

# KORTIKOSTEROID SISTEMIK: ASPEK FARMAKOLOGI DAN PENGGUNAAN KLINIS DI BIDANG DERMATOLOGI

Joyce Novelyn Siagian\*, Purwastyastuti Ascobat\*, Sri Linuwih Menaldi\*\*

\*Departemen Farmakologi dan Terapeutik

\*\*Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

FK Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo – Jakarta

### ABSTRAK

Kortikosteroid sistemik memiliki peranan paling luas di antara semua antiinflamasi dan immunosupresif. Penggunaannya di berbagai bidang kedokteran, termasuk dermatologi, banyak menghasilkan perbaikan klinis yang bermakna. Di sisi lain, pengaruh kortikosteroid terhadap sebagian besar sistem organ, terutama bila diberikan dalam dosis tinggi jangka panjang, berpotensi menghasilkan efek samping serius, meliputi gangguan neuropsikiatrik, kelainan mata, penyakit kardiovaskular, dislipidemia, hiperkoagulabilitas, gangguan gastrointestinal, hiperglikemia, gangguan cairan-elektrolit, kelainan kulit, lipodistrofi, miopati, osteoporosis, infeksi akibat immunosupresi, supresi tumbuh-kembang anak, serta supresi sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal. Optimalisasi penggunaan kortikosteroid berdasarkan sifat farmakologiknya, yakni pemilihan preparat, rejimen dosis, interval serta waktu dan lama pemberian, metode tapering off, potensi interaksi obat, skrining dan pemantauan efek samping serta reaksi hipersensitivitas, juga pemahaman akan fenomena resistensi, kemungkinan timbul dampak buruk dapat dibatasi, sehingga peranan obat ini sebagai pilihan terapi bagi klinisi dapat dipertahankan.

**Kata kunci:** kortikosteroid sistemik, penggunaan klinis, efek samping, farmakologi

# SYSTEMIC CORTICOSTEROID: ITS PHARMACOLOGICAL ASPECTS AND CLINICAL USE IN DERMATOLOGY

### ABSTRACT

Systemic corticosteroids have the most extensive role among all antiinflammatory and immunosuppressive agents. Its use in various fields of medicine, including dermatology, has resulted in clinically significant improvements. On the other hand, the effect of corticosteroids on most organ systems, especially when administered in high doses and long-term treatment, has the potential to produce serious adverse effects, including neuropsychiatric disorders, eye disorders, cardiovascular disease, dyslipidemia, hypercoagulability, gastrointestinal disorders, hyperglycemia, fluid-electrolyte disturbances, dermatological disorders, lipodystrophy, myopathy, osteoporosis, infections due to immunosuppression, child growth-developmental suppression, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression. By optimizing the use based on its pharmacological properties, including the selection of preparations, dosing regimen, interval and time and duration of administration, tapering regimen, possible drug interactions, screening and monitoring of adverse effects and hypersensitivity reactions as well as an understanding of the phenomenon of resistance, the adverse effects can be limited, therefore the role of this drug as a therapeutic option for clinicians may be prolonged.

**Keywords:** Systemic corticosteroids, clinical use, adverse effects, pharmacology

## PENDAHULUAN

Di bidang dermatologi, kortikosteroid sistemik banyak dipakai untuk penyakit yang penyembuhannya lama atau penyakit berat yang menyebabkan kematian.<sup>1,2</sup> Penelitian dengan sampel besar dari *General Practice Research Database* di Inggris tahun 2000 melaporkan bahwa 0,9% populasi tersebut menggunakan kortikosteroid oral dan penyakit kulit sebagai indikasi pemberian menempati urutan kedua sesudah penyakit saluran napas.<sup>3</sup> Sebagai antiinflamasi, kortikosteroid dibutuhkan dalam dosis tinggi, yakni 3-10 kali dosis fisiologis.<sup>4</sup> Beberapa kasus bahkan membutuhkan terapi jangka panjang untuk memperbaiki keadaan klinis, misalnya pada reaksi kusta. Hal ini menyulitkan dalam menghindari efek samping, yang mencakup hampir semua sistem organ karena kortikosteroid memengaruhi sebagian besar organ tubuh.<sup>1</sup> Kortikosteroid termasuk penyebab tersering perawatan di rumah sakit (RS) terkait efek samping obat, dan upaya optimalisasi penggunaan obat ini telah menjadi fokus utama pada berbagai panduan praktik klinik selama bertahun-tahun.<sup>5</sup> Laporan efek samping bervariasi, antara 7%<sup>5</sup> dan 33%<sup>6</sup> pada penggunaan jangka pendek (<30 hari) serta mencapai 90% pada pengobatan >60 hari, bahkan pada dosis rendah ( $\leq 7,5$  mg/hari).<sup>7</sup> Di Indonesia, data unit rawat jalan (URJ) Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Sutomo Surabaya tahun 2009-2011 menunjukkan bahwa efek samping kortikosteroid oral pada reaksi kusta tipe 2 adalah 8,9%.<sup>8</sup>

Keputusan menggunakan kortikosteroid sangat membutuhkan pertimbangan yang cermat akan manfaat dan risiko pada setiap pasien. Makalah ini membahas aspek farmakologi dan penggunaan klinis kortikosteroid sistemik pada kelainan kulit, agar dengan mengoptimalkan pemilihan preparat, rejimen dosis, interval dan waktu pemberian, lama terapi, metode *tapering off*, serta pemahaman terhadap potensi interaksi obat, kemungkinan efek samping dapat dibatasi dalam rangka meningkatkan keamanan pasien.

## AKTIVITAS – MEKANISME KERJA

Kortikosteroid terbagi atas mineralokortikoid yang mengatur keseimbangan air dan elektrolit dengan aldosteron sebagai prototipenya, serta glukokortikoid yang mengatur metabolisme dalam mempertahankan homeostasis, dengan kortisol (hidrokortison) sebagai prototipenya. Sintesis dan pelepasan kortisol oleh korteks adrenal mengikuti variasi diurnal (mencapai kadar tertinggi pagi hari lalu menurun sepanjang hari), dengan kecepatan sekresi optimal 10 mg/hari.<sup>1,9,10</sup>

Kortikosteroid memengaruhi kecepatan sintesis protein, dimulai dari difusi pasif ke dalam sel, bereaksi dengan reseptor protein spesifik sitoplasma membentuk

kompleks steroid-reseptor, mengalami perubahan konformasi dan bergerak menuju nukleus untuk berikatan dengan kromatin, lalu menstimulasi transkripsi RNA dan sintesis protein spesifik untuk mewujudkan efek fisiologis steroid.<sup>11</sup> Selain terlibat dalam metabolisme, glukokortikoid menunjukkan efek antiinflamasi, immunosupresi, antiproliferasi, dan vasokonstriksi. Efek antiinflamasi dihasilkan melalui aktivasi transkripsi gen antiinflamasi/represi transkripsi gen proinflamasi.<sup>1</sup> Glukokortikoid menghambat sintesis prostaglandin dan leukotrien melalui hambatan fosfolipase A2 dalam melepaskan asam arakhidonat (supresi perubahan vaskular).<sup>12</sup> Efek immunosupresif didapat dengan menekan hipersensitivitas tipe lambat, yakni menghambat fagositosis oleh makrofag serta mengurangi aktivitas limfosit T, dengan hanya sedikit pengaruh pada imunitas humoral (supresi perubahan selular).<sup>12,13</sup> Sebagai antiproliferatif, glukokortikoid menghambat sintesis *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan *turnover* sel epidermis. Sebagai bahan vasokonstriktif, glukokortikoid menghambat histamin dan mediator vasodilator lain.<sup>1</sup>

## FARMAKOKINETIK – FARMAKODINAMIK

Bioavailabilitas kortikosteroid oral mencapai 80-90%, berkurang oleh asam lambung dan metabolisme lintas pertama di hati. Perubahan struktur kimia memengaruhi kecepatan absorpsi, awitan, dan lama kerja.<sup>9,10</sup> Prednison adalah *prodrug* yang diubah menjadi prednisolon, yaitu bentuk aktifnya dalam tubuh, sehingga hanya tersedia secara oral yang memungkinkannya melewati metabolisme lintas pertama saat absorpsi.<sup>4</sup> Pada penyakit hati berat, prednisolon lebih disarankan, karena tidak membutuhkan hidrosilasi untuk aktif secara biologis. Kortikosteroid diabsorpsi melalui kulit, sehingga penggunaan jangka panjang untuk daerah luas menyebabkan efek sistemik. Sebanyak 90% kortisol terikat pada protein plasma globulin pengikat kortikosteroid (transkortin) dan albumin. Minimal 70% kortisol dimetabolisme di hati dengan masa paruh eliminasi 2-4 jam, dan metabolitnya merupakan senyawa inaktif/berpotensi rendah.<sup>9,10</sup>

Efek kortikosteroid berhubungan dengan dosis, yakni makin besar dosis akan makin besar pula efeknya. Ada juga keterkaitan kerja dengan hormon lain melalui kerjasama *permissive effects*, yaitu pengaruh steroid terhadap pembentukan protein yang mengubah respons jaringan terhadap hormon lain.<sup>11</sup> Kortikosteroid dibagi atas sediaan dengan kerja singkat (<12 jam), kerja sedang (12-36 jam), dan kerja lama (>36 jam).<sup>9,11</sup> Potensi relatif dikaitkan dengan afinitas terhadap reseptor, dinilai berdasarkan efek glukoneogenesis, khasiat antiinflamasi, serta retensi natrium (rasio mineralokortikoid), yang menentukan efikasi.<sup>1,4</sup> Kortikosteroid diberikan dalam dosis

rendah (setara prednison  $\leq 7,5$  mg/hari), dosis menengah ( $>7,5$  mg-30 mg/hari), dosis tinggi ( $>30$  mg-100 mg/hari), sangat tinggi ( $>100$  mg/hari), atau dosis denyut jika prednison  $\geq 250$  mg/hari diberikan selama satu atau beberapa hari. Terapi jangka pendek didefinisikan se-

bagai terapi dengan waktu kurang dari 3 bulan, jangka menengah antara 3-6 bulan, serta jangka panjang bila lebih dari 6 bulan.<sup>14</sup> Prednison lebih dari 20 mg/hari selama lebih 3 bulan juga termasuk pemberian dosis tinggi jangka panjang.<sup>15</sup> Dosis ekivalen dan potensi relatif kortikosteroid dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1.** Dosis ekivalen dan potensi relatif kortikosteroid

	Dosis ekivalen (mg)	Aktivitas glukokortikoid (antiinflamasi)	Aktivitas mineralokortikoid (retensi natrium)	Masa kerja (jam)	Sediaan
<b>Mineralokortikoid</b>					
Fludrokortison	-	10-15	125-150		Oral
<b>Glukokortikoid kerja singkat</b>					
Kortison	25	0,8	0,8	8-12	Oral, parenteral
Hidrokortison (kortisol)	20	1	1	8-12	Oral, parenteral, topikal
<b>Glukokortikoid kerja sedang</b>					
Prednison	5	4	0,8	12-36	Oral
Prednisolon	5	4	0,8	12-36	Oral
Metilprednisolon	4	5	Minimal	12-36	Oral, parenteral
Triamsinolon	4	5	0	12-36	Oral, parenteral, topikal
<b>Glukokortikoid kerja lama</b>					
Deksametason	0,75	30	Minimal	36-72	Oral, parenteral, topikal
Betametason	0,6	30	Diabaikan	36-72	Oral, topikal

\*Dikutip dan dimodifikasi dari kepustakaan nomor 10 & 11

Hidrokortison lebih aman digunakan untuk anak karena efek supresi rendah terhadap pertumbuhan. Prednison, karena murah, mungkin adalah kortikosteroid sistemik yang paling luas digunakan untuk kondisi kronis. Karena aktivitas glukokortikoidnya relatif tinggi dibandingkan mineralokortikoidnya, prednison sering digunakan sebagai antiinflamasi atau immunosupresi. Metilprednisolon, meskipun mirip prednison, menunjukkan aktivitas mineralokortikoid yang lebih kecil lagi, sehingga disarankan untuk kasus yang efek mineralokortikoidnya tidak diinginkan. Deksametason juga menunjukkan aktivitas mineralokortikoid minimal, tetapi jauh lebih poten dengan masa kerja lebih panjang. Pengobatan jangka panjang dengan deksametason dihubungkan dengan supresi berat sumbu *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA), sehingga hanya digunakan jangka pendek pada kondisi akut dan sangat berat. Selain itu, masa kerjanya yang panjang membuatnya tidak sesuai untuk terapi intermiten.<sup>1</sup>

Pemberian dosis kortikosteroid bersifat sangat individual tergantung kondisi penyakit, farmakokinetik preparat, potensi interaksi, serta respons terapi. Pada kelainan endokrin, dosisnya mendekati dosis fisiologis, sedangkan pada gangguan non-endokrin diberikan dosis terapi untuk menekan inflamasi. Toksisitas kortikosteroid berhubungan dengan dosis rata-rata dan akumulasi lama penggunaan, namun batas ambang dosis atau lama terapi belum dapat ditetapkan.<sup>4</sup> Saat stres, dosis ditingkatkan untuk mencegah krisis adrenal. Stres ringan berupa ak-

tivitas fisik, emosi, imunisasi, dan penyakit virus tanpa komplikasi tidak membutuhkan rejimen tambahan. Dosis tambahan diperlukan pada trauma, demam, muntah, diare, penurunan asupan oral, luka bakar luas, letargi, serta pembedahan.<sup>4,12</sup>

## EFEK SAMPING, INTERAKSI OBAT, PENCEGAHAN

Efek samping kortikosteroid timbul akibat pemberian terus-menerus terutama dengan dosis tinggi, atau bila pemberian jangka lama kemudian dihentikan tiba-tiba.<sup>11</sup> Sindrom Cushing (hiperkortisolisme) terjadi akibat tingginya kortisol darah dalam waktu lama, akibat tumor hipofisis sebagai penyebab endogen atau asupan kortikosteroid sebagai penyebab eksogen. Sekitar 70% kematian akibat sindrom Cushing dihubungkan dengan kardiovaskular atau infeksi. Terapi sindrom Cushing akibat kortikosteroid eksogen adalah mifepriston sebagai antagonis reseptor glukokortikoid, namun masih kontroversi akibat aktivitasnya yang juga sebagai antagonis reseptor progesteron.<sup>16</sup>

Efek samping kortikosteroid meliputi gangguan neuropsikiatrik, kelainan mata (katarak, glaukoma), penyakit kardiovaskular (hipertensi, infark miokardium, gagal jantung), dislipidemia, hiperkoagulabilitas, gangguan gastrointestinal (tukak peptik), hiperglikemia, gangguan cairan-elektrolit, kelainan kulit (atrofi kulit, purpura, striae eritema, erupsi akneiform, dermatitis perioral, hirsutisme, kerusakan mekanisme penyembuhan

luka), lipodistrofi (gambaran Cushingoid), miopati, osteoporosis-fraktur-osteonekrosis, infeksi akibat imunosupresi, supresi tumbuh-kembang anak, serta supresi sumbu HPA.<sup>1,9-11,17</sup> Supresi adrenal adalah produksi kortisol yang tidak adekuat akibat pajanan sumbu HPA terhadap kortikosteroid eksogen. Insufisiensi terjadi karena kurang berfungsinya kelenjar adrenal yang lama tidak memproduksi kortikosteroid endogen akibat rendahnya mekanisme umpan balik. Secara fisiologis, jika steroid dihentikan mendadak, hipotalamus-hipofisis merangsang produksi kortisol untuk mempertahankan kerja kardiovaskular dan kontrol glikemik, namun dalam hal ini adrenal tidak merespons lagi karena sudah atrofi setelah lama tidak digunakan. Gejala supresi adrenal meliputi demam, malaise, iritabilitas, mual, mialgia, artralgia, hipotensi, namun adakalanya tidak spesifik dan tidak dikenali sampai terpajan stres fisiologis (trauma, penyakit, pembedahan), yang dapat menyebabkan krisis adrenal.<sup>17</sup>

Akibat variabilitas pasien, batas dosis atau lama terapi yang menekan sumbu HPA belum dapat ditentukan. Dosis terapi kortikosteroid yang rendah sekalipun tetap lebih tinggi dibandingkan dosis fisiologis, sehingga supresi adrenal selalu merupakan risiko potensial. Makin tinggi dosis atau lama pengobatan, makin besar kemungkinan supresi. Para ahli mengingatkan agar waspada terhadap supresi adrenal bila kortikosteroid diberikan di atas dosis fisiologis selama lebih dari 2 minggu.<sup>17</sup> Kembalinya fungsi sumbu HPA berhubungan dengan dosis total kortikosteroid dan lama pemberian, diperkirakan

12-18 bulan, serta lebih cepat pada anak.<sup>4</sup> Penggunaan preparat dengan kerja pendek, dosis tunggal pagi hari atau pemberian berselang menghasilkan perbaikan lebih cepat. Berdasarkan fisiologisnya, pemberian berselang lebih tidak menekan sumbu HPA, meskipun belum ada uji klinis yang dapat membuktikannya. Tabel 2 walau tidak dapat diterapkan untuk semua penyakit dan tidak dapat diberlakukan untuk sediaan dengan kerja panjang, metode ini memberi kesempatan adrenal untuk berfungsi kembali saat hari tanpa obat.<sup>12</sup>

Tidak ada kontraindikasi absolut untuk pemberian kortikosteroid. Pada tiap penyakit atau tiap pasien, dosis ditetapkan secara *trial and error*, dan dievaluasi sesuai klinis. Bila akan digunakan jangka panjang, diberikan dosis minimal efektif sambil tetap mengupayakan jangka waktu minimal untuk mencapai target terapi. Dosis awal kecil, kemudian ditingkatkan bertahap hingga membaik, lalu diturunkan bertahap sampai dosis minimal saat gejala timbul kembali. Pada keadaan yang mengancam jiwa, dosis awal justru harus besar. Bila efek belum terlihat dapat dilipat gandakan.<sup>11</sup> Setiap kondisi komorbid yang meningkatkan risiko efek samping, harus ditangani sebelum memulai terapi. Pasien disarankan untuk membawa kartu terapi steroid. Sebagai alternatif, dapat dipertimbangkan kortikosteroid *sparing-agents*, yang memungkinkan penggunaan dosis kortikosteroid lebih rendah sehingga komplikasi dapat berkurang.<sup>1</sup> Skrining pencegahan efek samping steroid dapat dilihat pada tabel 2 berikut.

**Tabel 2.** Skrining pencegahan efek samping steroid jangka panjang ( $\geq 3$  bulan)

Efek Samping	Pencegahan
Gangguan neuropsikiatrik	Skrining riwayat psikosis/gangguan afektif berat lain
Kelainan mata (katarak, glaukoma)	Pemeriksaan <i>slit-lamp</i> dan TIO bulan I dan setiap 6-12 bulan
Pertambahan berat badan	Pengukuran berat badan setiap kunjungan, diet rendah kalori
Hipertensi	Pengukuran tekanan darah setiap kunjungan
Kelainan metabolik (dislipidemia, hiperglikemia, gangguan elektrolit)	Pemeriksaan profil lipid, kadar glukosa, elektrolit (nilai dasar, ulang berkala)
Tukak peptik	Pasien dengan dua/lebih faktor risiko, profilaksis dengan H2A/PPI
Osteoporosis	Pemeriksaan BMD (nilai dasar, ulang berkala), suplemen vit D dan kalsium
Reaktivasi infeksi	Skrining tuberkulosis, hepatitis, infeksi jamur
Supresi sumbu HPA	Pemeriksaan kortisol serum pukul 8 pagi sebelum <i>tapering off</i>

Saat ini belum ada pedoman berbasis bukti tentang penurunan dosis kortikosteroid secara bertahap, sehingga diterapkan secara empirik (bagian dari protokol terapi). Pada prinsipnya jika kortikosteroid dosis tinggi tidak lagi diperlukan, dapat dikurangi menjadi dosis fisiologis. Beberapa ahli merekomendasikan hidrokortison dalam minggu terakhir penghentian, namun belum melewati uji klinis sehingga belum terbukti lebih superior.<sup>17,19</sup> Salah satu rejimen yang disarankan adalah menurunkan 20-25% dosis selama 2 minggu/lebih. Jika sebelumnya diberikan beberapa dosis sehari, dimulai dengan dosis tunggal pagi hari, lalu diturunkan 20-25% selama 2 minggu/lebih, di-

lanjutkan sampai mendekati dosis fisiologis, yakni setara hidrokortison 15-20 mg/hari atau prednison 5-7,5 mg/hari. Saat mendekati dosis fisiologis, diganti dengan sediaan kerja singkat (hidrokortison). Hidrokortison diturunkan lagi 20-25% setiap minggu/lebih, dilanjutkan selang sehari selama 2 minggu/lebih, kemudian dihentikan. Selama proses ini, harus diwaspadai tanda insufisiensi/krisis adrenal. Jika muncul maka dosis dipertahankan. Fungsi adrenal dinilai dari pemeriksaan kortisol darah atau kortisol bebas spesimen urin 24 jam/tes stimulasi ACTH.<sup>20</sup> Pedoman penghentian kortikosteroid dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3.** Pedoman penghentian kortikosteroid<sup>4</sup>

<2 minggu	Tidak perlu <i>tapering off</i>						
2-4 minggu	<i>Tapering off</i> 1-2 minggu						
>4 minggu	<i>Tapering off</i>	Kortisol	>20 µg/dL	Hentikan obat			
	1-2 bulan/lebih	serum	3-20 µg/dL	Tes	Normal	Hentikan obat	
		pukul 8 pagi		stimulasi ACTH	Abnormal	Teruskan obat	Nilai sumbu HPA/3 bulan fisiologis
			<3 µg/dL	Teruskan obat dosis fisiologis		Nilai sumbu HPA/3 bulan	

Kortikosteroid berinteraksi secara molekular melalui keterkaitan dengan enzim sitokrom P450. Prednison menginduksi CYP2C19, sementara deksametason menginduksi CYP2C8, CYP3A1, CYP3A4.<sup>11</sup> Variasi konsentrasi perlu diperhatikan, yakni pada konsentrasi rendah kortikosteroid akan menginduksi CYP2A/CYP2C, sementara pada konsentrasi tinggi kedua enzim tersebut dihambat. Obat yang berpotensi berinteraksi dengan kortikosteroid adalah nonsteroid *antiinflammatory drug* (NSAID), antikonvulsan, antikoagulan, diuretik, antidiabetik, antibiotik, antivirus, antijamur. Antibiotik golongan makrolid, antivirus, dan antijamur meningkatkan kadar kortikosteroid darah penyebab toksisitas, sehingga mungkin perlu penyesuaian dosis, terutama bila digunakan metilprednisolon atau deksametason, bukan prednison atau prednisolon.<sup>1</sup>

## PENGGUNAAN KLINIS

Penggunaan kortikosteroid bersifat empiris atau paliatif, bukan terapi kausal kecuali untuk substitusi pada defisiensi atau insufisiensi adrenal. Obat ini dapat diberikan secara oral, intramuskular atau intravena, namun absorpsi intramuskular tidak menentu sehingga dosis harian tidak dapat dikontrol. Kortikosteroid intravena diberikan sebagai dosis tambahan pada penyakit akut atau akan mengalami pembedahan dengan riwayat supresi adrenal, serta pada penyakit berat agar cepat terkontrol sehingga mengurangi kemungkinan terapi steroid oral dosis tinggi jangka panjang.<sup>9-11,18</sup> Selain harian, kortikosteroid diberikan dalam terapi denyut untuk berbagai kelainan kulit, yakni pemberian dosis besar dalam waktu singkat dan berselang, agar segera mendapat efek maksimal. Di sisi lain akan mengurangi efek samping penggunaan jangka panjang. Akibat serius terkait pemberian intravena misalnya pada anafilaktik, kejang, aritmia, serta kematian mendadak, dapat dihindari dengan infus lambat selama 2-3 jam.<sup>18</sup>

Kortikosteroid sistemik sebagai terapi utama diberikan pada pemfigus, pemfigoid bulosa, pemfigoid gestasional, dermatomiositis, polikondritis relaps, pioderma gangrenosum, *acute febrile neutrophilic dermatoses*, dan reaksi kusta. Meskipun bukan sebagai terapi utama, obat ini diberikan pada dermatosis IgA linear, epidermolisis bulosa akuisita, urtikaria, dermatitis atopik, dan jangka pendek pada fotodermatitis, dermatitis eksfoliatif, serta eritroderma. Penggunaan kortikosteroid pada erupsi obat alergi termasuk nekrolisis epidermal, eritema multiforme, eritema nodosum, liken planus, limfoma sel T kutaneus, dan lupus eritematosus kutaneus masih terus diperdebatkan kontroversi.<sup>18</sup>

## REAKSI HIPERSENSITIVITAS

Meskipun digunakan pada alergi, kortikosteroid sendiri dapat mencetuskan reaksi hipersensitivitas, yang sering dianggap bukan sebagai efek samping serius karena jarang dilaporkan. Meskipun tidak jelas, apakah karena jarang terjadi atau karena sulit dikenali sehingga tidak terdiagnosis. Gejala klinis memang tidak spesifik. Reaksi hipersensitivitas ditemukan pada seseorang yang berisiko, yakni penerima dosis berulang kortikosteroid. Hipersensitivitas tipe lambat/tipe IV/*T-cell mediated* muncul lebih dari 1 jam pasca pemberian obat, dan hipersensitivitas tipe cepat/tipe I/*IgE-mediated* muncul lebih awal. Kategori pertama lebih sering ditemukan berupa dermatitis kontak alergi akibat steroid topikal, sedangkan kategori kedua lebih jarang (0,3-0,5% populasi), dan bermanifestasi sesudah pemberian kortikosteroid sistemik, yaitu hidrokortison/prednison/metilprednisolon. Pasien yang tersensitisasi melalui satu rute tidak selalu hipersensitif bila terpajan rute lain. Namun hipersensitivitas steroid sistemik dapat terjadi sesudah sensitisasi preparat topikal, sehingga pasien dermatitis kontak akibat steroid topikal harus menghindari obat yang segolongan saat pemberian sistemik. Hipersensiti-

vitas steroid tidak spesifik pada satu jenis obat. Reaksi silang mungkin terjadi terutama pada golongan yang sama berdasarkan struktur molekul sesuai sistem klasifikasi ABCD Coopman (Tabel 4). Deksametason dan betametason mungkin lebih aman bagi pasien hipersen-

sitif kortikosteroid lain, namun rekomendasi penggunaan preparat golongan tersebut menggantikan kortikosteroid yang lebih alergenik dengan potensi yang lebih rendah, masih memerlukan penelitian lebih lanjut.<sup>21</sup>

**Tabel 4.** Sistem ABCD klasifikasi kortikosteroid Coopman<sup>21</sup>

Klasifikasi	A	B	C	D	
				D1	D2
Karakteristik	Tidak ada substitusi cincin D kecuali ester rantai pendek C21	Asetonid	Metilasi C16	Metilasi C16, substitusi halogen	Tidak ada metilasi C16 & substitusi halogen
Contoh	Kortison asetat Hidrokortison Prednison Prednisolon Metilprednisolon	Triamsinolon Fluosinolon Desonid Budesonid	Deksametason Betametason Desoksimetason	Klobetasol	

## FENOMENA RESISTENSI

Beberapa dari populasi tidak sensitif atau gagal berespons terhadap kortikosteroid, sebuah fenomena yang disebut resistensi kortikosteroid. Resistensi dapat berupa polimorfisme gen NR3C1 yang mengode reseptor steroid, ataupun resistensi didapat yang berkembang selama terapi dengan obat tersebut.<sup>22</sup> Perbedaan respons tiap orang terhadap kortikosteroid harus dipikirkan sebelum memulai terapi, namun sulit menemukan tata laksana mengatasi resistensi untuk mengembalikan sensitivitas terhadap kortikosteroid.<sup>23</sup>

## KORTIKOSTEROID BARU

Pemahaman jalur kerja kortikosteroid pada sel target mengalami kemajuan dramatis beberapa tahun terakhir. Kemajuan ini, walaupun belum dapat diterapkan

langsung pada praktik klinis, berkembang ke arah pendekatan terapeutik dengan seleksi lebih ketat dan toksisitas lebih kecil. Efek metabolik dan antiradang kortikosteroid memang diperantarai oleh reseptor yang sama, sehingga upaya memisahkan efek terapeutik yang diinginkan dari efek samping yang merugikan belum berhasil. Walau demikian, adanya perkembangan obat lain yang selektif sebagai agonis reseptor di jaringan tertentu dan sebagai antagonis di jaringan lain, memberi harapan atas kemungkinan hal yang sama terjadi pada kortikosteroid. Selain itu, pemahaman mengenai struktur kristal daerah ikatan ligan pada reseptor steroid dapat memicu perkembangan senyawa baru yang menunjukkan aktivitas kortikosteroid. Senyawa eksperimen ini perlu diteliti agar dikembangkan menjadi obat yang bermanfaat secara klinis.<sup>9</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

- Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, dkk. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9:1-25. doi:10.1186/1710-1492-9-30.
- Djuanda A. Pengobatan dengan kortikosteroid sistemik dalam bidang dermatovenereologi. Dalam: Djuanda A, Hamzah M, Aisah S, penyunting. *Ilmu penyakit kulit dan kelamin.* Edisi ke-6. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2011. h. 339-41.
- Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med.* 2000;93:105-11.
- Gupta P, Bhatia V. Corticosteroid physiology and principles of therapy. *Indian J Pediatr.* 2008;75:1039-44.
- Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, dkk. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 2017;357:j1415. doi:10.1136/bmj.j1415.
- Min KH, Rhee C, Jung JY, Suh M. Characteristics of adverse effects when using high dose short term steroid regimen. *Korean J Audiol.* 2012;16:65-70. doi:10.7874/kja.2012.16.2.65.
- Ericson-Neilsen W, Kaye AD. Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. *The Ochsner J.* 2014;14:203-7.
- Listiyawati IT, Sawitri, Agusni I, Prakoeswa CR. Terapi kortikosteroid oral pada pasien baru kusta dengan reaksi tipe 2. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.* 2015;27:48-54.
- Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone, adrenocortical steroids and their synthetic analogs, inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. Dalam: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics.* Edisi ke-11. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2006. h.1587-612.
- Chrousos GP. Adrenocorticosteroids and adrenocortical antagonists. Dalam: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ.

- Basic and clinical pharmacology. Edisi ke-12. New York: McGraw-Hill Lange; 2012.h. 697-713.
11. Suherman SK, Ascobat P. Adrenokortikotropin, adrenokortikosteroid, analog sintetik dan antagonisnya. Dalam: Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi, Instiaty, penyunting. Farmakologi dan terapi. Edisi ke-6. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2016. h 507-27.
  12. Becker DE. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesth Prog.* 2013;60:25-32.
  13. Flammer JR, Rogatsky I. Minireview: glucocorticoids in autoimmunity: unexpected targets and mechanisms. *Mol Endocrinol.* 2011;25:1075-86. doi:10.1210/me.2011-0068.
  14. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1-9. doi:10.1016/j.jaad.2016.01.062.
  15. Deshmukh CT. Minimizing side effects of systemic corticosteroids in children. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73:218-21.
  16. Eckstein N, Haas B, Hass MD, Pfeifer V. Systemic therapy of cushing's syndrome. *Orphanet J Rare Diseases.* 2014;9:1-16. doi:10.1186/s13023-014-0122-8.
  17. Fardet L, Kassab A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: frequency, screening and prevention. *Drug Safety.* 2007;30:861-81.
  18. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* Edisi ke-8. New York: The McGraw-Hill Companies; 2012.h.165-2720.
  19. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2005;34:371-84. doi:10.1016/j.ecl.2005.01.013.
  20. Alves C, Robazzi TC, Mendonca M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr.* 2008;84(3):192-202. doi:10.2223/JPED.1773.
  21. Vatti RR, Ali F, Teuber S, Chang C, Gershwin ME. Hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2014;47:26-37. doi:10.1007/s12016-013-8365-z.
  22. Nocentini G, Ronchetti S, Bruscoli S, Riccardi C. The clinical pharmacology of past, present, and future glucocorticoids. *Spring Int Publis.* 2015:43-58. doi:10.1007/978-3-319-16056-6\_5.
  23. Gross KL, Lu NZ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;300:7-16. doi:10.1016/j.mce.2008.10.001.