

TINJAUAN PUSTAKA : EFEK JANGKA PANJANG PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID INHALASI PADA PASIEN ASMA

Nabila Putri Azzahra^{*1}, David Christianto Yohanes², Sri Adi Sumiwi³

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

²Rumah Sakit Advent Bandung

³Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

nabila18007@mail.unpad.ac.id

diserahkan 19/03/2023, diterima 23/05/2023

ABSTRAK

Kortikosteroid inhalasi (ICS) direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama untuk pasien dengan penyakit inflamasi saluran pernafasan persisten seperti asma. Penggunaan kortikosteroid inhalasi memiliki keuntungan lebih dibandingkan dengan kortikosteroid oral karena memungkinkan pengobatan dengan dosis lebih rendah, mengoptimalkan efek inflamasi lokal, serta penurunan yang signifikan dalam paparan sistemik terhadap obat. Namun, terdapat efek jangka panjang dari penggunaan kortikosteroid inhalasi, baik efek lokal maupun sistemik. Tujuan dari tinjauan literatur ini yaitu untuk mengidentifikasi dan mendeskripsikan studi yang melaporkan terkait risiko efek samping penggunaan kortikosteroid inhalasi (ICS) jangka panjang pada pasien asma. Metode yang digunakan dalam pembuatan artikel ini yaitu dengan meninjau literatur melalui sumber-sumber pustaka elektronik dengan basis data Google Scholar dan Pubmed®, kata kunci yang digunakan yaitu “*Inhaled Corticosteroid*”, “*Long-term effect*” “*Asthma*”. Dari hasil tinjauan literatur diperoleh 33 artikel yang disertakan dalam penulisan terkait dengan efek samping jangka panjang penggunaan kortikosteroid inhalasi. Efek samping yang ditemukan diantaranya pneumonia, tuberkulosis, supresi adrenal, osteoporosis, gangguan optalmik, dan diabetes dengan masing-masing mekanisme yang mendasarinya.

Kata kunci: kortikosteroid inhalasi, efek samping, asma.

ABSTRACT

Inhaled corticosteroids (ICS) are recommended as first-line treatment for patients with persistent inflammatory airway disease such as asthma. The use of inhaled corticosteroids has advantages over oral corticosteroids because it allows treatment at lower doses, optimizes the local inflammatory effect, as well as a significant reduction in systemic exposure to the drug. However, there are long-term effects from the use of inhaled corticosteroids, both local and systemic effects. The aim of this literature review is to identify and describe studies that report the risk of side effects of long-term inhaled corticosteroid (ICS) use in asthmatic patients. The method used in making this article is by reviewing literature through electronic library sources with Google Scholar and Pubmed® databases, the keywords used are "Inhaled Corticosteroids", "Long-term effect" "Asthma". From the results of the literature review, it was obtained that 33 articles included in the writing were related to long-term side effects of inhaled corticosteroid use. Side effects found include pneumonia, tuberculosis, adrenal suppression, osteoporosis, ophthalmic disorders, and diabetes with each underlying mechanism.

Keywords: inhaled corticosteroids, side effects, asthma.

PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit inflamasi saluran pernafasan kronis dimana terdapat hiperresponsif saluran nafas yang menyebabkan obstruksi dan keterbatasan aliran udara (Banno et al., 2020). Secara klinis, asma didefinisikan dengan adanya gejala pernafasan berulang seperti batuk, mengi, dan sesak nafas yang bervariasi dari waktu ke waktu (Wei et al., 2022). Asma sering dimulai pada masa kanak-kanak, meski bisa juga berkembang pada orang dewasa, dan mempengaruhi orang-orang dari segala usia. Hingga saat ini, belum ada terapi yang dapat menyembuhkan asma, namun terdapat terapi yang membantu mengendalikan gejalanya (WHO, 2022).

Kortikosteroid inhalasi (ICS) merupakan terapi yang sangat efektif untuk pasien dengan penyakit inflamasi saluran pernafasan persisten seperti asma karena terbukti telah mengurangi angka mortalitas dan morbiditas asma dengan menekan peradangan saluran napas. Sehingga dapat mengurangi gejala asma, meningkatkan fungsi paru, mengurangi hiperresponsif bronkus, serta menurunkan tingkat eksaserbasi (Diamant et al., 2018)

Berdasarkan *Global Initiative For Asthma* (GINA), terapi asma dengan kortikosteroid inhalasi (ICS) direkomendasikan bertahap dengan ICS dosis rendah hingga tinggi saja atau dalam kombinasi dengan *long-acting- β 2-agonists* sebagai pengobatan lini pertama untuk pasien dengan asma sedang hingga berat (Global Initiative For Asthma, 2021).

Penggunaan kortikosteroid inhalasi, baik aerosol ataupun serbuk memiliki keuntungan lebih dibandingkan dengan kortikosteroid oral karena memungkinkan pengobatan dengan dosis lebih rendah, mengoptimalkan efek inflamasi lokal, serta penurunan yang signifikan dalam paparan sistemik terhadap obat (Daley, 2015).

Manfaat penggunaan kortikosteroid inhalasi lebih besar dibandingkan dengan resikonya, sehingga dapat meningkatkan harapan hidup pasien. Oleh karena itu, pasien dapat terpapar obat selama beberapa dekade dengan kemungkinan risiko jangka panjang terkait terapi ini (O'Byrne et al., 2019). Tujuan dari tinjauan literatur ini yaitu untuk mengidentifikasi dan mendeskripsikan studi yang melaporkan terkait risiko efek samping penggunaan kortikosteroid inhalasi (ICS) jangka panjang pada pasien asma.

METODE

Metode penelitian yang digunakan yaitu dengan meninjau literatur atau literature review. Sumber-sumber pustaka ditelusuri secara elektronik melalui basis data Google Scholar dan Pubmed® dengan kata kunci "*Inhaled Corticosteroid*", "*Long-term effect*" "*Asthma*". Hasil pencarian artikel dengan basis data Google Scholar didapatkan 85 artikel sedangkan pencarian artikel dengan basis data Pubmed® diperoleh 31 artikel. Artikel tersebut kemudian disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yang digunakan pada tinjauan literatur ini yaitu artikel yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir, artikel berbahasa inggris, serta artikel penelitian terkait efek samping yang dilaporkan karena penggunaan kortikosteroid inhalasi pada pasien asma. Sedangkan kriteria eksklusinya yaitu judul dan abstrak yang tidak relevan, artikel yang tidak berbahasa inggris, artikel review, serta artikel yang hanya membahas mengenai efek kortikosteroid inhalasi pada pasien penyakit paru obstruksi kronis. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, didapatkan 26 artikel dari basis data Google Scholar dan 7 artikel dari basis data Pubmed®, sehingga terdapat 33 artikel yang disertakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Efek samping penggunaan kortikosteroid inhalasi (ICS) berhubungan dengan penggunaan jangka panjangnya. Efek samping ini dapat terjadi secara lokal maupun sistemik. **Tabel 1.** berisi informasi rangkuman penelitian terkait efek samping kortikosteroid inhalasi (ICS) pada pasien asma.

Pneumonia

Efek immunosupresi kortikosteroid inhalasi (ICS) pada epitel pernafasan kemungkinan besar berdampak pada risiko pneumonia. Sitokin berperan penting dalam peradangan sistemik dan infeksi saluran napas (Sibila et al., 2015). Sebuah studi menunjukkan bahwa tingkat sitokin (misal TNF- α) meningkat pada pasien asma (Huang et al., 2016). Selain itu, kadar sitokin yang tinggi juga telah terbukti berhubungan dengan asma. Tingkat sitokin yang tinggi berkontribusi pada fungsi paru yang buruk, hal tersebut dilaporkan menjadi faktor penting dalam penyebab pneumonia pada pasien asma yang menggunakan ICS (Lambrecht et al. 2019).

Studi observasional retrospektif yang dilakukan menggunakan database *Health Insurance Review and Assessment Service* (HIRA) di Korea menunjukkan bahwa penggunaan ICS pada pasien asma dikaitkan dengan peningkatan pneumonia (OR: 1,38 dan 95%CI: 1,36-1,41). Penelitian ini juga mengungkapkan bahwa pasien yang menggunakan ICS memiliki lebih banyak komorbiditas dan lebih banyak menerima resep obat pernapasan dibandingkan dengan pasien yang tidak menggunakan ICS (Kim et al., 2019). Pada studi yang dilakukan oleh Ekbom et al., 2019 pasien asma lebih memiliki resiko pneumonia (HR: 3,35; 95%CI: 1,97-5,02) dan pasien asma yang menggunakan inhaler flutikason memiliki peningkatan risiko pneumonia lebih tinggi

dibandingkan dengan pasien asma yang tidak menggunakan flutikason propionat (IRR 7,92 (2,32–27,0)), sedangkan tidak ada hubungan signifikan yang ditemukan dengan penggunaan budesonide (IRR 1,23 (0,36–4,20)) (Ekbom et al., 2019).

Penelitian mengungkapkan bahwa penggunaan ICS pada pasien asma meningkatkan risiko pneumonia, dan risiko meningkat seiring peningkatan dosis ICS. Hubungan tersebut paling terlihat pada pasien yang menerima flutikason propionat (Kim et al., 2019). Hal tersebut disebabkan oleh perbedaan farmakokinetik obat. Flutikason propionat bersifat kurang larut dalam air, oleh karena itu lebih lambat terlarut pada cairan luminal saluran nafas daripada budesonide. Hal tersebut menyebabkan flutikason memiliki efek immunosupresif yang berkepanjangan secara lokal dibandingkan budesonide (Sadiq et al., 2021).

Studi *case-control* lain membuktikan bahwa penggunaan ICS meningkatkan risiko rawat inap dengan pneumonia (OR: 1,94; 95% CI: 1,53–2,47). Baik ICS jenis budesonide (OR: 1,34; 95%CI: 1,14–1,57) ataupun flutikason (OR: 1,41; 95%CI: 1,04–1,90), keduanya memiliki peluang yang hampir sama dalam meningkatkan resiko pasien rawat inap karena pneumonia (Torén et al., 2020).

Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Shrestha et al menunjukkan bahwa penggunaan ICS tidak dikaitkan dengan risiko pneumonia dalam analisis univariat pada pasien anak penderita asma (OR: 1,30; 95%CI: 0,89–1,88; $p=0,16$). Studi ini juga menunjukkan berbagai jenis ICS yang digunakan (beklometason, budesonide, flutikason) tidak berhubungan dengan risiko pneumonia. Namun, asma yang tidak terkontrol dengan baik (didefinisikan oleh penggunaan ICS, kunjungan UGD, serta rawat inap terkait asma)

Tabel 1. Efek samping kortikosteroid inhalasi (ICS) pada pasien asma.

Jenis ICS	Usia	Desain	Hasil	Sumber
Pneumonia				
Flutikason	≥ 15 tahun	Observasi retrospektif	Penggunaan ICS berkaitan dengan peningkatan pneumonia pada pasien asma	(Kim et al., 2019)
Flutikason Budesonide	20-44 tahun	<i>Cohort</i>	Pasien asma dengan terapi ICS (flutikason) memiliki resiko pneumonia tiga kali lebih tinggi	(Ekbom et al., 2019)
Beklometason Budesonide Flutikason	< 18 tahun	<i>Cohort</i>	Penggunaan ICS pada anak penderita asma tidak dikaitkan dengan risiko pneumonia	(Shrestha et al., 2022)
Budesonide Flutikason	20-65 tahun	<i>Case-control</i>	Penggunaan ICS dikaitkan dengan peningkatan risiko rawat inap karena pneumonia	(Torén et al., 2020)
Tuberkulosis				
Budesonide Flutikason	> 20 tahun	<i>Case-control</i>	Tingkat penggunaan ICS tahunan berbanding lurus dengan risiko TB	(Lee et al., 2019)
Flutikason	≥ 18 tahun	<i>Case-control</i>	Penggunaan ICS jangka panjang menyebabkan peningkatan risiko pengembangan TB sebesar 2,04 kali lipat	(Chung et al., 2014)
Supresi Adrenal				
Beklometason	3-9 tahun	<i>Case-control</i>	ICS yang diberikan dalam dosis tinggi ($>400 \mu\text{g}/\text{hari}$) dan durasi lama ($>18-24$ bulan) dapat menyebabkan supresi adrenal	(Kwda et al., 2019)
Flutikason Budesonide	0-18 tahun	Observasi prospektif	80% anak yang menerima ICS dosis tinggi memiliki risiko lebih tinggi mengalami supresi adrenal	(Goldbloom et al., 2017)
Osteoporosis				
Beklometason Budesonide Flutikason Siklesonid	≥ 18 tahun	<i>Case-control</i>	Pasien yang diresepkan ≥ 11 ICS memiliki kemungkinan 1,6 kali lebih besar untuk didiagnosis osteoporosis dibandingkan kontrol	(Chalitsios et al., 2021)
Beklometason	Wanita ≥ 40 tahun	<i>Cohort</i>	BMD pasien asma dengan ICS lebih rendah dibandingkan kontrol	(Gurnell et al., 2021)
-	Semua pasien dewasa (≥ 18 tahun)	<i>Cohort</i>	BMD pada tulang belakang, lengan dan pergelangan tangan pasien asma lebih rendah dibanding kontrol	(Chalitsios et al., 2021)
Gangguan optalmik				
Budesonide	18 - 89 tahun	<i>Cross-sectional, case control</i>	Adanya kemungkinan hubungan antara penggunaan ICS dengan peningkatan tekanan intraokular	(Shroff et al., 2018)

Jenis ICS	Usia	Desain	Hasil	Sumber
Flutikason	18-85 tahun	<i>Randomized controlled trial</i>	Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara penggunaan ICS selama 6 minggu dengan tekanan intraokular	(Moss et al., 2017)
Diabetes				
Budesonide Flutikason	Anak 1-18 tahun	<i>Cohort</i>	Kadar HbA1c secara signifikan lebih tinggi pada anak yang menggunakan ICS selama lebih dari 6 bulan	(Sankaravadevelu et al., 2019)
-	Anak 3-12 tahun	Komparatif	Penggunaan jangka panjang ICS dapat mempengaruhi metabolisme glukosa pada anak dengan asma	(Daniel and O., 2017)
Budesonide	Anak -15 tahun		ICS berpengaruh signifikan terhadap kadar HbA1c setelah penggunaan jangka panjang (6 bulan)	(Wani et al., 2019)

secara signifikan terkait dengan risiko pneumonia (Shrestha et al., 2022). Hal tersebut terjadi karena asma yang kurang terkontrol dapat mengakibatkan gangguan fungsi kekebalan tubuh bawaan (*innate immunity*) sehingga lebih rentan terhadap infeksi, seperti pneumonia (Shrestha et al., 2022).

Tuberkulosis

Penelitian yang dilakukan pada pasien yang berusia > 20 tahun dan menggunakan ICS budesonide atau flutikason sejak tahun 2003 menunjukkan bahwa dari 17.991 pasien, 175 diantaranya didiagnosis TB setelah memulai terapi ICS. Sekitar 80% pasien didiagnosis TB dalam waktu 3 tahun setelah resep ICS terakhir. Dalam studi *case-control* ini, faktor risiko TB terkait ICS yaitu berhubungan dengan tingkat pemberian ICS tahunan serta tingkat komorbiditas yang lebih tinggi. Namun, tidak ada perbedaan yang signifikan pada jenis ICS yang digunakan (Lee et al., 2019).

Hal tersebut berbeda dengan risiko pneumonia terkait penggunaan ICS pada pasien asma, dimana budesonide dan flutikason menunjukkan perbedaan (Ekbohm et al., 2019).

Perbedaan tersebut diduga timbul dari perbedaan potensi immunosupresif, sifat farmakokinetik dan farmakodinamik terkait profil lipofilisitas dan hidrofilisitas dari tipe ICS yang digunakan. Molekul flutikason yang sangat lipofilik dapat tetap berada di mukosa dan cairan lapisan epitel bronkus lebih lama daripada budesonide. Perbedaan antara budesonide dan flutikason ini dapat mempengaruhi perkembangan TB, namun dengan cara berbeda dari pneumonia, karena bakteri penyebab pneumonia biasanya tetap berada di luar jaringan, sedangkan *Mycobacterium tuberculosis* tetap berada di dalam makrofag pada waktu yang lama, biasanya tergantung dengan imunitas individu (Sadiq et al., 2021).

Chung et al melakukan penelitian mengenai efek paparan ICS selama 5 tahun pada perkembangan TB yang menjelaskan efek jangka panjang dari ICS. Berdasarkan penelitian tersebut, risiko perkembangan TB pada pasien yang menggunakan ICS meningkat secara progresif seiring peningkatan dosis harian ICS dibandingkan dengan pasien yang tidak menggunakan ICS. Penelitian ini menggunakan dosis ICS yang dikonversi ke dosis setara dengan flutikason dalam

mikrogram per hari. Pasien dibagi menjadi empat kelompok berdasarkan dosis harian yang setara flutikason, yaitu pasien yang tidak menggunakan flutikason, flutikason dosis rendah (100-250 µg/hari), flutikason dosis sedang (250-500 µg/hari), dan flutikason dosis tinggi (>500 µg/hari) (Chung et al., 2014). Dosis tinggi ICS 1000 µg flutikason inhalasi, yang setara dengan 10 mg prednisolon oral dievaluasi dapat menekan serum kortisol (Peter et al., 2022). Studi ini juga menunjukkan pengaruh kuantitas ICS pada risiko perkembangan TB, pasien yang menggunakan ICS menunjukkan peningkatan risiko 2,04 kali lipat lebih besar untuk mengembangkan TB setelah disesuaikan dengan kovariat (OR: 2,04 ; 95%CI: 1,78–2,33). Selain itu, efek dosis terhadap respon ICS pada risiko perkembangan TB juga signifikan (Chung et al., 2014).

Osteoporosis

Kortikosteroid pada umumnya dapat mempengaruhi sebagian besar organ dalam tubuh. Kortikosteroid inhalasi (ICS) juga memiliki aktivitas dan efek sistemik. Studi menunjukkan bahwa semua ICS, terutama flutikason pada dosis diatas 800 µg/hari, mempengaruhi metabolisme tulang, meskipun pada tingkat yang lebih rendah jika dibandingkan dengan kortikosteroid oral (Kumarathas et al., 2020).

Kortikosteroid dapat meningkatkan ekskresi kalsium ginjal dan menurunkan penyerapan kalsium di usus, sehingga menyebabkan keseimbangan kalsium negatif. Dalam tulang, kortikosteroid awalnya meningkatkan osteoklastogenesis dan resorpsi tulang, kemudian meningkatkan osteoblastogenesis dan pembentukan tulang (Bhattarai et al., 2020). Oleh karena itu, jarang terjadi keropos tulang selama pengobatan kortikosteroid jangka pendek. Namun, setelah pengobatan jangka panjang, kortikosteroid

dapat menurunkan osteoblastogenesis dan pembentukan tulang sehingga menyebabkan osteoporosis (Bell et al., 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Chalitsios et al pada pasien dewasa ≥ 18 tahun menunjukkan adanya hubungan antara dosis kumulatif dan jumlah resep ICS dengan risiko osteoporosis. Risiko osteoporosis meningkat dengan penggunaan rutin resep ICS per tahun. Pasien yang mendapat ≥ 11 memiliki kemungkinan 1,6 kali lebih tinggi terkena osteoporosis dibandingkan dengan kontrol (OR: 1,60 ; 95%CI: 1,22-2,10). Risiko yang sama terdapat pada seluruh jenis ICS, tetapi budesonide memiliki efek terkuat (aOR 1,56, 95%CI 1,23-1,98) (Chalitsios et al., 2021). Studi lain juga mengatakan bahwa risiko osteoporosis meningkat dengan penggunaan rutin resep ICS. Peningkatan risiko osteoporosis yang substansial diamati setelah resep ke-17 per tahun selama masa tindak lanjut (aHR 10.66, 95% CI 8.20–12.05). Selain itu, penggunaan ICS pada pasien asma juga meningkatkan risiko patah tulang (Chalitsios et al., 2021).

Dalam penelitiannya, Chen et al melaporkan diantara 6561 wanita dengan asma (usia rata-rata 65 tahun), mereka yang menggunakan ICS ≥ 720 hari memiliki *Bone Mineral Densitometry* (BMD) lebih rendah di bagian leher femoralis (– 0.09 T-score, 95% CI – 0.16, – 0.02) dan pinggul total (– 0.14 T-score, 95% CI – 0.22, – 0.05) dibandingkan dengan yang tidak mendapat terapi ICS (Chen et al., 2018).

Supresi Adrenal

Supresi adrenal dianggap sebagai risiko penting pada anak-anak yang membutuhkan pengobatan jangka panjang dengan terapi ICS dosis tinggi (Simpson et al., 2020). Insufisiensi adrenal adalah suatu kondisi dimana kelenjar adrenal tidak dapat menghasilkan kortisol dalam

jumlah yang cukup (Woodcock et al., 2020). Supresi adrenal merupakan penyebab paling umum terjadinya insufisiensi adrenal, serta mengacu pada produksi kortisol yang menurun atau tidak memadai yang dihasilkan dari paparan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) terhadap glukokortikoid eksogen (Dineen et al., 2019).

Sumbu HPA memiliki mekanisme umpan balik negatif untuk mengatur sekresi kortisol di dalam tubuh. Hipotalamus melepaskan hormon *corticotropin releasing hormone* (CRH). CRH kemudian merangsang pelepasan hormon adrenokortikotropik (ACTH) dari kelenjar hipofisis, yang selanjutnya merangsang kelenjar adrenal untuk mengeluarkan kortisol (Sheng et al., 2021). Kortisol memiliki efek penghambatan pada hipotalamus dan kelenjar hipotalamus dan kelenjar hipofisis, yang menyebabkan penurunan sekresi CRH dan ACTH serta mengurangi produksi sekresi kortisol. Lingkaran umpan balik negatif ini memungkinkan sumbu HPA untuk mengatur sendiri kadar kortisol dalam tubuh secara ketat. Glukokortikoid eksogen mengerahkan umpan balik negatif dengan cara yang sama seperti kortisol endogen, menyebabkan penekanan produksi kortisol dan insufisiensi adrenal (Gurnell et al., 2021). Karena produksi kortisol sangat penting selama periode stres fisiologis, penekanannya oleh glukokortikoid eksogen dapat menyebabkan morbiditas yang signifikan (krisis adrenal) dan bahkan kematian (Bowden et al., 2019).

Penelitian terhadap 70 anak usia 3-9 tahun dengan asma yang menggunakan terapi ICS jangka panjang (minimal selama 6 bulan) menyebutkan bahwa 24,3% pasien dengan ICS menunjukkan kadar kortisol < 500 nmol/L pada 30 menit setelah uji ACTH dosis rendah, dimana nilai tersebut menunjukkan supresi adrenal. Hal

ini secara signifikan terkait dengan peningkatan dosis dan durasi terapi ICS. ICS dosis kumulatif tinggi (>400 µg/hari) telah diterima oleh 58,8% anak yang menunjukkan supresi adrenal dan 76,5% telah menjalani pengobatan selama lebih dari 2 tahun (Kwda et al., 2019). Penelitian lain yang mengevaluasi kejadian supresi adrenal simptomatik nasional di Kanada melaporkan bahwa 46 kasus termasuk 6 (13%) kasus krisis adrenal selama 2 tahun dengan 80% anak menggunakan ICS baik sendiri ataupun dalam kombinasi dengan glukokortikoid bentuk lain (Goldbloom et al., 2017).

Diabetes

Pemberian glukokortikoid eksogen dapat menyebabkan perubahan metabolisme glukosa termasuk hiperglikemia. Glukokortikoid dapat menyebabkan hiperglikemia melalui berbagai mekanisme termasuk penurunan produksi insulin, peningkatan resistensi insulin, penurunan sensitivitas insulin, dan peningkatan glukoneogenesis hepatis. Seperti halnya kortikosteroid oral, penggunaan ICS juga dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes dan juga kontrol glikemik yang memburuk pada pasien dengan diabetes yang diketahui (Beaupere et al., 2021).

Glukokortikoid menyebabkan disfungsi sel β pankreas yang menyebabkan pengurangan sekresi insulin secara signifikan. Efek hormon steroid dalam sel β dimediasi melalui reseptor glukokortikoid (dos Santos et al., 2022). Stimulasi glukokortikoid menghasilkan perubahan metabolisme sel β dan mengarah pada penurunan transpor glukosa serta peningkatan siklus glukosa karena peningkatan aktivitas glukosa-6-fosfatase. Sehingga menyebabkan penurunan sekresi insulin (Davis et al., 2020).

Glukokortikoid juga dapat meningkatkan

resistensi insulin dengan berbagai mekanisme. Otot rangka memainkan peran kunci dalam metabolisme glukosa karena mayoritas glukosa dalam tubuh disimpan sebagai glikogen di otot rangka (Feraco et al., 2021). Glukokortikoid dapat merusak pengambilan glukosa yang dimediasi insulin di otot sehingga memperburuk resistensi insulin otot rangka. Sedangkan glukokortikoid dapat mengubah glukosa hati dan metabolisme lipid dengan meningkatkan output glukosa endogen dari hati, meningkatkan glikogenolisis, serta glukoneogenesis (Beaupere et al., 2021).

Studi yang dilakukan terhadap 75 anak berusia 1-18 tahun dengan asma persisten yang menggunakan ICS selama ≥ 6 bulan (kasus) dan 75 anak usia yang sama dengan penggunaan ICS selama 1-6 bulan (kontrol) menunjukkan hasil yang signifikan secara statistik ($p=0,007$) terhadap peningkatan kadar HbA1c pada anak yang menggunakan ICS selama lebih dari 6 bulan (Sankaravadelu et al., 2019).

Sebuah studi komparatif yang dilakukan Daniel et al pada 170 pasien anak usia 3-12 tahun dengan asma persisten ringan sebanyak 48,2% dari total populasi (dosis kumulatif ICS = 18.000-36.000 μg) dan 51,8% dari total populasi merupakan asma persisten sedang (dosis kumulatif ICS = 36.001-72.000 μg) menunjukkan adanya kenaikan rata-rata HbA1c yang signifikan pada total populasi studi setelah mendapatkan ICS selama 6 bulan ($p < 0,001$). Studi ini juga menunjukkan bahwa kadar hemoglobin glikosilasi lebih tinggi pada anak-anak yang menggunakan ICS dosis sedang dibandingkan dengan dosis yang lebih rendah ($p < 0,001$) (Daniel and O., 2017).

Wani et al melakukan penelitian terhadap 60 pasien anak dengan asma yang diberikan dosis budesonide inhalasi (400-800 $\mu\text{g}/\text{hari}$). Penelitian ini menunjukkan tingkat rata-rata HbA1c memiliki perbedaan signifikan secara

statistik ($p < 0,0001$). Nilai HbA1c pada awal studi yaitu $4,75 \pm 0,16\%$ dan meningkat setelah 6 bulan penggunaan steroid inhalasi menjadi $5,25 \pm 0,28\%$ (Wani et al., 2019).

Gangguan Optalmik

Studi yang dilakukan di India terhadap 400 subjek yang dibagi menjadi dua kelompok, 200 pasien yang menggunakan budesonide 800 $\mu\text{g}/\text{hari}$ selama minimal 6 bulan sebagai kelompok kasus dan 200 kelompok kontrol sehat yang tidak menggunakan steroid bentuk apapun menunjukkan nilai rata-rata tekanan intraokular pada kelompok kasus secara signifikan lebih tinggi ($15,31 \pm 3,27 \text{ mmHg}$) daripada kelompok kontrol ($13,39 \pm 1,95 \text{ mmHg}$) ($p < 0,001$). Dari 200 kasus pada kelompok kontrol, 11 (5,5%) memiliki hipertensi okular dan 2 (1%) memiliki glaukoma sudut terbuka (Shroff et al., 2018). Sedangkan untuk durasi pengobatan singkat yang dilakukan selama 6 minggu pada 22 pasien asma dewasa usia 18-89 tahun dengan hipertensi okular dan glaukoma sudut terbuka primer yang menggunakan flutikason propionat dua kali sehari dengan dosis 250 μg tidak menemukan peningkatan tekanan intra okular yang signifikan secara statistik (Moss et al., 2017).

SIMPULAN

Kortikosteroid inhalasi (ICS) yang merupakan lini pertama pengobatan asma memiliki efek samping, baik lokal maupun sistemik apabila digunakan dalam jangka panjang. Dari studi literatur yang dilakukan, efek samping kortikosteroid inhalasi yang ditemukan diantaranya yaitu pneumonia, tuberkulosis, supresi adrenal, diabetes, serta gangguan optalmik melalui berbagai mekanisme yang mendasarinya.

DAFTAR PUSTAKA

- Banno, A. et al. (2020) 'Bidirectional interaction of airway epithelial remodeling and inflammation in asthma', *Clinical Science*. doi: 10.1042/CS20191309.
- Beaupere, C. et al. (2021) 'Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance', *International Journal of Molecular Sciences*. doi: 10.3390/ijms22020623.
- Bell, J. M. et al. (2017) 'Interventions to prevent and treat corticosteroid-induced osteoporosis and prevent osteoporotic fractures in Duchenne muscular dystrophy', *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.CD010899.pub2.
- Bhattarai, H. K. et al. (2020) 'Vitamin D, Calcium, Parathyroid Hormone, and Sex Steroids in Bone Health and Effects of Aging', *Journal of Osteoporosis*. doi: 10.1155/2020/9324505.
- Bowden, S. A. et al. (2019) 'Management of adrenal insufficiency risk after long-term systemic glucocorticoid therapy in duchenne muscular dystrophy: Clinical practice recommendations', *Journal of Neuromuscular Diseases*. doi: 10.3233/JND-180346.
- Chalitsios, C. V., McKeever, T. M. and Shaw, D. E. (2021) 'Incidence of osteoporosis and fragility fractures in asthma: A UK population-based matched cohort study', *European Respiratory Journal*. doi: 10.1183/13993003.01251-2020.
- Chalitsios, C. V., Shaw, D. E. and McKeever, T. M. (2021) 'Risk of osteoporosis and fragility fractures in asthma due to oral and inhaled corticosteroids: Two population-based nested case-control studies', *Thorax*. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215664.
- Chen, W. et al. (2018) 'Long-term effects of inhaled corticosteroids on bone mineral density in older women with asthma or COPD: a registry-based cohort study', *Archives of Osteoporosis*. doi: 10.1007/s11657-018-0537-2.
- Chung, W. S. et al. (2014) 'Inhaled corticosteroids and the increased risk of pulmonary tuberculosis: A population-based case-control study', *International Journal of Clinical Practice*. doi: 10.1111/ijcp.12459.
- Daniel, S. and O., J. (2017) 'A study on HbA1c profile in children with asthma using inhaled corticosteroids', *International Journal of Contemporary Pediatrics*. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20171489.
- Davis, J. C. et al. (2020) 'Glucose Response by Stem Cell-Derived β Cells In Vitro Is Inhibited by a Bottleneck in Glycolysis', *Cell Reports*. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107623.
- Diamant, Z., Brusselle, G. and Russell, R. E. (2018) 'Toward effective prescription of inhaled corticosteroids in chronic airway disease', *International Journal of COPD*. doi: 10.2147/COPD.S174216.
- Dineen, R., Stewart, P. M. and Sherlock, M. (2019) 'Factors impacting on the action of glucocorticoids in patients receiving glucocorticoid therapy', *Clinical Endocrinology*. doi: 10.1111/cen.13837.
- Ekbom, E. et al. (2019) 'Asthma and treatment with inhaled corticosteroids: Associations with hospitalisations with pneumonia', *BMC Pulmonary Medicine*. doi: 10.1186/s12890-019-1025-1.
- Feraco, A. et al. (2021) 'Exploring the role of skeletal muscle in insulin resistance: lessons from cultured cells to animal models', *International Journal of Molecular*

- Sciences. doi: 10.3390/ijms22179327.
- Global Initiative For Asthma. 2021. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Tersedia secara online di <http://www.ginasthma.org> [Diakses pada 9 Desember 2022]
- Goldbloom, E. B. et al. (2017) 'Symptomatic adrenal suppression among children in Canada', *Archives of Disease in Childhood*. doi: 10.1136/archdischild-2016-311223.
- Gurnell, M. et al. (2021) 'Long-term corticosteroid use, adrenal insufficiency and the need for steroid-sparing treatment in adult severe asthma', *Journal of Internal Medicine*. doi: 10.1111/joim.13273.
- Huang, A. X. et al. (2016) 'Plasma inflammatory cytokine IL-4, IL-8, IL-10, and TNF- α levels correlate with pulmonary function in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap syndrome', *Medical Science Monitor*. doi: 10.12659/MSM.896458.
- Kim, M. H. et al. (2019) 'Inhaled corticosteroids in asthma and the risk of pneumonia', *Allergy, Asthma and Immunology Research*. doi: 10.4168/aaair.2019.11.6.795.
- Kumarathas, I. et al. (2020) 'The risk of osteoporosis in patients with asthma', *European Clinical Respiratory Journal*. doi: 10.1080/20018525.2020.1763612.
- Kwda, A. et al. (2019) 'Effect of long term inhaled corticosteroid therapy on adrenal suppression, growth and bone health in children with asthma', *BMC Pediatrics*. doi: 10.1186/s12887-019-1760-8.
- Lambrecht, B. N., Hammad, H. and Fahy, J. V. (2019) 'The Cytokines of Asthma', *Immunity*. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.018.
- Lee, C. M. et al. (2019) 'Inhaled Corticosteroid-Related Tuberculosis in the Real World Among Patients with Asthma and COPD: A 10-Year Nationwide Population-Based Study', *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. doi: 10.1016/j.jaip.2018.10.007.
- Moss, E. B. et al. (2017) 'A Randomized Controlled Trial to Determine the Effect of Inhaled Corticosteroid on Intraocular Pressure in Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: The ICOUGH Study', in *Journal of Glaucoma*. doi: 10.1097/IJG.0000000000000429.
- O'Byrne, P. et al. (2019) 'Asthma progression and mortality: The role of inhaled corticosteroids', *European Respiratory Journal*. doi: 10.1183/13993003.00491-2019.
- Peter T.Daley Yates, Amanda Deans, Rashmi Mehta, A. R. S. (2022) 'Comparative clinical pharmacology of mometasone furoate, fluticasone propionate and fluticasone furoate', *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*.
- Sadiq, M. W. et al. (2021) 'Lung pharmacokinetics of inhaled and systemic drugs: A clinical evaluation', *British Journal of Pharmacology*. doi: 10.1111/bph.15621.
- Sankaravadelu, K., Ramanan, P. V. and Balan, R. (2019) 'HbA1c Levels in Children with Persistent Asthma on Inhaled Corticoids: A Descriptive Cohort Study', *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. doi: 10.7860/jcdr/2019/40697.12727.
- dos Santos, C. et al. (2022) 'Glucocorticoids and glucolipotoxicity alter the DNA methylome and function of human EndoC- β H1 cells', *Life Sciences*, 307(July), p. 120854. doi: 10.1016/j.lfs.2022.120854.

- Sheng, J. A. et al. (2021) 'The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Development, Programming Actions of Hormones, and Maternal-Fetal Interactions', *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. doi: 10.3389/fnbeh.2020.601939.
- Shrestha, P. et al. (2022) 'Risk of pneumonia in asthmatic children using inhaled corticosteroids: A nested case-control study in a birth cohort', *BMJ Open*. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051926.
- Shroff, S. et al. (2018) 'The effect of inhaled steroids on the intraocular pressure', *Digital journal of ophthalmology : DJO*. doi: 10.5693/djo.01.2018.04.001.
- Sibila, O., Soto-Gomez, N. and Restrepo, M. I. (2015) 'The risk and outcomes of pneumonia in patients on inhaled corticosteroids', *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. doi: 10.1016/j.pupt.2015.04.001.
- Simpson, H. et al. (2020) 'Guidance for the prevention and emergency management of adult patients with adrenal insufficiency', *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. doi: 10.7861/CLINMED.2019-0324.
- Torén, K. et al. (2020) 'Inhaled corticosteroids use and risk of invasive pneumococcal disease in a population-based study', *Annals of the American Thoracic Society*. doi: 10.1513/AnnalsATS.202004-352OC.
- Wani, W. A. et al. (2019) 'Effect of Moderate Dose of Inhaled Budesonide on HbA1c in Asthmatic Children', *NATIONAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH* Effect of Moderate Dose of Inhaled Budesonide on HbA1c in Asthmatic Children', pp. 48–50. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/332289494>.
- Wei, X. et al. (2022) 'Effect of diagnosis delay on pulmonary function in children with asthma', *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 18(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/s13223-022-00731-w.
- WHO. 2022. Asthma. Tersedia secara online di <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> [Diakses pada 9 Desember 2022]
- Woodcock, T. et al. (2020) 'Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK', *Anaesthesia*. doi: 10.1111/anae.14963.