuskan penggunaan kortikosteroid, adalah penting untuk memahami tingkat keamanan dan indikasi maupun kontraindikasi penggunaannya. Sebagian besar ESO kortikosteroid adalah *predictable* sehingga dapat diprediksi, tetapi sebagian ESO yang lain adalah *unpredictable*. Efek samping penggunaan kortikosteroid dapat dibedakan menjadi ESO yang sangat sering terjadi, ESO yang sering terjadi, ESO yang kadang terjadi dan ESO yang jarang terjadi.<sup>8</sup>

Hal-hal yang harus diperhatikan pada pemberian kortikosteroid yaitu apakah kortikosteroid betul-betul diperlukan. Adakah kontraindikasi relatif pemberian kortikosteroid seperti diabetes mellitus, hipertensi, osteoporosis. Tentukan lama dan waktu pemberian. Usahakan sebisa mungkin pagi hari dan dosis tunggal. Gunakan kortikosteroid dengan dosis serendah mungkin dan waktu sesingkat mungkin. Pikirkan pemberian kortikosteroid rute lain yang lebih aman seperti injeksi intraartikular. Pemakai kortikosteroid harus diingatkan pentingnya mematuhi dosis pemakaian, jangan menambah atau mengurangi sendiri. Diberikan informasi tentang ESO penghentian mendadak, perlunya catatan medis pemicu, kontrol rutin. Anjurkan diet yang sehat

pada pemakai kortikosteroid yaitu rendah garam, kurangi lemak dan pastikan kecukupan asupan Kalsium dan vitamin D. Perlunya olahraga ringan dan teratur bagi pemakai kortikosteroid. Pada penderita yang diberikan preparat kortikosteroid, sebelumnya harus diperiksa rutin tekanan darah, kimia klinik, *bone densitometry*, kadar gula darah, elektrolit, profil lipid.<sup>8,9</sup>

## KESIMPULAN

Kortikosteroid merupakan antiinflamasi yang sering dipakai sebagai terapi. Penggunaan dosis tinggi dan jangka waktu lama berefek pada perubahan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak, perubahan keseimbangan cairan dan elektrolit, memelihara fungsi normal sistem kardiovaskular, ketahanan tubuh, ginjal, otot rangka, sistem endokrin serta sistem saraf. Pemberian kortikosteroid dibedakan menjadi 4 spektrum dosis yaitu dosis rendah (kurang dari 10mg/hari), intermediate (10-20mg/hari), tinggi (20-60mg/hari) dan sangat tinggi (100mg-1000mg/hari). Pembagian dosis ini berguna sebagai terapi serta untuk memperkirakan efek samping yang terjadi. Saat memutuskan penggunaan kortikosteroid, adalah penting untuk memahami tingkat keamanan dan indikasi maupun kontraindikasi penggunaannya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Karema A, Wibowo C. Peran kortikosteroid di bidang reumatologi. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Sudoyo A, Setiyohadi B, Alwi I Editor. Jilid II. Edisi IV. Jakarta. 2006;1333.
2. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; Adrenocortical Steroids and Their Synthetic Analogs; inhibitors of The synthesis and Actions of Adrenocortical Hormones. Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of Therapeutics edition 10<sup>th</sup>. Editors : Gilman AG, Limbird LE, Molinoff PB, Rudden RW. Eds. Mc Graw-Hill. New York. 2001; 1649-78.
3. Suherman SK, Ascobat P. Adrenokortikotropin, Adrenokortikosteroid, Analog-Sintetik Dan Antagonisnya. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. 2011;496-97.
4. Kirwan JR. Systemic Corticosteroid in Rheumatology. Rheumatology. Editors: Klippel JH, Dieppe PA, Keat ACS, Wolheim FA. Lynton House. London. 1994;11.
5. Newton R. Molecular mechanism of glucocorticoid action : What is important?. Thorax. 2000;55:603-12.
6. Church MK, Casale TB. Principles of Pharmacotherapy in Holgate eds Allergy. 4<sup>th</sup> edition. Elsevier Saunders. 2012;154-55.
7. Soeatmadji DW. The health Consequences of steroid abuse and how to manage. The 9<sup>th</sup> Endocrinology & Diabetes Forum of Sumatera Region in Conjunction with The 2nd Aceh Endocrinology & Diabetes Update. Sucipto KW, Zufry H. Editor. Banda Aceh. 2017;52-9.
8. Handa R. Corticosteroid in Rheumatoid Arthritis: Resurrection, Revival or Rethinking. Med Update. 2011;1:270-4.
9. Dorai-Raj A. The Role of Corticosteroid in Rheumatology. Aust Prescr 1998;21:11-4.