

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kortikosteroid

2.1.1 Pengertian Kortikosteroid

Kortikosteroid atau adrenokortikoid adalah hormone yang diproduksi oleh kelenjar adrenal bagian korteks yang secara struktural mengandung inti steroid. Kortikosteroid tidak hanya diproduksi secara normal oleh tubuh namun juga dibentuk produk sintetiknya untuk perawatan kesehatan. Kortikosteroid digunakan pada berbagai terapi peradangan dan imunologik (Katzung,2011).

2.1.2 Fungsi Kortikosteroid

Fungsi kortikosteroid meliputi metabolisme makronutrien (karbohidrat, protein dan lemak), mengatur keseimbangan cairan dan elektrolit tubuh. Selain itu juga mempengaruhi kerja system peredaran darah, sistem imun, sistem kerja otot dan tulang serta saraf (Aprianto,2016). Kortikosteroid digolongkan berdasarkan potensi relatifnya dalam retensi Na^+ , efek terhadap metabolisme karbohidrat (yakni penimbunan glikogen dan glukogenesis di hati), dan efek antiradang. Pada umumnya, potensi steroid yang dinilai dari kemampuannya untuk mempertahankan gidup hewan yang telah menjalani adenalektomi hamper setara dengan potensinya untuk retensi Na^+ . Potensi ditetapkan berdasarkan efeknya terhadap metabolisme glukosa yang hamper setara dengan potensinya untuk efek antiradang.

Tabel 2.1 Potensi Relatif dan Dosis Ekuivalen Beberapa Contoh Kortikosteroid

Kortikosteroid	Potensi		Lama kerja	Dosis ekuivalen (mg)*
	Retensi natrium	Anti-inflamasi		
Kortisol (hidrokortison)	1	1	S	20
Kortison	0,8	0,8	S	25
Kortikosteron	15	0,35	S	-
6- α -metilprednisolon	0,5	5	I	4
Fludrokortison (mineralokortikoid)	125	10	I	-
Prednisone	0,8	4	I	5
Prednisolon	0,8	4	I	5
Triamsinolon	0	5	I	4
Parametason	0	10	L	2
Betametason	0	25	L	0,75
Deksametason	0	25	L	0,75

Keterangan:

* hanya berlaku untuk pemberian oral atau IV.

S = kerja singkat (t_{1/2} biologik 8-12 jam);

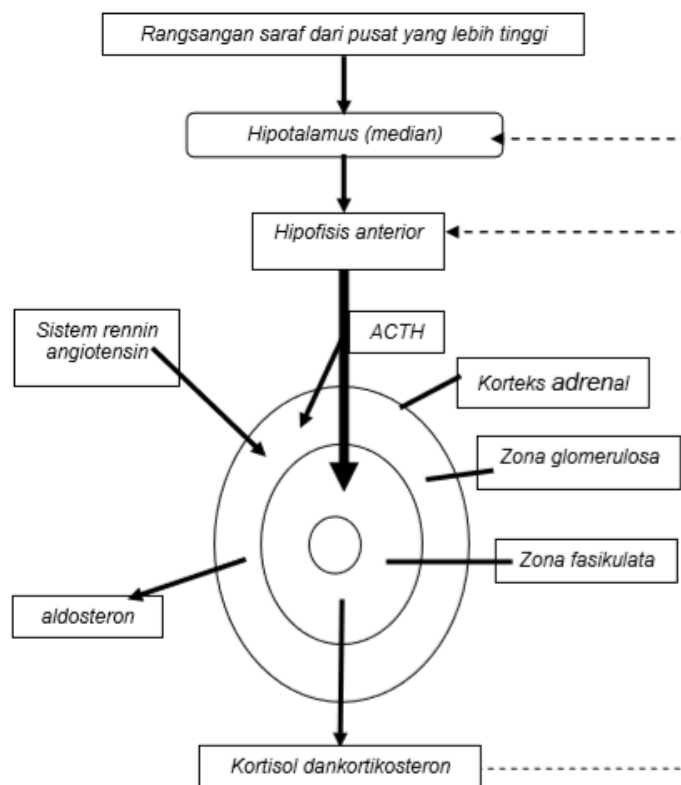
I = intermediate, kerja sedang (t_{1/2} biologik 12-36 jam);

L = kerja lama (t_{1/2} biologik 36-72 jam).

Kerja antiradang dan immunosupresif kortikosteroid yang merupakan kerja salah satu penggunaan farmakologis utama golongan ini juga memberikan mekanisme perlindungan dalam keadaan fisiologis, karena banyak mediator imunitas menimbulkan respons radang yang menurunkan tonus vascular dan dapat menyebabkan kolaps kardiovaskular jika tidak dilawan oleh adrenokortikosteroid (Goodman&Gilman,2014). Selain itu efek farmakologis kortikosteroid di jaringan yang berbeda dan berbagai efek fisiologis kortikosteroid tampaknya diperantarai oleh reseptor yang sama. Oleh karena itu, turunan glukokortikosteroid yang kini digunakan sebagai senyawa farmakologis memiliki efek samping pada proses fisiologis yang sejalan dengan keefektifan terapeutiknya.

2.1.3 Biosintesis dan Kimia

Korteks adrenal mengubah asetat menjadi kolesterol yang kemudian dengan bantuan berbagai enzim diubah lebih lanjut menjadi kortikosteroid dengan 21 atom karbon dan androgen lemah dengan 19 atom karbon. Sebagian besar kolesterol yang digunakan untuk steroidogenesis ini berasal dari luar (eksogen), baik pada keadaan basal maupun setelah pemberian ACTH. Meskipun kelenjar adrenal dapat mensintesis androgen, pada wanita sekitar 50% androgen plasma berasal dari luar kelenjar adrenal (Woro,2016). Biosintetesis kortikosteroid dapat dilihat dibawah ini.



Gambar 2.1 Hubungan Hipotalamus, Hipofisis Dan Kelenjar Adrena

Meskipun demikian, pada kasus hipofungsi korteks adrenal penambahan dehidroepiandrosteron (DHEA) bersama glukokortikoid dan mineralokortikoid akan memperbaiki *well being* dan seksualitas wanita. Pada pria, androgen dari adrenal hanya sebagian kecil dari seluruh androgen plasma. Meskipun androgen adrenal tidak esensial untuk survival, kadar DHEA dan derivat sulfatnya (DHEAS) mencapai kadar puncak pada usia 30 tahunan dan menurun sesudahnya. Pasien dengan penyakit kronis pun mempunyai kadar yang amat rendah sehingga muncul hipotesis bahwa pemberian DHEA mungkin akan mengurangi akibat buruk proses penuaan. Meskipun data belum mendukung, saat ini DHEA banyak dijual sebagai suplemen pangan untuk tujuan memengaruhi proses penuaan (Woro,2016).

Dalam korteks adrenal, kortikosteroid tidak disimpan sehingga harus disintesis terus- menerus. Bila biosintesis berhenti, meskipun hanya untuk beberapa menit saja, jumlah yang tersedia dalam kelenjar adrenal tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan normal. Oleh karenanya, kecepatan biosintesisnya disesuaikan dengan kecepatan sekresinya (Woro,2016).

Tabel 2.2 Kecepatan Sekresi Dan Kadar Plasma Kortikosteroid Terpenting Pada Manusia (Ritme Circadian, Ritme Siang-Malam)

	Kecepatan sekresi dalam keadaan optimal (mg/hari)	Kadar plasma ($\mu\text{g}/100 \text{ mL}$)	
		Jam 8.00	Jam 16.00
Kortisol	20	16	4
Aldosteron	0,125	0,01	-

2.1.4 Fungsi Sekresi

Fungsi korteks adrenal sangat dipengaruhi oleh ACTH. Akibat pengaruh ACTH, zona fasikulata korteks adrenal akan mensekresi kortisol dan

kortikosteron. Bila kadar kedua hormon itu dalam darah meningkat, terutama kortisol, maka akan terjadi penghambatan sekresi ACTH. Peninggian kadar aldosterone dalam darah tidak menyebabkan penghambatan sekresi ACTH (Woro,2016).

Sekresi aldosterone terutama dipengaruhi oleh sistem renin angiotensin dalam darah. Angiotensin II merupakan oktapeptida yang dibentuk dari dekapeptida, yaitu angiotensin I (berasal dari globulin plasma). Reaksi yang terakhir ini dikatalisis oleh converting enzyme dalam paru-paru. Untuk perubahan ini dibutuhkan rennin yang dihasilkan oleh ginjal. Pengeluaran rennin ini diatur oleh tekanan perfusi ginjal dan sistem saraf. Penghambatan sekresi rennin tidak dipengaruhi oleh kadarnya dalam darah, tetapi oleh volume darah (Woro,2016).

2.1.5 Mekanisme kerja

Kortikosteroid bekerja dengan memengaruhi kecepatan sintesis protein. Molekul hormone memasuki sel melewati membrane plasma secara difusi pasif. Hanya di jaringan target hormone ini bereaksi dengan reseptor protein yang spesifik dalam sitoplasma sel dan membentuk kompleks reseptor-steroid. Kompleks ini mengalami perubahan konformasi, lalu bergerak menuju nucleus dan berikatan dengan kromatin. Ikatan ini menstimulasi transkripsi RNA dan sintesis protein spesifik. Induksi sintesis protein ini akan menghasilkan efek fisiologik steroid.

Pada beberapa jaringan, misalnya hepar, hormone steroid merangsang transkripsi dan sintesis protein spesifik. Pada jaringan lain, misalnya sel limfoid dan fibroblast hormone steroid merangsang sintesis protein yang sifatnya

menghambat atau toksik terhadap sel-sel limfoid, hal ini menimbulkan efek katabolik (Suherman, 2007).

2.1.6 Khasiat Farmakologi

Kortisol memiliki banyak kegiatan farmakologi yang baru menjadi nyata pada dosis yang besar dan dapat dibagi dalam 2 kelompok, yaitu efek glukokortikoid dan efek mineralokortikoid.

2.1.6.1 Efek glukokortikoid meliputi antara lain:

1. Efek anti-inflamasi. Penggunaan klinik kortikosteroid sebagai anti-inflamasi merupakan terapi paliatif, yaitu hanya gejalanya yang dihambat, sedangkan penyebab penyakit tetap ada. Misalnya, akibat trauma, infeksi dan alergi ditandai dengan gejala peradangan berupa kemerahan (rubor), rasa sakit (dolor), panas (kalor), bengkak (tumor), dan gangguan fungsi (functio laesa). Berkhasiat merintanginya terbentuknya cairan peradangan dan edema setempat. Misalnya, selama radiasi sinar X di daerah kepala dan tulang punggung. Hal inilah yang menyebabkan obat ini banyak digunakan untuk berbagai penyakit, bahkan sering disebut *live saving drug*. Namun, hal ini juga yang menyebabkan terjadinya *masking effect* karena gejala peradangan disembunyikan sehingga tampak dari luar seolah-olah penyakit sudah sembuh. Keadaan ini berbahaya pada kondisi penyakit yang parah, misalnya penggunaan prednisone pada pasien asma yang sebetulnya juga menderita tuberculosis. Efek permisif prednisone menyebabkan bronkhodilatasi sehingga pasien asma lega bernafas namun menyembunyikan gejala inflamasi yang disebabkan oleh penyakit tuberculosis.

2. Daya immunosupresif yakni menekan reaksi-reaksi tangkis tubuh seperti yang terjadi pada tranpalntasi organ. Produk antibodies dihambat, jumlah limfosit dan jaringan limfa berkurang, yang berakibat turunnya daya tangkis. Tubuh menjadi peka bagi infeksi oleh bakteri, virus, fungi dan parasite. Peningkatan gluconeogenesis dan efek katabol. Pembentukan hidrat-arang dari protein dinaikkan dengan kehilangan nitrogen, penggunaannya di jaringan perifer dikurangi dan penyimpanannya sebagai glikogen ditingkatkan. Efek katabol merintangi pembentukan protein dari asam amino, sedangkan pengubahannya ke glukosa dipercepat. Sebagai akibat dapat terjadi osteoporosis (tulang menjadi rapuh karena massa dan kepadatannya berkurang), atrofia otot dan kulit dengan terjadinya striae (garis-garis). Anak-anak dihambat pertumbuhannya, sedangkan penyembuhan borok (lambung) dipersukar. Pada seseorang yang diberi kortikosteroid dosis tinggi untuk waktu lama dapat menimbulkan gejala, seperti diabetes mellitus, resistensi terhadap insulin meninggi, toleransi terhadap glukosa menurun, dan mungkin terjadi glukosuria. Glukokortikoid meningkatkan kadar glukosa darah sehingga merangsang pelepasan insulin dan menghambat masuknya glukosa kedalam sel otot. Glukokortikoid juga merangsang lipase yang sensitif dan menyebabkan lipolysis. Peningkatan kadar insulin merangsang lipogenesis dan sedikit menghambat lipolysis sehingga hasil akhirnya adalah peningkatan deposit lemak, peningkatan pelepasan asam lemak dan gliserol ke dalam darah.
3. Perubahan pembagian lemak. Yang terkenal adalah penumpukan lemak di atas tulang selangka dan muka yang menjadi bundar (“moon face”) juga di

perut dan di belakang tengkuk (“buffalo hump”). Gejala ini mirip dengan sindroma cushing yang disebabkan oleh hiperfungsi hipofisis atau adrenal atau juga karena penggunaan kortikosteroid yang terlalu lama.

4. Antiflogistik dan antialergi, dengan menghambat segala macam proses radang terutama dari mukosa, terlepas dari sebabnya misalnya akibat infeksi, luka-luka atau reaksi alergi. Interaksi antigen-antibody tidak dihambat, tidakpun terlepasnya histamine, serotonin, prostaglandin dan sebagainya. Tetapi efek buruk mediator-mediator itu seperti radang dan gatal tidaklah terjadi.

Efek anti-radang dan antialergi ini diperkirakan berdasarkan vaso konstriksi dan turunnya permeabilitas kapiler, dengan akibat hilangnya edema, yang biasanya menyertai radang. Stabilitas membrane liposom, yakni kapsul-kapsul kecil dalam protoplasma sel, yang berisi banyak enzim. Bila membrannya pecah enzim-enzim terlepas dan merusak sel-sel di sekitarnya. Kerugian dari efek ini ialah bahwa juga radang yang berguna seperti yang menyertai suatu infeksi, dihambat pula hingga infeksi terselubung (“masked”) (Tjay dan Rahardja, 1978).

2.1.6.2 Efek mineralokortikoid

Efek mineralokortikoid terdiri dari retensi air dan natrium, sedangkan kalium ditingkatkan ekskresinya (Tjay dan Rahardja,2007). Mineralokortikoid bekerja pada tubulus distal dan tubulus pengumpul untuk meningkatkan reabsorpsi Na^+ dari cairan tubulus, serta meningkatkan ekskresi K^+ dan H^+ dalam urin. Secara konseptual, aldosterone bermanfaat sebagai penstimulasi pertukaran Na^+ dan K^+ atau H^+ di ginjal, walaupun mekanisme molekular kation monovalent bukanlah pertukaran kation sederhana 1:1 di dalam tubulus ginjal, walaupun mekanisme

karbohidrat bukanlah pertukaran kation sederhana 1:1 di dalam tubulus ginjal. (Goodman&Gilman,2014).

2.1.7 Indikasi

Glukokortikoid terutama digunakan berdasarkan berbagai khasiatnya sebagai berikut.

2.1.7.1 Terapi substitusi

Digunakan pada insufisiensi adrenal, seperti pada penyakit Addison yang bercirikan rasa letih, kurang tenaga dan otot lemah akibat kekurangan kortisol. Dalam hal ini, diberikan hidrokortison karena efek mineralnya paling kuat.

2.1.7.2 Terapi non spesifik

Berdasarkan khasiat antiradang, daya immunosupresif, daya menghilangkan rasa tidak enak (*malaise*) serta memberikan perasaan nyaman dan segar pada pasien (*sense of well being*). Untuk ini biasanya digunakan prednisolon, triamsinolon, deksametason, dan betametason dengan kerja mineralokortikoid yang dapat diabaikan. Indikasi yang biasa digunakan adalah gangguan-gangguan seperti, Asma hebat yang akut atau kronis, misalnya pada status asthmaticus, kerjanya lebih lambat daripada β_2 -mimetika. Inhalasi (*spray, aerosol*) merupakan terapi baku (*standar*) pada asma kronis, umumnya bersama suatu β_2 -mimetikum. Radang usus akut (*colitis ulcerosa, penyakit Crohn*) Penyakit auto-imun, dimana sistem imun terganggu dan menyerang jaringan tubuh sendiri. Kortikoid menekan reaksi imun dan meredakan gejala penyakit, misalnya pada rema, MS (*multiple sclerosis*), SLE (*systemic lupus erythematosus*), scleroderma, anemia hemolitis, colitis dan penyakit Crohn. Sesudah transplantasi organ, bersama siklosporin dan azatioprin untuk mencegah penolakannya oleh sistem imun tubuh. e. Kanker,

bersama onkolitika dan setelah radiasi X-ray, untuk mencegah pembengkakan dan uedema (khususnya deksametason).

Terapi nonspesifik disamping secara oral yang diminum dalam satu dosis pagi hari karena kadar kortisol alamiah maksimal antara pukul 8 dan 9 dan terendah tengah malam (ritme circadian, ritme siang-malam). Dengan demikian risiko akan supresi sistem HHA lebih kecil. Secara lokal glukokortikoid banyak digunakan pada:

1. Peradangan mata (conjunctivitis, keratitis, blepharitis). Obat yang digunakan untuk terapi singkat adalah hidrokortison, prednisolon, deksametason, betametason dan fluormetolon. Obat-obat ini memiliki aktivitas relatif lemah dan tidak atau sedikit diserap ke dalam darah. Mengingat risiko dan efek sampingnya (katarak dan glaucoma) maka tidak boleh digunakan pada gangguan mata lain (gatal-gatal, mata merah).
2. Peradangan telinga (otitis media dan otitis externa kronis) adakalanya terkombinasi dengan antibiotika.
3. Peradangan mukosa hidung (rhinitis), pilek, dan polip untuk menghambat atau mencegah pertumbuhannya, digunakan dalam bentuk spray hidung.
4. Pengembangan dan uedema bronchi pada asma. Dalam bentuk aerosol-berdosis dengan beklometason, budisonida, dan flutikason disemprotkan ke dalam tenggorok dan berefek lokal di bronchi.
5. Rektal pada wasir yang meradang. Dalam bentuk supositoria biasanya digunakan hidrokortison atau triamsinolon dikombinasi dengan anestetik local umumnya lidokain. Sebagai lavemen/klisma mengandung betametason atau prednisolon, digunakan pada radang usus besar (colitis ulcerosa).

6. Peradangan sendi (bursitis dan synovitis), secara intra-artikuler (diantara sendi-sendi) disuntikkan hidrokortison atau triamsinolon guna mencapai efek lokal.
7. Dermal, berkat efek anti-radang dan antimitotiknya, zat ini dapat menyembuhkan dengan efektif bermacam bentuk eksim, dermatitis, psoriasis (penyakit sisik) dan prurigo (bintil-bintil gatal). Aktivitas kerjanya tergantung pada kekuatan obat (triamsinolon lebih kuat dibanding hidrokortison), kadar obat (triamsinolon 0,1% lebih kuat dari yang 0,05%), jenis penyakitnya (eksim mudah kambuh bila digunakan fluokortikoida khasiat kuat), daya penetrasi kebagian kulit yang mana (hidrokortison di kulit lengan bawah diresorpsi 1% dari dosis dibanding 6% bila dioleskan di muka), basis salep yang digunakan (salep lebih baik dari krim karena bertahan lebih lama di kulit), cara penggunaan (oklusi/tutup kulit dengan plastic 10 kali lebih penetrasi dibanding hanya dioles), serta adanya zat-zat tambahan (urea, asam laktat, propilenglikol, asam salisilat) yang bersifat keratolitik atau penghidratasi selaput tanduk (Tjay dan Rahardja, 2007).

2.1.8 Kontraindikasi

Sebenarnya sampai sekarang tidak ada kontraindikasi absolute kortikosteroid. Pemberian dosis tunggal besar bila diperlukan selalu dapat dibenarkan, keadaan yang mungkin dapat merupakan kontraindikasi relative dapat dilupakan, terutama pada keadaan yang mengancam jiwa pasien. Bila obat akan diberikan untuk beberapa hari atau beberapa minggu, kontraindikasi relative, yaitu diabetes mellitus, tukak peptic/duodenum, infeksi berat, hipertensi atau gangguan sistem kardiovaskular lain patut diperhatikan. Dalam hal yang terakhir ini,

dibutuhkan pertimbangan matang antara risiko dan keuntungan sebelum obat diberikan. (Suherman, 2007)

2.1.9 Efek Samping

Efek samping kortisol terutama tampak pada penggunaan lama dengan dosis tinggi, yakni melampaui 50 mg sehari atau dosis setaraf dengan derivat sintetisnya. Efek ini menyerupai gejala dari suatu gangguan yang disebabkan oleh produksi kortisol faal berlebihan, yakni sindroma Cushing. Sindroma Cushing sering kali disebabkan oleh suatu tumor di hipofisis dan hiperproduksi ACTH. Gejala utamanya adalah retensi cairan di jaringan-jaringan yang menyebabkan naiknya berat badan dengan pesat, muka menjadi tembam dan bundar (“muka bulan”), adakalanya kaki-tangan gemuk (bagian atas). Selain itu, terjadi penumpukan lemak di bahu dan tengkuk. Kulit menjadi tipis, lebih mudah terluka, dan timbul garis kebiru-biruan (striae). Ada tiga kelompok efek samping berdasarkan khasiat faal pokoknya, yakni efek glukokortikoid, efek mineralokortikoid, dan efek umum.

2.1.9.1 Efek glukokortikoid

Efek glukokortikoid dapat menimbulkan efek samping sebagai berikut.

1. Imunosupresi, yakni menekan reaksi tangkis tubuh, seperti yang terjadi pada transplantasi organ. Jumlah dan aktivitas limfosit-T/B dikurangi, pada dosis amat tinggi juga produksi antibodies. Efeknya adalah turunnya daya tangkis dan tubuh menjadi lebih peka bagi infeksi oleh jasad-jasad renik. Lagipula gejala klinis dari infeksi tersebut dan peradangan menjadi sulit dibedakan. TBC dan infeksi parasite dapat direaktifkan, begitu pula tukak lambung-usus dengan risiko meningkatnya perdarahan dan perforasi.

2. Atrofia dan kelemahan otot (myopati steroid), khusus dari anggota badan dan bahu. Lebih sering terjadi pada hidrokortison daripada derivat sintetisnya.
3. Osteoporosis (rapuh tulang) karena menyusutnya tulang dan risiko besar akan fraktur bila terjatuh. Efek ini terutama pada penggunaan lama dari dosis di atas 7,5 mg prednisone sehari (atau dosis ekuivalen dari glukokortikoid lain), seperti pada rema dan asma hebat. Pencegahan dapat dilakukan efektif dengan vitamin D3 + kalsium, masing-masing 500 UI dan 1000 mg sehari. Senyawa bisofonat (prednisolon, risedronat) kini juga sering digunakan.
4. Merintang pertumbuhan pada anak-anak, akibat dipercepatnya penutupan epifisis tulang pipa.
5. Atrofia kulit dengan striae, yakni garis kebiru-biruan akibat perdarahan di bawah kulit, juga luka/borok sukar sembuh karena penghambatan pembentukan jaringan granulasi (efek katabol).
6. Diabetogen. Penurunan toleransi glukosa dapat menimbulkan hiperglikemia dengan efek menjadi manifest atau memperhebatnya diabetes. Penyebabnya adalah stimulasi pembentukan glukosa berlebihan di dalam hati.
7. Gejala Cushing
8. Antimitosis, yakni menghambat pembelahan sel (mitose), terutama kortikoidafluor kuat, yang hanya digunakan secara dermal pada penyakit psoriasis (psisik).

2.1.9.2 Efek mineralokortikoid

Efek mineralokortikoid dapat menyebabkan efek samping berupa

1. Hipokalemia akibat kehilangan kalium dengan kemih, dan

2. Udema dan berat badan meningkat karena retensi garam dan air, juga resiko hipertensi dan gagal jantung.

2.1.9.3 Efek umum

Efek umum dapat menyebabkan efek samping berupa

1. Efek sentral (atas SSP) berupa gelisah, rasa takut, sukar tidur, depresi, dan psikosis. Gejala euphoria dengan ketergantungan fisik dapat pula terjadi.
2. Efek androgen, seperti acne, hirsutisme, dan gangguan haid.
3. Katarak (bular mata) dan naiknya tekanan intraokuler (glaucoma), juga bila digunakan sebagai tetes mata. Risiko glaucoma meningkat.
4. Bertambahnya sel-sel darah: eritrositosis dan granulosis.
5. Bertambahnya nafsu makan dan berat badan.
6. Reaksi hipersensitivitas. Pada penggunaan intra-artikuler; iritasi dan sakit di tempat injeksi, abses steril, prednisolon (kesemutan) dan khusus setelah injeksi berulang, destruksi dari sendi.

2.2 Sediaan Kortikosteroid

Sediaan kortikosteroid dapat diberikan oral, parenteral (IV, IM, intrasinovial dan intralesi) dan topikal pada kulit atau mata (salep, Krim, losio) atau aerosol melalui jalan nafas. Pada semua cara pemberian topikal kortikosteroid dapat diabsorpsi dalam jumlah cukup untuk menimbulkan efek sistemik dan menyebabkan penekanan adrenokortikosteroid.

**Tabel 2.3 Beberapa Sediaan Kortikosteroid dan Analog Sintetiknya
(Gunawan,2012)**

Nama generic	Oral	Parenteral	Topikal
Deksokortison asetat	-	5 mg/ml (minyak)	-
Fluodrokortisison asetat	0,1 mg	-	-
Kortisol/Hidrokortison	5-20 mg	25,50 mg/ml (suspensi)	0,1-2% (krim, salep, losion)
Kortisol asetat	-	25 mg/ 5 ml (suspensi)	0,1-1% (krim, salep, losion)
Kortisol sipionat	2mg/ml (suspensi)	-	-
Kortison asetat	5-25 mg	25,50 mg/ml	-
Prednison	5 mg	-	-
Prednisolon	5 mg	-	-
Metilprednisolon	4 mg	40 mg/ml	-
6-Metilprednisolon	4 mg	20, 40, 80 mg/ml (suspensi)	0,25 % ; 1%
Metilprednisolon Na suksinat	-	40-1000 mg bubuk	-
Deksametason	0,5 mg (eliksir)	4 mg/ml	0.01-0,1%
Deksametason asetat	-	2-16 mg/ml	-
Deksametason Na fosfat	-	(suspensi) 4-24 mg/ml	0,1%
Betametason	0,5 mg	-	-
Betametason dipropionat	-	-	0,05 % ;0,1%
Betametason valerat	-	-	0,01 % ; 0,1%

Sediaan-sediaan tersebut antara satu dengan yang lainnya dalam penggunaannya dapat bertindak sebagai komplemen pada regimentasi terapi pasien.

2.2.1 Kortikosteroid Dermal

Kortikosteroid merupakan obat manjur paling ampuh dalam pengobatan gangguan kulit dan digunakan secara luas. Berkat efek antiradang dan antimitosisnya zat-zat ini dapat menyembuhkan dengan efektif bermacam-macam bentuk ekzem dan dermatitis, psoriasis (penyakit sisik) dan prurigo (bintil-bintil gatal). Tetapi tidak jarang gangguan khususnya ekzem segera kambuh lagi terutama bila digunakan fluorkortikoida dengan khasiat kuat (Tjay dan Rahardja, 2007).

Atas dasar aktivitasnya kortikoida local dibagi dalam 4 tingkatan dengan urutan potensi yang meningkat.

Tabel 2.4 Tingkat-tingkat potensi dari sejumlah glukokortikoid pada penggunaan dermal

Tingkat I. Lemah			
Hidrokortison	asetat	1 %	Enkacort
Metilprednisolon	asetat	2,5	Neo Medrol
Tingkat II. Sedang			
Desokmietason	+salis	0,25 %	Esperson
Deksametason	+klorhrksidin	0,04	Dexatopic
Hidrocortison	butirat	0,1	Lucoid
Flukortolon	pivalat	0,25	Ultralan
Flumetason	pivalat	0,02	Locacorten
Fluosinolon	asetonida	0,025	Synalar
flupredniden	+neomycin 0,5%	0,1	Decoderm 3
Klobetason	butirat	0,05	Emovate
Triamsinolon	asetonida	0,1	Kenacort-A
Tingkat III. Kuat			
Beklometason	dipropionat	0,025%	Cleniderm
Alklometason	dipropionat	0,05	Perderm
Betametason	valerat	0,1	Celestoderm-V
Betametason	dipropionat	0,05	Diprosone-OV
Budesonide		0,025	Preferide
Diflukortolon	valerat	0,1	Nerisona
Flukorolon	asetonida	0,025	Topilar-N
Flutikason	Propionat	0,05	Cutivate
Halometason		0,05	Sicorten
Halsinonida		0,1	Halog
Mometason	furoat	0,1	Elocon
Prednikarbat		0,25	Dermatop
Tingkat IV. Sangat kuat			
Klobetasol	propionst	0,05	Dermovate

2.3 Tapering Off Kortikosteroid

Tapering off atau lebih sering disebut dose tapering off merupakan penurunan dosis obat tertentu ketika obat hendak dihentikan penggunaannya. Tujuan dilakukannya tapering off adalah agar tubuh kita tidak mengalami gangguan akibat penghentian obat yang bersifat tiba-tiba. Tidak semua obat dilakukan dose tapering off, hanya untuk obat-obat yang memiliki efek berlebihan pada tubuh yang akan dilakukan tapering off. Tujuan dilakukannya tapering off pada beberapa obat adalah agar tubuh tidak menyadari secara langsung bila dosis obat tersebut telah dikurangi dan akhirnya dihentikan sama sekali. Bila obat

dihentikan secara mendadak, tubuh akan mengalami gejala putus obat (Yustisia, 2017).

Obat yang bias mengalami tapering *off* adalah obat golongan kortikosteroid. Obat ini memiliki efek antiinflamasi dengan menekan migrasi leukosit polimorfonuklear dan mengembalikan peningkatan permeabilitas kapiler. Efek penekanan sistem imun terjadi dengan mekanisme penurunan aktivitas dan volume sistem limfatik, serta pada dosis tinggi dapat menekan fungsi adrenal. Bila digunakan dalam dosis tinggi dan jangka panjang, kortikosteroid dapat menyebabkan penekanan fungsi kelenjar adrenal, penekanan sistem imun, sarcoma kaposi, efek pada mata, miopati, serta gangguan psikiatrik (Yustisia, 2017).

Setelah penggunaan steroid jangka panjang, diperlukan penurunan dosis secara bertahap. Penurunan dosis steroid secara bertahap dilakukan dengan prinsip-prinsip berikut:

1. Tidak semua penggunaan steroid perlu dilakukan penurunan dosis bertahap. Penggunaan kortikosteroid kurang dari 2 minggu tidak diperlukan penurunan dosis bertahap. Penggunaan steroid secara sistemik dalam jangka waktu 2 minggu hanya menyebabkan penurunan produksi kortisol endogen secara sementara.
2. Penurunan dosis steroid harus mempertimbangan risiko kemungkinan kembalinya penyakit. Bila terjadi kekambuhan penyakit, dosis steroid harus dinaikkan kembali.
3. Penggunaan steroid selama 2-4 minggu, dilakukan 1-2 minggu.

4. Penggunaan steroid lebih dari 4 minggu, dilakukan penurunan dosis bertahap selama 1-2 bulan.
5. Penghentian steroid dapat dilakukan dengan melihat fungsi aksis HPA dengan melakukan pemeriksaan kortisol di pagi hari. Bila didapatkan hasil: Bila kadar kortisol $<3 \mu\text{g/dL}$ lanjutkan penggunaan steroid dosis fisiologis selama 3 bulan. Setelah itu dilakukan pemeriksaan aksis HPA lagi. Bila kadar kortisol $3-20 \mu\text{g/dL}$ dilakukan pemeriksaan stimulasi hormon adrenokortikotropik (ACTH). Bila hasil pemeriksaan stimulasi ACTH normal, maka terapi steroid dihentikan. Bila hasil pemeriksaan stimulasi ACTH tidak normal, lanjutkan penggunaan steroid dosis fisiologis selama 3 bulan. Setelah itu dilakukan pemeriksaan aksis HPA lagi. Bila kadar kortisol $>20 \mu\text{g/dL}$ pemakaian steroid dapat dihentikan.
6. Penurunan dosis steroid secara bertahap tidak dibutuhkan pada pasien yang mendapatkan steroid *alternate-day* (berselang seling) atau penggunaan dosis di bawah dosis fisiologis dalam jangka kurang dari 1 bulan.
7. Penurunan dosis secara bertahap dilakukan dengan cara menurunkan dosis steroid yang melebihi dosis fisiologis menjadi dosis steroid fisiologis. Dosis steroid fisiologis setara dengan 5-7 mg prednisolone per hari atau 15-20 mg hidrokortison per hari. Disarankan dilakukan konversi steroid menjadi hidrokortison karena waktu paruh yang lebih singkat atau prednisolon selang sehari.
8. Tidak disarankan menghentikan steroid, terutama steroid sistemik secara mendadak karena dapat menyebabkan *rebound flare up*.

2.3.1 Penghentian Kortikosteroid

Penghentian kortikosteroid yang diberikan secara sistemik sebaiknya dilakukan secara bertahap pada pasien yang tidak mempunyai kemungkinan terjadinya kekambuhan penyakit dan mempunyai kondisi sebagai berikut:

1. Baru saja menerima pengobatan berulang (terutama jika digunakan selama lebih dari tiga minggu).
2. Menjalani pengobatan jangka pendek dalam waktu setahun setelah penghentian terapi jangka panjang.
3. Supresi adrenal yang disebabkan oleh penyebab lain.
4. Menerima prednisolon lebih dari 40 mg sehari (atau yang setara).
5. Diberikan dosis pada malam hari berulang-ulang.
6. Menjalani pengobatan lebih dari 3 minggu.

Pemberian kortikosteroid secara sistemik mungkin dapat dihentikan secara tiba-tiba/ mendadak pada kondisi di mana penyakit tidak mungkin kambuh dan yang telah menerima pengobatan selama 3 minggu atau kurang serta yang tidak termasuk pada kelompok pasien yang telah disebutkan di atas.

Selama penghentian kortikosteroid, dosis dapat dikurangi dengan cepat sampai mencapai dosis fisiologis (setara dengan prednisolon 7,5 mg sehari) dan kemudian dikurangi secara lebih perlahan. Pengamatan penyakit diperlukan selama proses penghentian pengobatan untuk memastikan bahwa penyakit tidak kambuh (PIONAS, 2015).

Berikut tapering *off* obat golongan kortikosteroid:

1. Betamethasone

Diindikasikan untuk supresi inflamasi dan gangguan alergi; *hyperplasia adrenal congenital*, lihat keterangan di atas; telinga; mata; hidung. Diberikan dengan dosis Oral, umum 0,5 - 5 mg/hari; lihat pemberian dosis di atas. Ulserasi oral, (penggunaan tidak dianjurkan), dewasa dan anak di atas 12 tahun, 500 mcg dilarutkan dalam 20 mL air dan dibilas sekitar mulut 4 kali sehari, tidak ditelan. Injeksi intramuskular atau injeksi intravena lambat atau infus, 4 - 20mg, diulangi sampai 4 kali dalam 24 jam; anak melalui injeksi intravena lambat, sampai umur 1 tahun 1 mg, umur 1-5 tahun 2 mg, umur 6-12 tahun 4 mg, diulangi sampai 4 kali dalam 24 jam disesuaikan dengan respon.

2. Dexamethasone

Diindikasikan untuk supresi inflamasi dan gangguan alergi; *Cushing's disease*, hiperplasia adrenal kongenital; edema serebral yang berhubungan dengan kehamilan; batuk yang disertai sesak napas; penyakit rematik; mata. Diberikan dengan dosis Oral, umum 0,5 - 10 mg/hari; anak 10 - 100 mcg/kg bb/hari; lihat juga pemberian dosis di atas. Injeksi intramuskular atau injeksi intravena lambat atau infus (sebagai deksametason fosfat), awal 0,5 - 24 mg; anak 200 - 400 mcg/kg bb/hari. Edema serebral yang berhubungan dengan kehamilan (sebagai deksametason fosfat), melalui injeksi intravena, awal 10 mg, kemudian 4 mg melalui injeksi intramuskular tiap 6 jam selama 2-4 hari kemudian secara bertahap dikurangi dan dihentikan setelah 5-7 hari. Pengobatan pendukung bakteri meningitis, (dimulai sebelum atau dengan

dosis pertama pengobatan antibakteri, sebagai deksametason fosfat) (tanpa *indikasi*), dengan injeksi intravena 10 mg tiap 6 jam selama 4 hari; anak 150 mcg/kg bb tiap 6 jam selama 4 hari. Catatan: Deksametason 1 mg sebanding dengan deksametason fosfat 1,2 mg sebanding dengan deksametason natrium fosfat 1,3 mg.

3. Fluokortolon

Diindikasikan untuk penyakit yang memerlukan kortikosteroid sistemik: demam reumatik, artritis reumatoid, asma bronkial, reaksi radang dan alergi di kulit; penyakit imunologi: hepatitis kronis aktif, sindrom nefrotik; penyakit darah, beberapa penyakit mata. Diberikan dengan dosis oral: DEWASA 20-60 mg/hari, kadang-kadang perlu sampai 100 mg. Setelah ada perbaikan dosis diturunkan bertahap sebesar 2,5-5 mg/hari setiap 2-4 hari; ANAK mula-mula 1-2 mg/kg bb/hari, dan diturunkan bertahap 2,5 mg sampai dicapai dosis penunjang.

4. Hidrokortison

Diindikasikan untuk kekurangan adrenokortikal; syok; lihat keterangan di atas; reaksi hipersensitif misalnya syok anafilaktik angiodema, penyakit inflamasi usus besar; ambeien; penyakit rematik; mata; kulit. Diberikan dengan dosis Oral, terapi pengganti 20 - 30 mg/hari dalam dosis terbagi lihat bagian 6.3.1; anak 10 - 30 mg. Injeksi intramuskular atau injeksi intravena lambat atau infus 100 -500 mg, 3-3 kali dosis terbagi dalam 24 jam atau sesuai kebutuhan; anak dengan injeksi intravena sampai dengan umur 1 tahun 25 mg, umur 1-5 tahun 50 mg, umur 6-12 tahun 100 mg.

5. Prednisolone

Diindikasikan untuk supresi inflamasi dan gangguan alergi; lihat keterangan di atas; inflamasi usus besar; asma; supresi inflamasi; rematik. Diberikan dengan dosis Oral, awal 10-20 mg/hari (penyakit berat sampai 60 mg/hari), sebaiknya diberikan pagi setelah sarapan pagi, dosis dapat diturunkan dalam beberapa hari tetapi dilanjutkan selama beberapa minggu atau bulan. Pemeliharaan, 2,5-15 mg/hari, tetapi dapat ditingkatkan bila diperlukan, efek samping meningkat pada dosis di atas 7,5 mg/hari. Injeksi intramuscular, prednisolon asetat, 25-100mg sekali atau dua kali seminggu.

6. Methylprednisolone

Diindikasikan untuk supresi inflamasi dan gangguan alergi; udema serebral dihubungkan dengan keganasan; penyakit rematik; kulit. Diberikan dengan dosis Oral, umum 2-40 mg/hari; lihat juga pemberian dosis di atas. Injeksi intramuskular atau injeksi intravena lambat atau infus, awal 10-500 mg; reaksi penolakan pencangkakan sampai 1 g/hari melalui infus intravena selama 3 hari.

2.3 Definisi Anak

Pediatrik berasal dari bahasa Yunani yaitu pedos yang artinya anak dan iatrica yang artinya pengobatan anak. Menurut American Academy of Pediatrics (AAP), pediatrik adalah spesialisasi ilmu kedokteran yang berkaitan dengan fisik, mental dan sosial kesehatan anak sejak lahir sampai dewasa muda. Pediatrik juga merupakan disiplin ilmu yang berhubungan dengan pengaruh biologis, sosial, lingkungan dan dampak penyakit pada perkembangan anak.

Beberapa penyakit memerlukan penanganan khusus pada pasien pediatrik untuk menentukan dosis obat. Perkembangan penanganan klinik penyakit untuk pasien pediatrik sangat berarti. Terdapat banyak prinsip farmakoterapi yang harus dipertimbangan dalam penanganan pasien pediatrik. Terdapat beberapa istilah yang berhubungan dengan pediatrik, di antaranya adalah:

1. Prematur : bayi yang dilahirkan sebelum berusia 37 minggu.
2. Neonatus : usia 1 hari sampai 1 bulan.
3. Bayi : usia 1 bulan sampai 2 tahun.
4. Anak : usia 2 tahun sampai 12 tahun.
5. Remaja : usia 12 tahun sampai 18 tahun (Depkes, 2009).

2.4 Profil Rumah Sakit

Rumah Sakit Prima Husada merupakan Rumah Sakit swasta tipe C yang sudah terakreditasi paripurna ini selalu berkomitmen untuk menjaga kualitas pelayanan dan fasilitas rumah sakit sehingga pasien merasa aman dan nyaman dalam menjalani proses pengobatan. Mempunyai Visi menjadi Rumah Sakit berkualitas prima pilihan seluruh lapisan masyarakat dan memiliki Misi memberikan pelayanan kesehatan dengan aman, tepat, cepat dan akurat, mengutamakan kepuasan pasien dan meningkatkan mutu pelayanan yang berkelanjutan.

RS Prima Husada memberikan pelayanan kesehatan yang bersifat spesialis disetiap unit pelayanan sesuai dengan bidang keahlian masing-masing. Adapun beberapa spesialis yang ada dalam RS Prima Husada antara lain, spesialis anak, syaraf, penyakit dalam, bedah, orthopedi, kandungan, mata, paru, spesialis jantung, tkt, radiologi, fisioterapi, jiwa, anti nyeri anastesi, serta spesialis

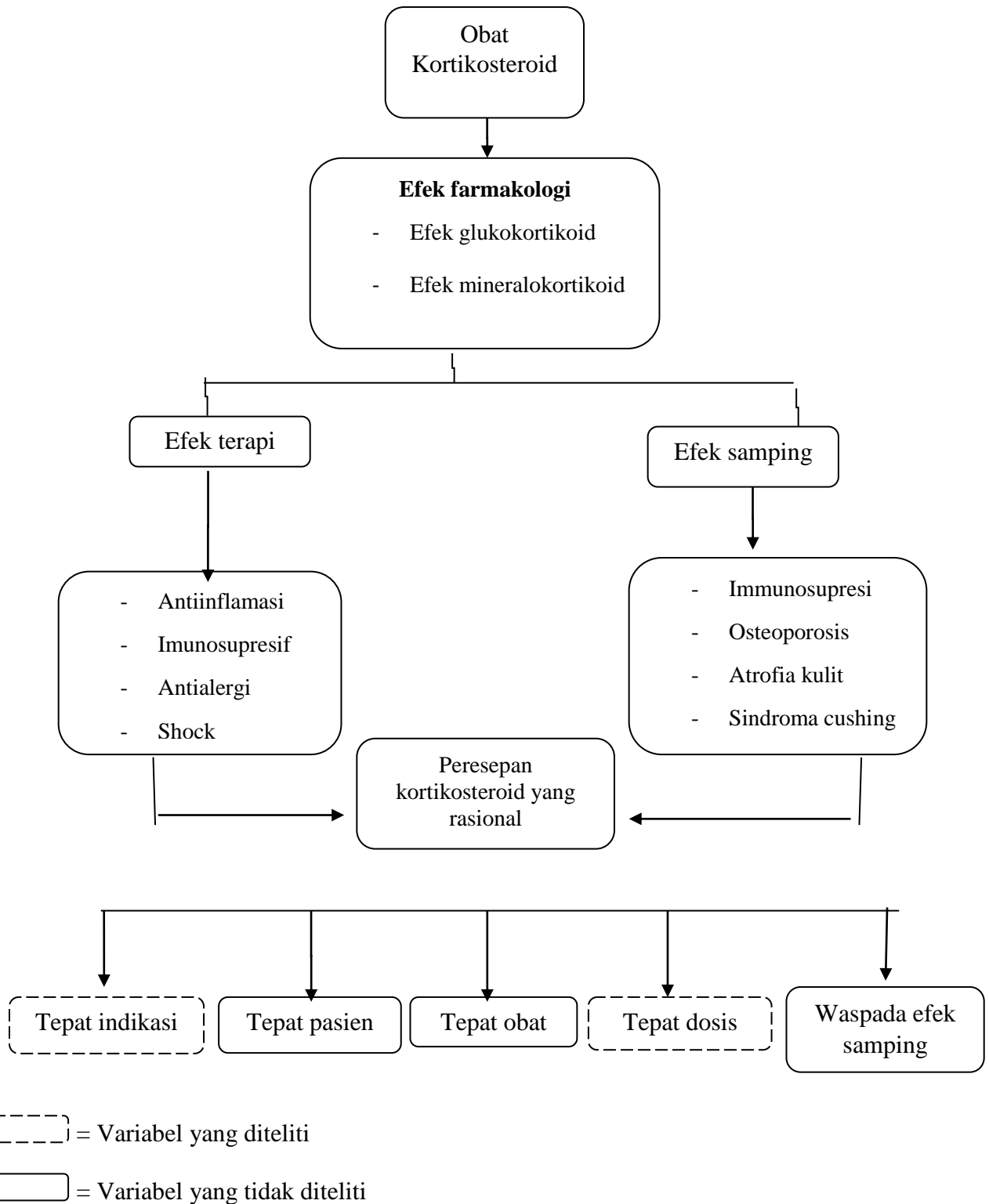
gigi. Rawat jalan Rumah Sakit Prima Husada melayani pasien 7 hari dalam seminggu dan ditangani oleh dokter umum, dokter gigi, dan dokter spesialis yang dibantu oleh tenaga paramedis professional dan terlatih di bidangnya. Di poli anak RS Prima Husada memiliki 3 dokter spesialis anak.

2.5 Kerangka Teori

Kortikosteroid adalah hormon yang diproduksi oleh kelenjar adrenal bagian korteks yang secara struktural mengandung inti steroid. Kortikosteroid tidak hanya diproduksi normal oleh tubuh namun juga dibentuk produk sintetiknya untuk perawatan kesehatan. Kortikosteroid digunakan pada berbagai terapi peradangan dan imunologi (Katzung,2011). Efek farmakologi kortikosteroid yaitu: Efek glukokortikoid meliputi efek anti radang, daya immunosuprosif dan anti alergi, peningkatan gluconeogenesis, efek katabol serta perubahan pembagian lemak. Sedangkan efek mineralokortikoid terdiri dari retensi natrium dan air oleh tubuli ginjal, sedangkan kalium justru ditingkatkan ekskresinya.

Penggunaan obat dapat dikatakan rasional apabila pasien menerima obat yang sesuai dengan kebutuhannya, untuk periode waktu yang adekuat dan dengan harga yang paling murah untuk pasien dan masyarakat (WHO, 1985). Penggunaan obat dikatakan rasional jika memenuhi kriteria yaitu tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, tepat dosis, dan waspada efek samping. Dalam penelitian ini variabel yang akan diteliti adalah ketepatan indikasi dan dosis obat golongan kortikosteroid.

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Bagan Kerangka Konsep