

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Penelitian terdahulu merupakan salah satu acuan yang digunakan dalam penelitian ini sehingga peneliti dapat memperkaya teori yang dapat digunakan untuk menunjang penelitian yang dilakukan. Berikut beberapa penelitian terdahulu yang peneliti pilih sebagai acuan penelitian ini.

Tabel 2.1 Penelitian Terdahulu

Nama Peneliti	Judul Penelitian	Metode	Hasil Penelitian
Adi Yulianto (2014)	Pola Pemberian Kortikosteroid Pada Pasien Ispa Bagian Atas di Puskesmas Sukasada II pada Bulan Mei – Juni 2014	Deskriptif observasional dengan desain <i>cross-sectional</i> . Pengambilan data secara retrospektif	Penggunaan kortikosteroid pada pasien ISPA mencapai 27,1%. Jenis obat yang digunakan: prednison (15,3%) dan deksametason (11,8%)
Saidatun Nurjihani (2019)	Gambaran Penggunaan Kortikosteroid untuk Pasien Rawat Jalan di Puskesmas Sewon I Bantul pada Bulan Juli – September 2015	Deskriptif observasional dengan desain <i>cross-sectional</i> . Pengambilan data secara retrospektif	Dari 346 pasien diresepkan kortikosteroid deksametason tablet 97%, betametason salep 2% dan metilprednisolon tablet 1%

Bella Fevi Aristia (2015)	Evaluasi Penggunaan Kortikosteroid pada Pasien Anak di RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta Januari – Maret 2015	Deskriptif observasional Pengambilan data secara retrospektif	Penggunaan kortikosteroid : -rawat jalan 77,91% (triamsinolon tablet) -rawat inap 48,65% (deksametason injeksi) Evaluasi kesesuaian indikasi : -rawat jalan 90,06% -rawat inap 89,66% Evaluasi kesesuaian dosis : -rawat jalan 100% -rawat inap 48,65%
---------------------------------	--	---	---

Persamaan penelitian ini dengan penelitian terdahulu yaitu mengetahui pola atau gambaran penggunaan obat kortikosteroid, melakukan evaluasi penggunaan obat, dan menggunakan metode deskriptif observasional. Perbedaan dalam penelitian yaitu tempat pengambilan data, sampel penelitian adalah semua pasien yang mendapatkan obat kortikosteroid oral di Puskesmas Mandiraja 2 selama periode pengambilan data dan proses pengambilan data bersifat prospektif. Pada evaluasi penggunaan obat, peneliti melakukan evaluasi ketepatan pasien, dosis, indikasi, obat, dan rute pemberian. Penelitian ini juga menilai *outcome* terapi pasien dan tidak memberikan intervensi apapun.

B. Landasan Teori

1. Kortikosteroid

a. Definsi

Kortikosteroid adalah hormon yang diproduksi di korteks kelenjar adrenal dimana dibagi menjadi dua jenis yaitu mineralokortikoid dan glukokortikoid (Pihlajoki *et al.*, 2015). Obat kortikosteroid adalah obat yang mengandung kortikosteroid yang diproduksi secara sintetik oleh industri farmasi. Produksi obat ini digunakan sebagai terapi antiinflamasi dan imunosupresan dalam farmasi klinik (Suherman *and* Ascobat, 2007).

b. Klasifikasi

1) Mineralokortikoid

Mineralokortikoid yang diproduksi adalah aldosteron yang disintesis oleh bagian terluar korteks adrenal yang disebut zona glomerulus (zG). Zona ini tersusun atas sel glomerulus padat, memiliki sedikit sitoplasma, mitokondria, lipid, dikelilingi oleh membran protein dan perluasan jaringan kapiler dari kapsul (Pignatti *et al.*, 2016). Mineralokortikoid mempunyai fungsi utama mengatur keseimbangan cairan dan elektrolit dalam tubuh melalui retensi garam, selain itu juga berperan dalam renin-angiotensin-aldosteron sistem (RAAS) untuk mengontrol tekanan darah (Pihlajoki *et al.*, 2015).

Aldosteron disintesis dari prekursor kolesterolnya. Proses steroidogenik dimulai setelah pengangkutan kolesterol bebas yang dilepaskan oleh kolesterol ester hidrolase (CEH), dari kolesteril ester yang disimpan dalam lipid. Selain itu kolesterol didapatkan dari sintesis dan penyerapan de novo dari lipoprotein yang bersirkulasi di mitokondria bagian luar (OMM). Kemudian kolesterol ditranslokasi ke membran mitokondria bagian dalam (IMM) di bawah kendali protein steroidogenik akut regulasi (StAR), CYP11A1, juga dikenal sebagai kompleks pembelahan rantai samping kolesterol. Sintesis steroid dimulai dengan membelah rantai samping kolesterol untuk menghasilkan pregnenolon. Pregnenolon kemudian dimetabolisme oleh 3 β -hidroksisteroid

dehidrogenase (3β HSD) di retikulum endoplasma (ER) menjadi progesteron, yang kemudian diubah menjadi 11-deoksikortikosteron oleh 21-hidroksilase (CYP21), perubahan ini terjadi di retikulum endoplasma. Aldosteron sintase, atau CYP11B2, kemudian menyelesaikan sintesis aldosteron di mitokondria dengan reaksi 11β -hidroksilasi, diikuti oleh hidroksilasi karbon 18 dan selanjutnya oksidasi gugus karbon 18-hidroksi menjadi sebuah aldehida, untuk menghasilkan aldosteron (Bollag, 2014).

2) Glukokortikoid

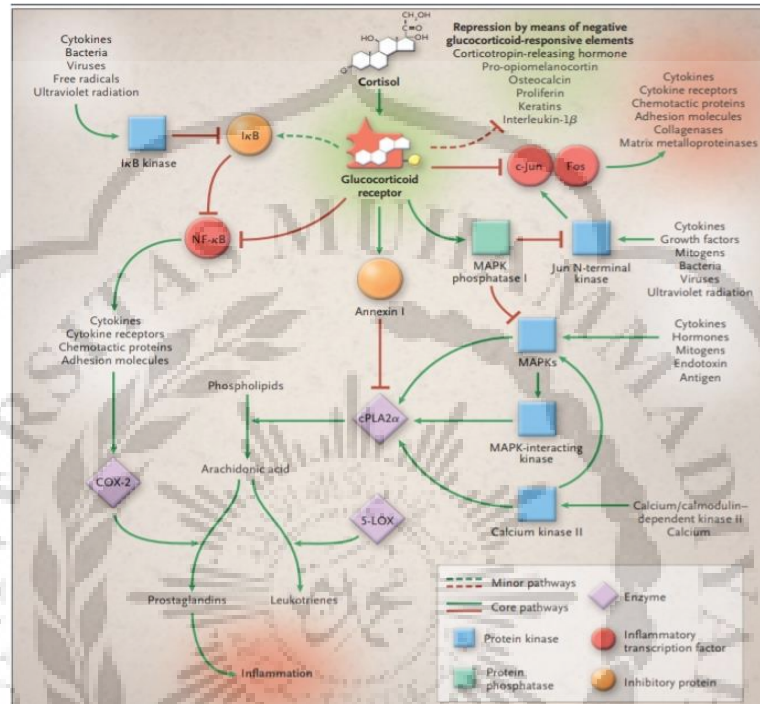
Glukokortikoid (GC) yang diproduksi yaitu kortison dimana disintesis pada lapisan kedua korteks yang disebut zona feskulata (zF). Zona ini terdiri atas retikulum endoplasma, lipid, mitokondria dalam jumlah yang cukup banyak. Glukokortikoid diproduksi sebagai respon hormon adrenokortikotropik (ACTH) yang berfungsi dalam metabolisme, imunitas, perkembangan dan perilaku individu (Pignatti *et al.*, 2016).

Sintesis kortison hampir sama dengan aldosteron. Setelah terbentuk progesteron, kemudian dihidroksilasi oleh steroid 21-hidroksilase (CYP21A2). Dengan ekspresi steroid 17α hidroksilase (CYP17A1), sel steroidogenik manusia memproduksi 17α -hidroksipregnenolom dan 17α -hidroksiprogesteron melalui hidroksilasi, masing-masing, pregnenolon dan progesteron. Dalam langkah terakhir, 11-deoksikortikosteron dan/atau 11-deoksikortisol dihidroksilasi oleh 11β -hidroksilase (CYP11B1) menciptakan bioaktif glukokortikoid. Glukokortikoid bioaktif, kortikosteron atau kortisol, bisa dinonaktifkan oleh 11β -hidroksisteroid dehidrogenase 2 (11β HSD2) di sitosol menjadi 11-dehidrokortikosteron atau kortison. Sebaliknya, metabolit yang tidak aktif juga dapat diaktifkan kembali oleh 11β -hidroksisteroid dehidrogenase 1 (11β HSD1) di sitosol (San, Verena *and* Thomas, 2019).

c. Mekanisme Farmakologi

Kortikosteroid terutama glukokortikoid diketahui mempunyai efek farmakologi sebagai antiinflamasi dan immunosupresan.

- 1) Berdasarkan gambar 2.1 efek antiinflamasi kortikosteroid dapat terjadi melalui tiga mekanisme yaitu :



Gambar 2.1 Mekanisme kortikosteroid sebagai antiinflamasi (Rhen and Cidlowski, 2005)

- a) Induksi dan aktivasi aneksin I

Aneksin I (juga disebut lipokortin-1) adalah protein antiinflamasi yang berinteraksi dan menghambat secara fisik dengan sitosol fosfolipase A2a (cPLA2a). Aktivasi cPLA2a oleh rangsangan inflamasi dimulai dengan pergerakan fosfolipase dari sitosol ke perinuklear membran, di mana ia menghidrolisis fosfolipid yang mengandung asam arakidonat. GC menginduksi aneksin I, dengan menghambat cPLA2a, memblokir pelepasan asam arakidonat dan konversi selanjutnya menjadi eikosanoid (yaitu prostaglandin (PGE), tromboksan, prostasiklin, dan

leukotrien). Dengan pemblokiran ini maka mediator inflamasi tidak terbentuk (Rhen *and* Cidlowski, 2005).

b) Induksi MAPK fosfatase 1

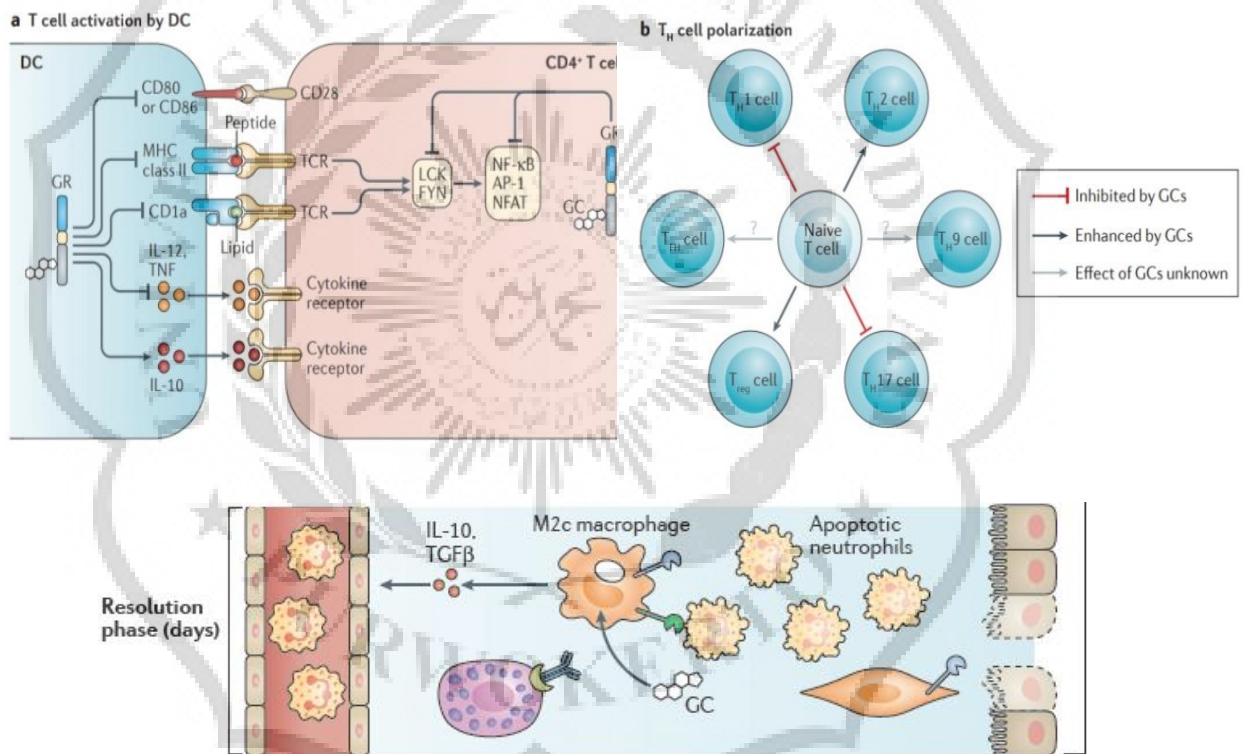
Sitokin, infeksi bakteri dan virus, dan radiasi ultraviolet adalah beberapa sinyal inflamasi yang dapat mengaktifkan MAPK (*Mitogen-activated protein kinase*) dan memicu kinase untuk memfosforilasi dan mengaktifkan kinase terminal-N Jun, yang kemudian memfosforilasi transkripsi faktor c-Jun. Homodimer c-Jun terfosforilasi dan heterodimer c-Jun-Fos mengikat rangkaian DNA yang disebut elemen respons aktivator protein 1 dan menginduksi transkripsi inflamasi dan gen imun. MAPK fosfatase 1 mendefosforilasi dan menonaktifkan kinase terminal-N Jun, sehingga menghambat c-Jun-transkripsi. MAPK fosfatase 1 juga mendefosforilasi dan menonaktifkan semua protein MAPK termasuk terminal N-Jun kinase, *extracellular-signal-related* kinase 1 dan 2, dan p38 kinase. Akibatnya, MAPK fosfatase 1 juga dapat menghambat aktivitas cPLA2a dengan memblokir fosforilasinya oleh MAPK dan kinase yang berinteraksi dengan MAPK. GC dan reseptor GC secara langsung mengganggu transkripsi c-Jun. Interferensi transkripsi antara reseptor GC dan homodimer c-Jun (dan c-Jun-Fos heterodimer) dihasilkan dari interaksi protein-protein dan telah terbukti menjadi mekanisme antiinflamasi utama (Rhen *and* Cidlowski, 2005).

c) Represi transkripsi siklooksigenase 2

Kompleks reseptor-GC secara fisik berinteraksi dengan (*nuclear factor kappa β*) NF-kB untuk memblokir aktivitas transkripsi. Dalam keadaan tidak aktifnya NF-kB disimpan dalam sitoplasma oleh protein penghambat bernama I κ B. TNF- α , interleukin-1 (IL-1), mikroba patogen, infeksi virus, dan sinyal inflamasi lainnya memicu sinyal yang mengaktifkan I κ B kinase. Fosforilasi I κ B mengarah ke *ubiquination* dan degradasi oleh

proteasom, membuka lokalisasi nuklear sinyal pada NF- κ B. Di dalam nukleus, NF- κ B mengikat DNA urutan yang disebut elemen NF- κ B dan merangsang transkripsi sitokin, kemokin, molekul adhesi sel, faktor komplemen, dan reseptor untuk molekul ini. NF- κ B juga menginduksi transkripsi siklooksigenase 2, enzim esensial untuk produksi PGE. Dengan demikian kompleks reseptor-GC menjadi antagonis dan merepresi siklooksigenase 2. Dengan represi tersebut maka mediator inflamasi tidak terbentuk (Rhen and Cidlowski, 2005).

2) Imunosupresan



Gambar 2.2 Mekanisme kortikosteroid sebagai imunosupresan (Cain and Cidlowski, 2017)

Berdasarkan gambar 2.2 GC mempunyai efek imunosupresan dengan menekan aktivasi sel CD4 + T secara tidak langsung dengan memodulasi fungsi sel dendritik (DC) (antigen presenting, ko-stimulasi dan produksi sitokin) dan langsung dengan mengatur pensinyalan *T cell receptor* (TCR). GC mempengaruhi polarisasi sel *T helper* (TH), mendukung diferensiasi sel TH2 dan sel *T regulatory* (Treg). GC

mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam deteksi patogen dan jaringan trauma, termasuk reseptor pengenalan pola (*pattern recognition receptor/PRRs*), reseptor sitokin dan faktor komplemen, sekaligus menghambat ekspresi sitokin proinflamasi dan kemokin. Gen-gen tersebut terlibat dalam imunitas adaptif dihambat oleh paparan GC. Selain itu GC menyebabkan sel B imatur lebih sensitif dibandingkan sel B matur. Sel B mengekspresikan reseptor glukokortikoid dan hal ini akan mempengaruhi beberapa faktor transkripsi sinyal *B cell receptor* (BCR) misalnya, *activator protein-1*, NF- κ B dan *nuclear factor of activated T cells* (Cain and Cidlowski, 2017).

Selain itu GC juga mempengaruhi makrofag. Makrofag merupakan *antigen presenting cell* (APC) yang mengekspresikan *pattern recognition receptors* (PRRs) sehingga menghasilkan mediator pro-inflamasi apabila terdapat ikatan antara PRR dengan patogen. Pada fase awal inflamasi, GC menghambat ekspresi banyak sitokin pro-inflamasi, termasuk interleukin, interferon, TNF dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF). Pada fase resolusi, GC menginisiasi program gen dalam monosit dan diferensiasi makrofag 'M2c' yang diaktifkan secara alternatif, sehingga *polymorphonuclear leukocytes* apoptosis dan mengeluarkan faktor antiinflamasi (Cain and Cidlowski, 2017).

d. Indikasi

- 1) Terapi substitusi
 - a) Insufisiensi adrenal

Insufisiensi adrenal mempunyai manifestasi akut dan kronik yang kemudian dikelompokkan menjadi 2 kategori :

- (1) Insufisiensi adrenal primer, terjadi karena defisiensi semua hormon adrenokortikoid dan kondisi autoimun yang disebut penyakit Addison's yang ditandai dengan destruksi korteks adrenal. Dapat juga terjadi karena tuberkulosis dan penghentian penggunaan kortikosteroid jangka panjang (Joseph *et al.*, 2016).

- (2) Insufisiensi adrenal sekunder, terjadi bila kekurangan ACTH yang menstimulasi korteks adrenal. Paling sering karena terapi glukokortikoid eksogen, tapi dapat juga terjadi akibat hipopituitari generalisata (biasanya akibat tumor pituitary atau hipotalamus) atau defisiensi ACTH (mungkin karena proses autoimun).

Terapi insufisiensi adrenal akut dengan injeksi intravena hidrokortison 100 mg dan dilanjutkan infus intravena 100-200 mg. Insufisiensi adrenal kronik primer diberikan terapi hidrokortison 20-25 mg/hari dan sekunder 15-20 mg/hari (Charmandari, Nicolaidis *and* Chrousos, 2014).

b) Hiperplasia adrenal kongenital

Pada penyakit turunan ini terjadi defisiensi aktivitas salah satu atau lebih enzim yang diperlukan untuk biosintesis GC. Karena produksi kortisol dan atau aldosteron berkurang dan tidak terjadi reaksi umpan balik negatif, maka produksi hormon steroid lain bertambah. Semua pasien hiperplasia adrenal kongenital membutuhkan terapi substitusi kortisol, dan bila perlu juga dapat diberikan kortikosteroid yang meretensi ion natrium. Kortisol diberikan pagi hari 20 mg dan sore hari 10 mg (Suherman *and* Ascobat, 2007).

2) Terapi non endokrin

Di bawah ini dibahas beberapa penyakit yang bukan merupakan kelainan adrenal atau hipofisis, tetapi diobati dengan kortikosteroid. Dasar pemakaiannya adalah efek antiinflamasi dan kemampuannya menekan reaksi imun. Dosis yang digunakan bervariasi, sesuai dengan keadaan penyakitnya.

a) Fungsi paru pada fetus

Penyempamaan fungsi paru fetus dipengaruhi sekresi kortisol pada fetus. Pemberian GC dosis tinggi kepada ibu hamil akan membantu pematangan fungsi paru pada fetus yang akan dilahirkan prematur sehingga risiko terjadinya *respiratory distress*

syndrome, perdarahan intraventrikular dan kematian berkurang. Rekomendasi terapi betametason atau deksametason selama 2 hari diberikan pada minggu ke 27-34 kehamilan (Suherman *and* Ascobat, 2007). Namun perlu diperhatikan terkait dosis dan durasi penggunaan karena dosis yang terlalu besar dan jangka waktu lama akan mengganggu berat badan, fungsi otak, dan perkembangan kelenjar adrenal fetus (Bolt et al., 2001).

b) Arthritis

GC hanya diberikan pada pasien arthritis reumatoid yang sifatnya progresif, dengan pembengkakan dan nyeri sendi yang hebat sehingga pasien tidak dapat bekerja, meskipun telah istirahat, terapi fisik dan obat golongan antiinflamasi nonsteroid. GC yang dipilih adalah dengan masa kerja sedang yaitu prednison 7,5 mg/hari dalam dosis terbagi (Suherman *and* Ascobat, 2007).

c) Karditis reumatik

GC biasanya digunakan pada keadaan akut, pada pasien yang tidak menunjukkan perbaikan dengan salisilat saja, atau sebagai terapi permulaan pada pasien dalam keadaan sakit keras dengan demam, aritmia dan perikarditis. Obat yang direkomendasikan yaitu prednison 40 mg/hari (Suherman *and* Ascobat, 2007).

d) Autoimun

GC dapat bermanfaat pada sindrom nefrotik yang disebabkan lupus eritematosus sistemik atau penyakit ginjal primer, kecuali amiloidosis. Obat yang digunakan yaitu prednison 60 mg/hari dalam dosis terbagi selama 3-4 minggu, namun hanya diberikan pada tiga hari pertama dalam setiap minggu (Suherman *and* Ascobat, 2007).

e) Penyakit kolagen

Pemberian dosis besar prednison 1-2 mg/kg atau sediaan lain yang ekuivalen bermanfaat untuk eksaserbasi akut, sedangkan terapi jangka panjang hasilnya bervariasi. Pada polimiositis, poliartritis nodosa, poliartritis granulomatosa, dermatomiositis yang hebat,

terapi dimulai dengan dosis besar selama 2-3 bulan, kemudian dosis dapat diturunkan bertahap bila telah terlihat perbaikan klinis, sampai dosis minimal yang efektif. GC dapat menurunkan mordibitas dan memperpanjang masa hidup pasien poliartritis riodosa dan granulomatosis Wegener (Suherman *and* Ascobat, 2007).

f) Asma bronkial dan penyakit saluran napas lainnya

GC diberikan segera pada serangan akut pasien asma bronkial akut maupun kronik untuk mengatasi secara cepat reaksi radang yang terjadi pada saat serangan asma. GC tidak secara langsung berefek sebagai bronkodilator. Sebagai antiinflamasi obat ini bekerja sekaligus menghambat produksi sitokin dan kemokin, menghambat sintesis eikosanoid, menghambat peningkatan basofil, eosinofil, dan lekosit lain di jaringan paru dan menurunkan permeabilitas vaskular. Inhalasi langsung sampai ke target organ sehingga sangat efektif sedangkan risiko efek samping sistemik sangat rendah. Eksaserbasi akut asma dapat diatasi dengan prednison 30 mg/hari 2 kali sehari selama lima hari. Selain itu kortikosteroid juga digunakan pada COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*) namun hasil terapi tidak sebaik pada pasien asma (Suherman *and* Ascobat, 2007).

g) Alergi

Gejala alergi yang hanya berlangsung dalam waktu tertentu, dapat diatasi dengan kortikosteroid sebagai obat tambahan disamping obat primernya, misalnya deksametason dan prednison. Contoh penyakit alergi yaitu *hay fever*, penyakit serum, urtikaria, dermatitis kontak, reaksi obat, edema angioneurotik. Pada keadaan yang mengancam jiwa dapat diberikan deksametason intravena natrium fosfat 8-12 mg (Suherman *and* Ascobat, 2007).

h) Penyakit mata

GC dapat mengatasi gejala inflamasi mata bagian luar maupun pada segmen anterior. Obat dapat diberikan pada kantung konjungtiva yang akan mencapai kadar terapi dalam cairan mata,

sedangkan pada gangguan bagian mata posterior lebih baik diberikan sistemik. GC dapat meningkatkan tekanan intraokular, maka bila obat digunakan lebih dari dua minggu dianjurkan untuk memeriksa tekanan intraokular secara teratur. Pada konjungtivitis karena bakteri, virus atau fungus, obat ini dapat menimbulkan *masking effect* sehingga infeksi dapat terus menjalar ke dalam dan menimbulkan kebutaan. Obat ini tidak boleh diberikan pada herpes simpleks mata (dendritis keratitis), karena dapat memperburuk keadaan dan menimbulkan kekeruhan kornea yang menetap. GC tidak boleh diberikan pada pasien glaukoma sudut sempit kecuali sangat diperlukan (kontraindikasi relatif). Umumnya obat yang digunakan adalah larutan deksametason 0,1% dan salep deksametason fosfat 0,05%. Inflamasi segmen posterior diatasi dengan 30 mg prednison perhari (Suherman *and* Ascobat, 2007).

i) Penyakit kulit

Beragam-macam kelainan kulit dapat diobati dengan sediaan steroid topikal namun harus diperhatikan ialah kadar kandungan steroidnya. Pada penyakit akut dan berat serta pada eksaserbasi penyakit kulit kronik, dapat diberikan secara sistemik. Obat ini diberikan pada dermatosis IgA linear, epidermolisis bulosa akuisita, urtikaria, dermatitis atopik, dan jangka pendek pada fotodermatitis, dermatitis eksfoliatif, serta eritroderma. Obat yang dapat digunakan yaitu salep hidrokortison 1% (Siagian, Ascobat *and* Menald, 2018).

j) Penyakit hepar

Uji klinis menunjukkan bahwa GC dapat memperpanjang masa hidup pasien nekrosis hepar subakut dan hepatitis kronik aktif, hepatitis alkoholik dan sirosis nonalkoholik pada wanita. GC hanya diberikan pada hepatitis alkoholik yang hebat dengan gejala engalopati hepatis. Obat yang dapat digunakan yaitu prednison 60-100 mg/hari (Suherman *and* Ascobat, 2007).

k) Keganasan

Leukemia limfositik akut dan limfoma dapat diatasi dengan GC karena efek antilimfositiknya. Kira-kira 15% pasien karsinoma mengalami regresi setelah pemberian prednisolon 30 mg/hari. Diduga regresi ini disebabkan oleh supresi korteks adrenal, sehingga menurunkan produksi androgen yang merupakan prekursor estrogen yang menstimulasi tumor. Pasien karsinoma prostat juga diberi obat ini untuk mensupresi androgen adrenal (Suherman *and* Ascobat, 2007).

l) Gangguan hematologi

Anemia hemolitik auto imun yang idiopatik maupun yang *acquired* memberi respon yang baik terhadap terapi steroid. Obat ini tidak akan mengurangi hemolisis pada reaksi transfusi, meski mungkin dapat mengurangi hemolisis yang diinduksi oleh obat (*drug-induced hemolysis*). Pada trombositopeni, diberikan prednison 0,5 mg/kgBB untuk mencegah perdarahan. Pada kasus berat diberikan prednison 1-1,5 mg/kgBB (Suherman *and* Ascobat, 2007).

m) Syok

GC sering digunakan untuk mengatasi syok. Pada syok anafilaktik, kardiogenik, septik mungkin manfaatnya adalah melalui efek *permissive* yaitu membuat adrenalin bekerja lebih baik mengatasi syok tersebut, adrenalin tetap merupakan obat utama yang harus diberikan. Obat yang direkomendasikan yaitu deksametason 20-59 mg secara intravena (Suherman *and* Ascobat, 2007).

n) Trauma sumsum tulang belakang

Penggunaan metilprednisolon dosis besar 30 mg/kgBB dilanjutkan infus 5,4 mg/kgBB perjam selama 23 jam akan mengurangi gejala neurologis (Suherman *and* Ascobat, 2007).

e. Efek Samping

Penggunaan kortikosteroid dapat menimbulkan efek samping, hal ini tergantung besar dosis dan lama terapi. Hal ini dapat terjadi pada 90% pasien yang menerima terapi kortikosteroid lebih dari 60 hari (Ericsson-Neilsen *and* Kaye, 2014). Efek samping tersebut antara lain :

1) Efek Samping Muskuloskeletal

a) Osteoporosis

Osteoporosis adalah toksisitas yang sangat umum yang terkait dengan penggunaan kortikosteroid jangka panjang. Tulang keropos dapat terjadi setelah pemberian terapi selama 6 bulan. Dalam sebuah penelitian telah ditunjukkan bahwa penggunaan prednisolon jangka panjang dengan dosis rendah dapat meningkatkan risiko patah tulang pinggul dan tulang belakang (Van Staa *et al.*, 2000). Dalam penelitian lain melaporkan bahwa penggunaan GC oral meningkatkan resiko fraktur 30-50% (Briot *and* Roux, 2015). Penghambatan fungsi osteoblas merupakan efek utama pada metabolisme tulang yang menyebabkan penurunan pembentukan tulang. Selain itu juga meningkatkan katabolisme tulang, pembentukan tulang berkurang, dan mengurangi penyerapan kalsium di usus sehingga menyebabkan keropos tulang (Liu *et al.*, 2013).

b) Nekrosis avaskular tulang (osteonekrosis)

Kortikosteroid adalah penyebab utama osteonekrosis non traumatis dengan kemungkinan kejadian 40%. Resiko ini terjadi dalam penggunaan dosis tinggi dan berkepanjangan, tetapi juga dapat terjadi dengan paparan jangka pendek (Weinstein, 2012). Pasien dengan osteonekrosis dapat bergejala atau asimtomatik. Gejala berupa nyeri sendi yang terus-menerus dan penurunan pergerakan tubuh. Mekanismenya dimana glukokortikoid menginduksi apoptosis osteosit sehingga mempengaruhi remodeling tulang dan akan mengarah pada rapuhnya tulang (Weinstein, 2012).

c) Miopati

Miopati ditandai oleh kelemahan otot tanpa rasa sakit, atrofi dan kelelahan. Efek glukokortikoid pada otot meliputi penurunan sintesis protein dan peningkatan laju protein katabolisme yang menyebabkan atrofi otot. Manifestasi klinis dari glukokortikoid yang diinduksi miopati meliputi bentuk akut dan kronis. Miopati sering terjadi pada penggunaan glukokortikoid berfluorinasi seperti deksametason, betametason dan triamsinolon, dibandingkan dengan penggunaan sediaan nonfluorinasi, seperti prednison dan prednisolon (Schakman, Gilson *and* Thissen, 2008).

2) Efek Samping Endokrin dan Metabolik

a) Efek pada metabolisme glukosa

Kortikosteroid menyebabkan peningkatan ringan pada kadar glukosa darah puasa dan peningkatan yang lebih besar pada glukosa darah postprandial pada pasien yang tidak menderita diabetes melitus. Dalam penelitian meta-analisis menyebutkan bahwa presentase terjadinya hiperglikemik atau diabetes adalah 32% (Liu *et al.*, 2014). Hiperglikemia atau diabetes yang diinduksi glukokortikoid dapat terjadi melalui induksi glukoneogenesis hati melalui pengaktifan *glucose-6-phosphatase* dan *phosphoenolpyruvate carboxykinase* (PEPCK) (Akalestou, Genser *and* Rutter, 2020). GC secara tidak langsung menyediakan substrat dalam proses glukoneogenesis melalui lipolisis di adiposa, pembentukan gliserol dan asam lemak bebas yang digunakan sebagai energi dalam proses tersebut. Adanya asam lemak bebas akan menyebabkan akumulasi lemak di hati dan otot rangka sehingga menyebabkan resistensi insulin dan tubuh tidak dapat menyeimbangkan kadar glukosa darah. Bahkan berdasarkan riset menunjukkan bahwa penggunaan deksametason dapat meningkatkan laju konversi piruvat menjadi glukosa dalam waktu 9 menit (McMahon, Gerich *and* Rizzat, 1988).

b) Dislipidemia

Dislipidemia yang diinduksi GC melibatkan induksi lipolisis, peningkatan sintesis *very low-density lipoprotein* (VLDL), produksi asam lemak bebas dan akumulasinya di hati. Dalam sebuah penelitian dilaporkan bahwa terdapat bentuk lipid yang abnormal akibat penggunaan glukokortikoid (Arnaldi *et al.*, 2010).

c) Penambahan berat badan dan sindrom Cushing

Sindrom Cushing dan penambahan berat badan merupakan efek samping yang cukup mengganggu terkait dengan glukokortikoid. Selain meningkatkan nafsu makan dan berat badan, seiring waktu lemak akan didistribusikan kembali ke wajah, punggung atas yang kemudian menyebabkan terjadinya sindrom Cushing (Liu *et al.*, 2013). Ciri-cirinya yaitu ekstremitas mengecil, *buffalo hump*, dan *moon face*. Sindrom Cushing merupakan manifestasi dari hiperglikemik, dimana resistensi insulin yang terjadi menyebabkan akumulasi lemak pada bagian tertentu tubuh. Karena insulin memiliki efek lipogenik dan anti-lipolitik, lemak terkumpul secara berlebihan pada bagian tubuh yang sel lemaknya lebih sensitif terhadap insulin, seperti pada bagian batang tubuh, leher bagian belakang (*buffalo hump*), daerah supraklavikula, dan juga di wajah (*moon face*). Sedangkan sel lemak di ekstremitas kurang sensitif terhadap insulin dan lebih sensitif terhadap efek lipolitik hormon lain (epinefrin, norepinefrin, hormon pertumbuhan) yang diinduksi oleh glukokortikoid, sehingga lemak di daerah ekstremitas akan menghilang (Conklin and Hong, 2019). Risiko komplikasi ini bergantung pada baik dosis dan durasi pengobatan. Risiko meningkat dengan penggunaan steroid jangka panjang (Curtis *et al.*, 2006).

d) Penekanan pertumbuhan

Penekanan pertumbuhan adalah efek merugikan yang penting dan terjadi pada anak-anak. GC mengganggu retensi nitrogen dan mineral dan menghambat sekresi *growth hormone* (GH) endogen melalui augmentasi *tone* somatostatin, sintesis kolagen, sulfasi tulang

rawan, mitosis kondrosit, pengikatan reseptor GH, dan menghambat aktivitas *insulin-like growth factor-1* (IGF-1). Melalui beberapa mekanisme tersebut, GC dapat menyebabkan bioavailabilitas *growth factor-1* menurun sehingga hal ini mempengaruhi pertumbuhan anak (Allen *et al.*, 1998).

e) Supresi adrenal

Pemberian glukokortikoid eksogen dapat menekan *hypothalamicpituitary-adrenal axis* (HPA) Penggunaan glukokortikoid yang dihentikan tiba-tiba tanpa *tapering off* dapat menyebabkan supresi adrenal. 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 (Siagian, Ascobat *and* Menald, 2018)

3) Efek Samping Gastrointestinal

Glukokortikoid dianggap sebagai faktor risiko independen untuk sejumlah penyakit efek samping gastrointestinal termasuk gastritis, pankreatitis, ulkus peptikum, dan perdarahan gastrointestinal (Caplan *et al.*, 2017). Komplikasi gastrointestinal serius lainnya yang dapat terjadi seperti perforasi viseral, steatosis hati (hati berlemak). Risiko penyakit tukak lambung akibat glukokortikoid meningkat secara signifikan bila digunakan dalam kombinasi dengan obat antiinflamasi non steroid (NSAID) (Piper *et al.*, 1991).

4) Efek Kardiovaskular

a) Hipertensi

Probabilitas hipertensi yang diinduksi oleh kortikosteroid dosis tinggi selama lebih dari 3 bulan adalah 9%. Angka kejadian meningkat menjadi 37% pada pasien dengan usia lebih dari 65 tahun (Sato *et al.*, 1995). Kemungkinan hipertensi dimediasi oleh beberapa zat vasoaktif yang menyebabkan ketidakseimbangan antara vasokonstriksi dan vasodilatasi. Sekitar 80% pasien dengan sindrom Cushing menderita hipertensi, sedangkan 20% pasien menerima farmakologis kronis pengobatan dengan glukokortikoid menyebabkan hipertensi (Mantero *and* Boscaro, 1992). Pada populasi umum, hipertensi meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dengan kematian dua kali lipat dari penyakit jantung iskemik dan stroke untuk setiap 20 mmHg sistolik atau peningkatan diastolik 10 mm Hg pada tekanan darah (Baid *and* Nieman, 2004)

b) Efek samping jantung

Glukokortikoid sistemik dapat menyebabkan fibrilasi atrium. Risiko penyakit jantung koroner, penyakit jantung iskemik, gagal jantung dan bahkan kematian mendadak telah dilaporkan meningkat 2-4 kali lipat dengan menggunakan prednisolon 7,5 mg atau lebih (Wei, MacDonald *and* Walker, 2004).

5) Efek Samping Dermatologis

Kortikosteroid, mempengaruhi keratinosit dan mencegah sekresi kolagen dan asam hialuronat oleh fibroblas di dermis. Hal ini akan mengganggu proliferasi sel dan dengan penggunaan glukokortikoid kronis dapat menyebabkan penipisan kulit. Pemberian kortikosteroid mempercepat terjadinya dermatoporosis atau kerapuhan kulit kronis, yang ditandai dengan penipisan, telangiectasia, dan hematoma pada kulit yang terkoyak dengan penyembuhan yang buruk pada stadium lanjut. Pada tahap akhir, hilangnya fungsi pelindung kulit mengancam nyawa dan membutuhkan rawat inap dengan cangkok kulit. Penggunaan glukokortikoid sistemik selama lebih dari satu tahun, bahkan pada dosis

rendah menyebabkan atrofi kulit, ekimosis dan erosi pada sekitar 5% pasien (Oray *et al.*, 2016).

6) Efek samping neuropsikiatri

Gejala neuropsikiatri seperti perubahan suasana hati, depresi, euforia, mudah marah, akatisia, dan kecemasan serta gangguan kognitif seperti perhatian, konsentrasi dan defisit memori telah dilaporkan setelah pengobatan dengan kortikosteroid. Dapat terjadi psikosis, demensia, dan delirium dengan jumlah kasus yang jarang (Oray *et al.*, 2016).

7) Efek samping oftalmologi

Katarak (11-15%) dan glaukoma (12,8%) adalah dua efek yang paling umum. Resiko meningkat dengan dosis dan lama pengobatan.

a) Katarak

Posterior subkapsular (PSC) dan katarak kortikal telah dilaporkan terjadi bahkan di dosis kurang dari 5 mg / hari [34]. Perubahan transkripsi gen pada sel epitel lensa di dan perubahan tingkat faktor pertumbuhan intraokular mungkin adalah mekanisme kortikosteroid dalam mengubah formasi PSC (Oray *et al.*, 2016)

b) Glaukoma

Glukokortikoid sistemik dapat menyebabkan peningkatan tekanan intraokular (TIO) pada 18-36% populasi. Dengan kemungkinan pasien mengalami 46-92% glaukoma sudut terbuka dan 65% glaukoma sudut tertutup. Umumnya, TIO akan kembali normal dalam 2-4 minggu setelah penghentian kortikosteroid. Mekanismenya yaitu mengurangi fungsi *trabecular meshwork*, yang biasanya menghabiskan sekitar 90% dari *aqueous humor*. Efek samping mata lainnya akibat pengobatan kortikosteroid termasuk ptosis, mydriasis, dan dengan dosis tinggi, infeksi oportunistik seperti herpes keratitis dan cytomegalovirus retinitis (Oray *et al.*, 2016).

8) Efek samping imunologis

Pengobatan dengan steroid sistemik jangka panjang menekan *cell-mediated immunity* dan predisposisi pasien terhadap infeksi intraseluler. Sebuah meta-analisis menunjukkan dengan penggunaan

harian prednison kurang dari 10 mg atau dosis kumulatif kurang dari 700 mg, kemungkinan infeksi tidak meningkat. Pengobatan kortikosteroid dosis tinggi menyebabkan pasien rentan terhadap virus, bakteri, jamur, dan parasit infeksi, dan meningkatkan resiko reaktivasi infeksi seperti tuberkulosis (Oray *et al.*, 2016).

f. Potensi

Potensi kortikosteroid dapat dilihat dari aktivitas relatif glukokortikoid yang berperan sebagai antiinflamasi dan immunosupresan. Semakin tinggi potensinya, maka durasi kerjanya pun akan semakin panjang. Berikut adalah dosis ekivalen dan potensi relatif kortikosteroid :

Tabel 2.2 Dosis Ekivalen dan Potensi Relatif Kortikosteroid menurut Joyce Novelyn Siagian dkk Tahun 2018

Jenis kortikosteroid	Dosis ekivalen (mg)	Aktifitas glukokortikoid (antiinflamasi)	Aktifitas mineralokortikoid (retensi natrium)	Durasi kerja (jam)
Mineralokortikoid				
Fludrokortison	-	10-15	125-150	12-36
Glukokortikoid				
Kerja singkat				
Hidrokortison/ Kortisol	20	1	1	8-12
Kortison	25	0,8	0,8	8-12
Kerja sedang				
Prednison	5	4	0,8	12-36
Prednisolon	5	4	0,8	12-36
Metilprednisolon	4	5	Minimal	12-36
Triamsinolon	4	5	0	12-36
Kerja panjang				
Deksametason	0,75	30	Minimal	36-72
Betametason	0,6	30	Diabaikan	36-72

Sumber: Siagian, Ascobat *and* Menald, 2018

Potensi kortikosteroid dapat dibagi menjadi sangat tinggi, tinggi, sedang, rendah, dan sangat rendah. Potensi ini dapat ditemukan pada kortikosteroid topikal. Berikut adalah potensi kortikosteroid topikal:

Tabel 2.3 Potensi Kortikosteroid menurut Jonathan D. Ference dan Allen R. Last Tahun 2009

Potensi	Obat
Sangat tinggi	Klobetasol propionat 0,05%
	Diflorason diasetat 0,05%
	Fluosinonid 0,1%
	Flurandrenolid 4 mcg/m ²
Tinggi	Halobetasol propionat 0,05%
	Amsinonid 0,1%
	Betametason dipropionat 0,05%
	Desoksimetason
Sedang	Diflorason diasetat 0,05%
	Fluosinonid 0,05%
	Halcinonid 0,1%
	Betametason valerat
	Desoksimetason 0,05%
	Fluosinolon asetonid 0,025%
	Flutikason propionat 0,025%
	Hidrokortison butirat 0,1%
	Hidrokortison probutat 0,1%
	Hidrokortison valerat 0,2%
Rendah	Mometason furoat 0,1%
	Triamsinolon asetonid 0,025%; 1%
	Alclometason dipropionat 0,05%
Sangat rendah	Desonid 0,05%
	Flusinolon 0,01%
	Hidrokortison 1%; 2,5%

Sumber: Ference and Last, 2009

g. Tapering off

Tapering off adalah penurunan dosis obat tertentu ketika obat hendak dihentikan penggunaannya. Kortikosteroid dapat menyebabkan insufisiensi adrenal akibat supresi sumbu HPA jika digunakan dalam waktu yang lama. Hal ini menyebabkan kelenjar adrenal tidak adekuat dalam memproduksi kortisol. 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 insufisiensi adrenal meliputi demam, malaise, iritabilitas, mialgia, artralgia, hipotensi. Jadi ketika muncul gejala tersebut maka diperlukan *tapering off* atau penurunan dosis bertahap. Disamping itu, penggunaan prednison 30 mg setiap hari (atau setara) selama minimal 2 minggu dan semua dosis kortikosteroid sistemik apapun selama setidaknya 1 bulan juga harus dilakukan *tapering off* (Williams, 2018). Tujuan *tapering off* yaitu memulihkan hipotalamus-hipofisis agar dapat memproduksi steroid endogen tanpa eksaserbasi, mencegah insufisiensi adrenal sekunder, dan *deprivation syndrome* (Alves, Robazzi and Mendonça, 2008).

Tabel 2.4 Pedoman *Tapering off* menurut Priyanka Gupta dan Vijayalakshmi Bhatia Tahun 2008

Waktu	Regimen
< 2 minggu	Tidak perlu <i>tapering off</i> , kortikosteroid bisa dihentikan
2-4 minggu	<i>Tapering off</i> 1-2 minggu
> 4 minggu	<i>Tapering off</i> 1-2 bulan/ lebih hingga dosis fisiologis

Sumber: Gupta and Bhatia, 2008

Pada regimen ketiga dengan masa *tapering off* 1-2 bulan atau lebih harus dimonitoring kadar kortisol serum. Jika kortisol serum >20 µg/dL maka sudah tidak perlu *tapering off* atau obat bisa dihentikan. Jika kadar 3-20 µg/dL diperlukan tes stimulasi ACTH, jika tes tersebut hasilnya normal maka obat dihentikan, namun jika tidak normal maka harus diteruskan penggunaan obatnya sampai tercapai dosis fisiologis dan tambahan monitoring nilai sumbu HPA tiap 3 bulan. Jika kadar kortisol serum <3 µg/dL maka obat terus digunakan sampai dosis fisiologis tercapai dan dilakukan pula monitoring terhadap nilai sumbu HPA tiap 3 bulan (Gupta and Bhatia, 2008).

Metode *tapering off* (Adrenal Insufficiency Coalition, 2016)

1) Metode persentase

Metode ini menurunkan dosis dengan penurunan yang relatif stabil dari 10 hingga 20 persen, sementara mengakomodasi kenyamanan dan respon pasien individu. Berikut adalah regimen metode persentase:

- a) 5-10 mg setiap 1-2 minggu dari dosis prednison di atas 40 mg/hari.
- b) 5 mg setiap 1-2 minggu dengan dosis prednison 40-20 mg/hari.
- c) 2,5 mg setiap 2-3 minggu dengan dosis prednison 20-10 mg/hari.
- d) 1 mg setiap 2-4 minggu dengan dosis prednison 10-5 mg/hari.
- e) 0,5 mg setiap 2-4 minggu dengan dosis prednison mulai dari 5 mg per hari dan lebih rendah. Hal ini dapat dicapai dengan mengganti dosis harian, misalnya 5 mg hari pertama, 4 mg hari kedua.

2) Metode berseling

- a) Minggu 1 : Dosis harian total bergantian dengan hidrokortison 2,5 mg.
- b) Minggu 2 : Tetap dengan dosis yang lebih rendah.
- c) Minggu 3 : Kembali bergantian setiap hari sebanyak 2,5 mg seperti pada minggu pertama.
- d) Minggu 4 : Tetap pada dosis yang lebih rendah agar tubuh pasien memiliki waktu untuk menyesuaikan diri.

h. Bentuk sediaan

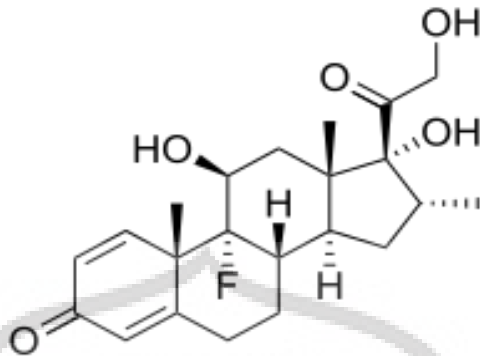
Ada beberapa bentuk sediaan kortikosteroid, masing-masing dibuat dengan menyesuaikan target terapi obat. Berikut adalah bentuk sediaan beserta contohnya:

- 1) Sediaan oral adalah kortikosteroid yang diberikan melalui mulut yang kemudian melewati saluran cerna lebih lanjut untuk diabsorpsi, distribusi, metabolisme, dan diekskresikan. Contohnya yaitu deksametason, prednison, prednisolon, metilprednisolon, fluodrokortison asetat, kortisol/hidrokortison, kortisol sipionat, kortison asetat, parametason asetat, betametason, triamsinolon, triamsinolon diasetat (Siagian, Ascobat *and* Menald, 2018).

- 2) Sediaan parenteral adalah obat kortikosteroid yang diberikan melalui injeksi intravena, intra muskular, subkutan. Contohnya yaitu desoksikortikosteron asetat, kortisol/hidrokortison, kortisol asetat, kortison asetat, metilprednisolon, 6-metil prednisolon, metilprednisolon Na suksinat, deksametason, deksametason asetat, deksametason Na-fosfat, triamsinolon asetonid, triamsinolon diasetat (Siagian, Ascobat *and* Menald, 2018).
- 3) Sediaan inhalasi adalah obat kortikosteroid diberikan melalui saluran napas. Kortikosteroid digunakan untuk manajemen penyakit saluran napas yang reversibel dan tidak ireversibel. Contohnya yaitu beklometason dipropionat, budesonid, flutikason propionat, mometason furoat monohidrat (PIONAS, 2015).
- 4) Sediaan topikal adalah obat kortikosteroid yang diberikan pada kulit untuk mendapatkan efek lokal. Tersedia dalam jenis sediaan krim, salep dan lotion. Contohnya yaitu 6-metil prednisolon, alklometason dipropionat, amsinonid, betametason dipropionat, betametason valerat, deksametason Na-fosfat, deksametason, desoksimetason, desonid, diflorason diasetat, flumetason pivalat, flusinolon asetonid, flutikason propionat, halobetasol propionate, halsinonid, hidrokortison butirat, hidrokortison probutat, hidrokortison valerat, klobetasol propionat, kortisol asetat, kortisol/hidrokortison, mometason furoat, triamsinolon asetonid. Adapun sediaan topikal yang digunakan khusus untuk mata yaitu kortisol/hidrokortison, kortisol asetat (Siagian, Ascobat *and* Menald, 2018).

2. Kortikosteroid oral

a. Deksametason



Gambar 2.3 Struktur deksametason (Kemenkes RI, 2014)

Deksametason atau dengan nama senyawa *9-Fluoro-11 β ,17,21-trihidroksi-16 α -metilpregna-1,4-diena-3,20-dion*[50-02-2].

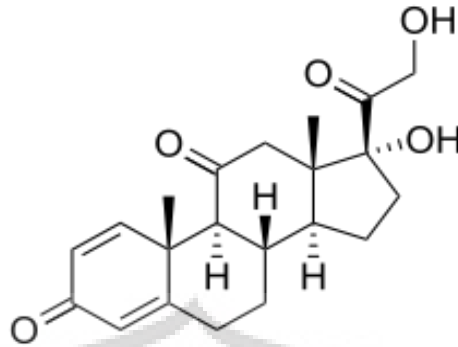
Mempunyai berat molekul 392,47 gram/mol. Dalam tablet deksametason mengandung tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian : serbuk habiur, putih sampai praktis putih, tidak berbau; stabil di udara. Melebur pada suhu lebih kurang 250°C disertai peruraian.

Kelarutan : agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam dioksan dan dalam metanol, sukar larut dalam kloroform, sangat sukar larut dalam eter, praktis tidak larut dalam air (Kemenkes RI, 2014).

Indikasi : 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 (PIONAS, 2015).

b. Prednison



Gambar 2.4 Struktur prednison (Kemenkes RI, 2014)

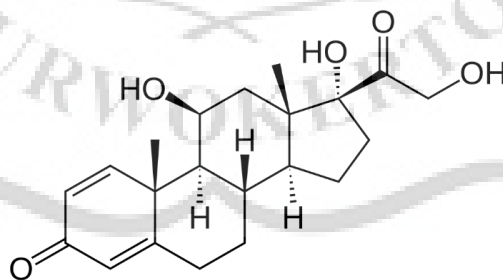
Prednison dengan nama senyawa *17,21-Dihidroksipregna-1,4-diena-3,11,20-trion* mempunyai berat molekul 358,43 gram/mol. Tablet prednison mengandung $C_{21}H_{26}O_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian : serbuk hablur, putih atau praktis putih, tidak berbau, melebur pada suhu $230^{\circ}C$ disertai penguraian.

Kelarutan : sangat sukar larut dalam air, sukar larut dalam etanol, dalam kloroform, dalam dioksan dan dalam metanol (Kemenkes RI, 2014).

Indikasi : menekan reaksi radang dan reaksi alergi (PIONAS, 2015)

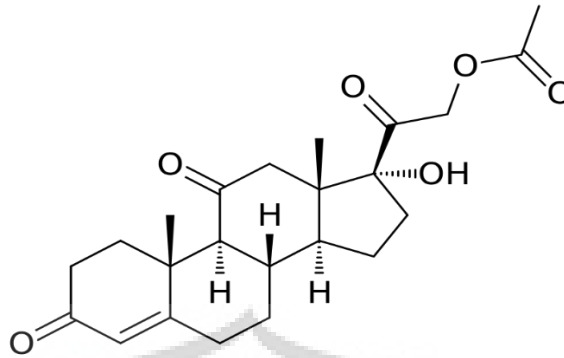
c. Prednisolon



Gambar 2.5 Struktur prednisolon (Kemenkes RI, 2014)

Prednisolon dengan nama senyawa *11 β ,17,21-Trihidrolpregna-1,4-diena-3,20-dion* [50-24-8] mempunyai berat molekul 360,45

e. Kortison asetat



Gambar 2.7 Struktur kortison asetat (Kemenkes RI, 2014)

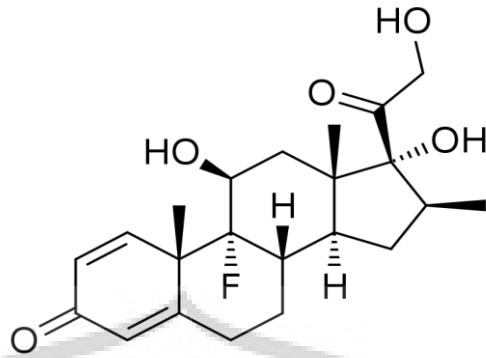
Kortison asetat dengan nama senyawa *17,21-Dihidnoksipregn-4-ena-3,11,20-triona,21-asetat[50-04-4]* mempunyai berat molekul 402,48 gram/mol. Kortison asetat mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{23}H_{30}O_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeningkan.

Pemerian : serbuk hablur, putih atau praktis putih, tidak berbau, stabil di udara, melebur pada suhu lebih kurang $240^{\circ}C$ disertai peruraian sebagian.

Kelarutan : tidak larut dalam air, mudah larut dalam kloroform, larut dalam dioksan, agak sukar larut dalam aseton, sukar larut dalam etanol (Kemenkes RI, 2014).

Indikasi : supresi inflamasi dan gangguan alergi, inflamasi usus besar, asma, supresi inflamasi, rematik (PIONAS, 2015).

f. Betametason



Gambar 2. 8 Struktur betametason (Kemenkes RI, 2014)

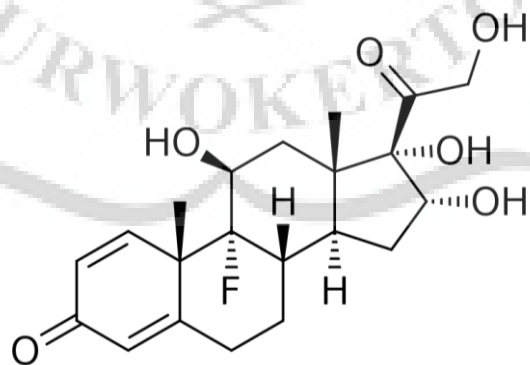
Tablet Betamethasone mengandung $C_{22}H_{29}FO_5$, tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

Pemerian : serbuk hablur, putih sampai hampir putih, tidak berbau, melebur pada suhu lebih kurang $240^{\circ}C$ disertai sedikit penguraian.

Kelarutan : tidak larut dalam air, agak sukar larut dalam aseton, dalam etanol, dalam dioksan dan dalam methanol, sangat sukar larut dalam kloroform dan dalam eter (Kemenkes RI, 2014).

Indikasi : supresi inflamasi dan gangguan alergi, *hyperplasia adrenal congenital*, telinga, mata, hidung (PIONAS, 2015).

g. Triamsinolon



Gambar 2.9 Struktur triamsinolon (Kemenkes RI, 2014)

Triamsinolon dengan nama senyawa *9-Fluoro-11 β ,16 α ,17,21-tetrahidroksipregna-1,4-diena-3,20-dion* [124-94-7] mempunyai berat

molekul 394,43 gram/mol. Triamsinolon mengandung tidak kurang dari 97,0% dan tidak lebih dari 102,0% $C_{21}H_{27}FO_6$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

Pemerian : serbuk hablur, putih atau praktis putih, tidak berbau.

Kelarutan : sangat sukar larut dalam air, dalam kloroform dan dalam eter, sukar larut dalam etanol dan dalam metanol (Kemenkes RI, 2014).

Indikasi : supresi inflamasi dan gangguan alergi, penyakit rematik, mulut, kulit.

Untuk semua obat tersebut mempunyai kesamaan dalam :

Peringatan : supresi adrenal dan infeksi, anak dan remaja (gangguan pertumbuhan kemungkinan tidak reversible), lanjut usia (memerlukan supervise ketat terutama pengobatan jangka panjang), diperlukan pengawasan terus menerus jika ada sejarah tuberkulosis (atau perubahan X-ray), hipertensi, infark miokard, gagal jantung kongestif, gagal hati, gangguan ginjal, diabetes melitus termasuk riwayat keluarga, osteoporosis (wanita pasca menopause yang risiko terkena), glaukoma (termasuk riwayat keluarga), perforasi kornea, gangguan berat (terutama jika riwayat psikosis steroid-induced), epilepsi, tukak lambung, hipotiroid, riwayat steroid miopati, kehamilan dan menyusui.

Kontraindikasi : infeksi sistemik (kecuali kalau diberikan pengobatan mikroba spesifik), hindari pemberian vaksin virus hidup pada pemberian dosis immunosupresif (respon serum antibodi berkurang).

Efek samping : lihat efek samping bagian kortikosteroid

Interaksi obat : vaksin, diuretik, teofilin, somatropin siklosporin, simpatomimetik Beta 2, rifampisin, primidon, penghambat ACE, nitroprusid, nitrat, natrium fenil butirat, natrium benzoat, moksonidin, minoksidil, mifepristone, metotreksat, metildopa, makrolid, kumarin, adrenergik neuron bloker, Alfa bloker, analgesik, NSAID, asetosal, salisilat, antagonis reseptor angiotensin 2, antikoagulan, eritromisin, klaritromisin, anti diabetes, antijamur, antiepilepsi,

fenitoin, antivirus, barbiturat, garam kalsium, efedrin, estrogen, glikosida jantung, dan asetazolamid (PIONAS, 2015).

3. Rekam medis

Rekam medis adalah berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien. Rekam medis dibuat secara tertulis lengkap dan jelas atau secara elektronik.

Isi rekam medis untuk pasien rawat jalan sekurang-kurangnya memuat :

1. identitas pasien
2. tanggal dan waktu
3. hasil anamnesis mencakup sekurang-kurangnya keluhan dan riwayat penyakit
4. hasil pemeriksaan fisik dan penunjang medis
5. diagnosis
6. rencana penatalaksanaan
7. pengobatan
8. tindakan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien
9. untuk pasien kasus gigi dilengkapi dengan odontogram klinik
10. persetujuan tindakan bila diperlukan.

Rekam medis dapat dipakai sebagai pemeliharaan kesehatan dan pengobatan pasien, alat bukti dalam proses penegakan hukum disiplin kedokteran dan kedokteran gigi dan penegakan etika kedokteran, keperluan pendidikan dan penelitian, dasar pembayaran biaya pelayanan kesehatan data statistik kesehatan (Kemenkes RI, 2008b).

4. Rasionalitas

Penggunaan obat adalah rasional (sesuai, tepat, benar) ketika pasien menerima obat yang sesuai, dalam dosis yang memenuhi kebutuhan masing-masing, untuk jangka waktu yang memadai, dan dengan biaya terendah baik bagi mereka maupun masyarakat (Holloway *and* Dijk, 2011).

Secara praktis, penggunaan obat dikatakan tepat jika memenuhi kriteria (Dirjen Binfar dan Alkes, 2011) :

a. Tepat diagnosis

Penggunaan obat disebut tepat jika diberikan untuk diagnosis yang tepat. Jika diagnosis tidak ditegakkan dengan benar, maka pemilihan obat akan terpaksa mengacu pada diagnosis yang keliru tersebut. Akibatnya obat yang diberikan juga tidak akan sesuai dengan indikasi yang seharusnya.

b. Tepat indikasi penyakit

Setiap obat memiliki spektrum terapi yang spesifik. Pemberian obat hanya dianjurkan untuk pasien yang memberi gejala spesifik penyakit tertentu.

c. Tepat pemilihan obat

Keputusan untuk melakukan upaya terapi diambil setelah diagnosis ditegakkan dengan benar. Dengan demikian, obat yang dipilih harus yang memiliki efek terapi sesuai dengan spektrum penyakit.

d. Tepat dosis

Pemberian dosis yang berlebihan, khususnya untuk obat yang dengan rentang terapi yang sempit, akan sangat beresiko timbulnya efek samping. Sebaliknya dosis yang terlalu kecil tidak akan menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan.

e. Tepat cara pemberian

Cara pemberian obat hendaknya dibuat sesederhana mungkin dan praktis, agar mudah ditaati oleh pasien.

f. Tepat interval waktu pemberian

Makin sering frekuensi pemberian obat per hari maka semakin rendah tingkat kepatuhan minum obat. Obat yang harus diminum 3 x sehari harus diartikan bahwa obat tersebut harus diminum dengan interval setiap 8 jam.

g. Tepat lama pemberian

Lama pemberian obat harus tepat sesuai penyakitnya masing- masing.

h. Waspada terhadap efek samping

Pemberian obat potensial menimbulkan efek samping, yaitu efek tidak diinginkan yang timbul pada pemberian obat dengan dosis terapi, sehingga harus diwaspadai karena dapat mengganggu keberhasilan terapi.

i. Tepat penilaian kondisi pasien

Respon individu terhadap efek obat sangat beragam sehingga perlu penilaian yang tepat.

j. Obat yang diberikan harus efektif dan aman dengan mutu terjamin, serta tersedia setiap saat dengan harga yang terjangkau.

k. Tepat informasi

Informasi yang tepat dan benar dalam penggunaan obat sangat penting dalam menunjang keberhasilan terapi.

l. Tepat tindak lanjut (*follow-up*)

Pada saat memutuskan pemberian terapi, harus sudah dipertimbangkan upaya tindak lanjut yang diperlukan, misalnya jika pasien tidak sembuh atau mengalami efek samping.

m. Tepat penyerahan obat (*dispensing*)

Proses penyiapan dan penyerahan harus dilakukan secara tepat, agar pasien mendapatkan obat sebagaimana harusnya. Dalam menyerahkan obat juga petugas harus memberikan informasi yang tepat kepada pasien.

5. Outcome

Outcome dalam *pharmaceutical-care* adalah tujuan perawatan farmasi untuk meningkatkan kualitas hidup pasien individu melalui pencapaian hasil terapeutik terkait pengobatan yang pasti (telah ditentukan

sebelumnya). Dalam *American Society of Hospital Pharmacists* (1993) *outcome* tersebut meliputi:

- a. Menyembuhkan penyakit pasien
- b. Menghilangkan atau mengurangi gejala pasien
- c. Menahan atau memperlambat proses penyakit
- d. Pencegahan penyakit atau simtomatologi

Di dalamnya melibatkan tiga fungsi utama:

- a. Mengidentifikasi masalah terkait pengobatan potensial dan aktual
- b. Penyelesaian masalah terkait pengobatan yang sebenarnya
- c. Pencegahan potensi masalah terkait pengobatan

6. Puskesmas

Puskesmas atau pusat kesehatan masyarakat diatur dalam Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 75 tahun 2014.

a. Definisi

Puskesmas adalah fasilitas pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan upaya kesehatan masyarakat dan upaya kesehatan perseorangan tingkat pertama, dengan lebih mengutamakan upaya promotif dan preventif, untuk mencapai derajat kesehatan masyarakat yang setinggi-tingginya di wilayah kerjanya (Kemenkes RI, 2014).

b. Prinsip

Prinsip penyelenggaraan Puskesmas meliputi (Kemenkes RI, 2014):

- 1) Mendorong seluruh pemangku kepentingan untuk berkomitmen dalam upaya mencegah dan mengurangi resiko kesehatan.
- 2) Menggerakkan dan bertanggung jawab terhadap pembangunan kesehatan di wilayah kerjanya.
- 3) Mendorong kemandirian hidup sehat bagi individu, keluarga, kelompok, dan masyarakat.

- 4) Menyelenggarakan pelayanan kesehatan yang dapat diakses dan terjangkau oleh seluruh masyarakat di wilayah kerjanya secara adil.
- 5) Memanfaatkan teknologi tepat guna yang sesuai dengan kebutuhan pelayanan, mudah dimanfaatkan dan tidak berdampak buruk bagi lingkungan.
- 6) Mengintegrasikan dan mengoordinasikan penyelenggaraan Upaya Kesehatan Masyarakat (UKM) dan Upaya Kesehatan Perorangan (UKP) lintas program dan lintas sektor serta melaksanakan sistem rujukan.

c. Tugas dan wewenang

Puskesmas mempunyai tugas melaksanakan kebijakan kesehatan untuk mencapai tujuan pembangunan kesehatan di wilayah kerjanya dalam rangka mendukung terwujudnya kecamatan sehat. Dalam penyelenggaraannya, Puskesmas berwenang menyelenggarakan pelayanan kesehatan dasar secara komprehensif, berkesinambungan dan bermutu, mengutamakan upaya promotif dan preventif, berorientasi pada individu, keluarga, kelompok dan masyarakat, mengutamakan keamanan dan keselamatan pasien, petugas dan pengunjung, berprinsip koordinatif dan kerja sama inter dan antar profesi, melaksanakan rekam medis, melaksanakan pencatatan, pelaporan, dan evaluasi terhadap mutu dan akses pelayanan kesehatan, melaksanakan peningkatan kompetensi tenaga kesehatan, mengoordinasikan dan melaksanakan pembinaan fasilitas pelayanan kesehatan tingkat pertama di wilayah kerjanya, melaksanakan penapisan rujukan sesuai dengan indikasi medis dan sistem rujukan (Kemenkes RI, 2014).

7. Puskesmas Mandiraja 2

a. Keadaan geografi

Puskesmas Mandiraja 2 merupakan salah satu Puskesmas di Kabupaten Banjarnegara yang letaknya berada pada jarak 31 km ke arah barat dari Ibu Kota Kabupaten. Secara astronomi terletak diantara 70.12' – 70.31' lintang selatan dan 1090.29' – 1090.45'.50'' bujur timur.

Puskesmas memiliki luas wilayah kurang lebih 24,739 km² atau 2473,865 Ha atau sekitar 2,313 % dari luas wilayah Kabupaten Banjarnegara (106.970,997 Ha) (Dinas Kesehatan Banjarnegara, 2018).

b. Kependudukan

Berdasarkan data dari BPS Kecamatan Mandiraja, jumlah penduduk di wilayah kerja Puskesmas Mandiraja 2 pada tahun 2018 adalah 38.514 jiwa. Adapun perbandingan komposisi penduduk wilayah kerja Puskesmas Mandiraja 2 menurut kelompok umur dari tahun 2014 sampai dengan 2018 dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 2.5 Jumlah Penduduk Wilayah Puskesmas Mandiraja 2 Berdasarkan Kelompok Umur

Golongan Umur (tahun)	Tahun 2014	Tahun 2015	Tahun 2016	Tahun 2017	Tahun 2018
<1	688	689	647	569	608
1 – 5	2326	1083	2094	1711	2187
5 – 6	5316	7087	6109	1396	940
7 – 18	14829	15660	16564	5799	6474
18 – 25	9377	7383	8850	5315	5287
25 – 59	2931	2861	2792	19100	16783
>60				3801	4368
Total	35.467	36.526	37.056	38.514	38.563

Sumber: Dinas Kesehatan Banjarnegara, 2018

c. Penggunaan Kortikosteroid Oral

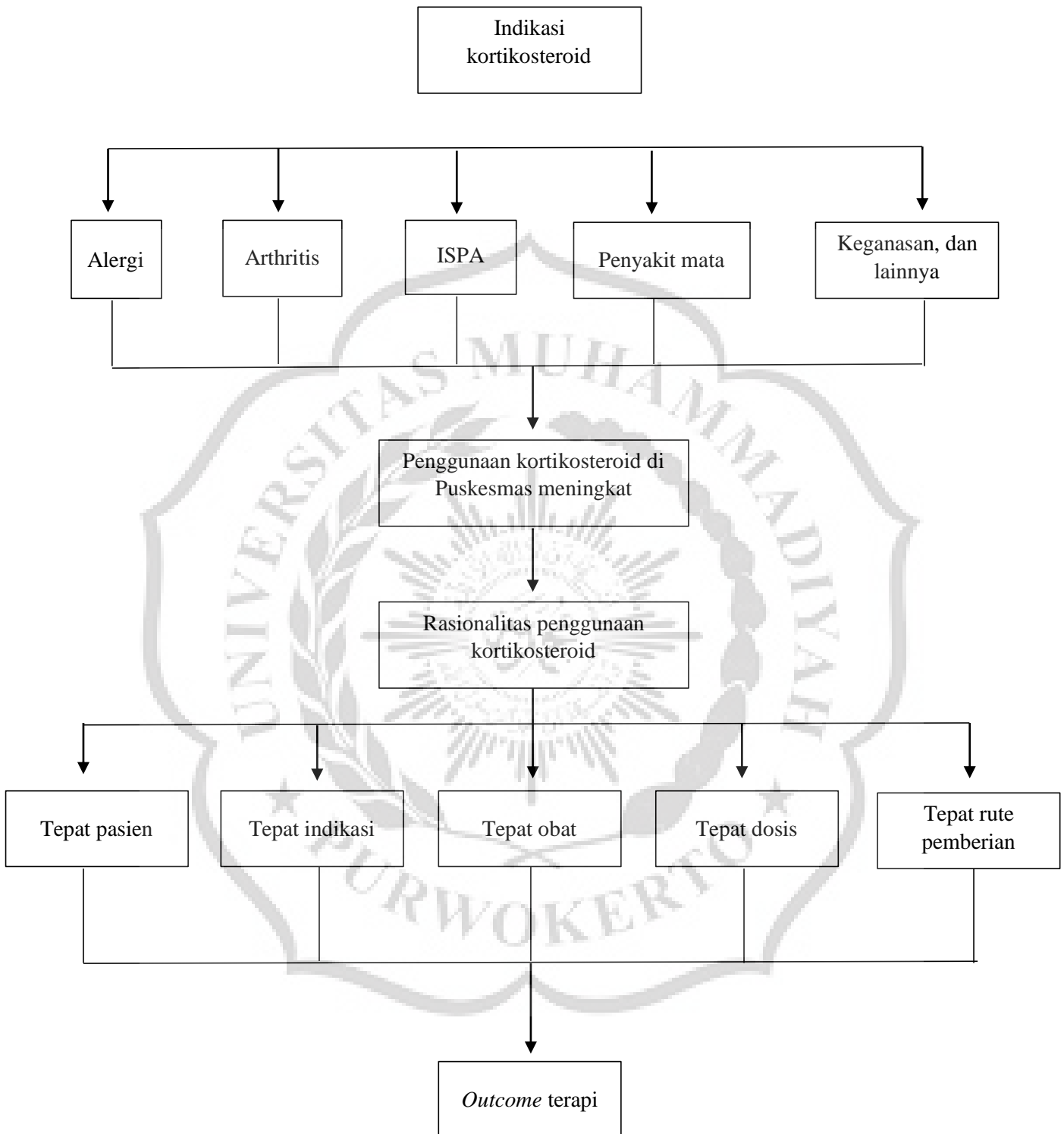
Berdasarkan Laporan Pemakaian dan Lembar Permintaan Obat (LPLPO) tahun 2020, penggunaan obat kortikosteroid jenis deksametason, prednison, dan metilprednisolon mencapai 49.495 tablet. Berikut adalah rincian penggunaan obat kortikosteroid oral di Puskesmas Mandiraja 2:

Tabel 2.6 Penggunaan Kortikosteroid Oral di Puskesmas Mandiraja 2

Bulan	Jumlah Penggunaan dalam tablet		
	Deksametason	Prednison	Metilprednisolon
Januari	3300	290	250
Februari	4240	600	200
Maret	5230	300	370
April	2810	1100	220
Mei	4720	680	80
Juni	6250	355	100
Juli	850	965	330
Agustus	3000	470	680
September	2055	410	130
Oktober	2145	300	200
November	2700	510	500
Desember	2745	210	200
Total	40.045	6.190	3.260

Sumber: LPLPO Puskesmas Mandiraja 2, 2020

8. Kerangka Konsep



Gambar 2.10 Kerangka Konsep