

**BUKU REFERENSI**

# **TERAPI DENYUT KORTIKOSTEROID SISTEMIK PADA BIDANG DERMATOLOGI**

*Editor :*

**Dr. Holy Ametati, Sp.KK, FINS DV, FAADV**  
**Dr. Muslimin, Sp.KK (K), FINS DV, FAADV**  
**Dr. Novi Kusumaningrum, Sp.KK, PhD, FINS DV**  
**Dr. Fitria Sartika**



*Penerbit :*

**Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi  
Semarang**

**BUKU REFERENSI**

**TERAPI DENYUT KORTIKOSTEROID SISTEMIK  
DALAM BIDANG DERMATOLOGI**

Editor:

Dr. Holy Ametati Sp.KK, FINS DV, FAADV

Dr. Muslimin, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV

Dr. Novi Kusumaningrum, Sp.KK, PhD, FINS DV

Dr. Fitria Sartika

Penerbit:

Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi

Semarang

## **BUKU REFERENSI**

### **TERAPI DENYUT KORTIKOSTEROID SISTEMIK DALAM BIDANG DERMATOLOGI**

Editor:

Dr. Holy Ametati, Sp.KK, FINS DV, FAADV

Dr. Muslimin, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV

Dr. Novi Kusumaningrum, Sp.KK, PhD, FINS DV

Dr. Fitria Sartika

Uk. ...

ISBN: ...

Cetakan pertama: ...

Diterbitkan oleh:

Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi

Semarang

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat kuasa dan rahmat-Nya kami dapat menyelesaikan pembuatan buku Terapi Denyut Kortikosteroid Sistemik Dalam Bidang Dermatologi.

Tujuan pembuatan buku ini adalah untuk menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai terapi denyut kortikosteroid sistemik dalam bidang dermatologi. Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam pembuatan buku referensi ini.

Besar harapan kami bahwa buku panduan ini dapat memberikan kontribusi besar dalam memajukan Bagian Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran di seluruh Indonesia.

Penulis menyadari bahwa buku panduan ini masih belum sempurna. Kami mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan buku ini selanjutnya.

Semarang,..... 2022

Penyusun

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR SINGKATAN .....	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
PENDAHULUAN .....	1
Latar Belakang .....	1
TINJAUAN PUSTAKA .....	3
Kortikosteroid Sistemik.....	3
Definisi.....	3
Sejarah.....	3
Struktur Kortikosteroid .....	4
Farmakologi dan Mekanisme Aksi .....	6
Farmakokinetik dan Farmakodinamik Kortikosteroid.....	9
Indikasi Terapi Kortikosteroid .....	11
Rejimen Dosis Pemberian Kortikosteroid Sistemik.....	13
Kontraindikasi Pemberian Kortikosteroid .....	15
Tindakan Pencegahan Efek Samping Terapi Kortikosteroid.....	15
Efek Samping Penggunaan Kortikosteroid .....	17
Interaksi Obat Kortikosteroid.....	24
Terapi Denyut ( <i>Pulse Therapy</i> ) Kortikosteroid Sistemik.....	27
Definisi.....	27
Mekanisme aksi.....	27
Farmakokinetik .....	30
Dosis dan Pemberian Terapi Denyut Kortikosteroid .....	30
Hal-Hal yang Harus Diperhatikan Sebelum, Selama dan Setelah Terapi Denyut.....	33
Indikasi Terapi Denyut Kortikosteroid Sistemik .....	34

Kontraindikasi Terapi Denyut Kortikosteroid Sistemik .....	35
Efek Samping Terapi Denyut Kortikosteroid Sistemik .....	35
Terapi Denyut Kortikosteroid Sistemik Pada Bidang Dermatologi.....	36
Akne Fulminan.....	36
Alopesia Areata.....	38
Anhidrosis Generalisata Idiopatik Didapat .....	40
Dermatomiositis Juvenil .....	41
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).....	41
Liken Planus.....	42
Pemfigus Vulgaris.....	43
Pemfigoid bulosa.....	47
Pioderma Gangrenosum .....	48
Psoriasis .....	48
Reaksi tipe 1 Pada Morbus Hansen.....	49
Sarkoidosis .....	50
Sindroma Steven-Johnson dan Toksik Epidermal Nekrosis.....	50
Sistemik Lupus Eritematosa.....	52
Skleroderma Terlokalisasi.....	53
Sklerosis Sistemik .....	53
Vaskulitis .....	54
Vitiligo .....	55
KESIMPULAN.....	62
DAFTAR PUSTAKA .....	64

## DAFTAR SINGKATAN

AA	<i>Alopesia areata</i>
AAV	<i>ANCA associated vasculitis</i>
ACTH	<i>Adrenocorticotrophic hormone</i>
AIGA	<i>Acquired idiopathic generalized anhidrosis</i>
AF	<i>Akne fulminan</i>
ANCA	<i>Antineutrophil cytoplasmic antibody</i>
AP1	<i>Activator protein 1</i>
AT	<i>Alopesia totalis</i>
AU	<i>Alopesia universalis</i>
BMD	<i>Bone marrow density</i>
cGCR	<i>Cytosolic glucocorticoid receptor</i>
DAP	<i>Dexamethasone azathioprine pulse</i>
DCP	<i>Dexamethasone cyclophosphamide pulse</i>
DIP	<i>Direct immunofluorescence</i>
DMP	<i>Dexamethasone methotrexate pulse</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DRESS	<i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>
ERG	<i>Elemen responsif glukokortikoid</i>
eNOS	<i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GI	<i>Gastrointestinal</i>
GC	<i>Glucocorticoid</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HPA	<i>Hipotalamik-Pituitari-Adrenal</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
HSP	<i>Heat shock protein</i>
HSR	<i>Hypersensitivity syndrome reaction</i>
IM	<i>Intramuskular</i>

INR	<i>International normalized ratio</i>
IV	Intravena
MAPK	<i>Mitogen activated protein kinase</i>
mGCR	Membran terikat GCR
MP	Metiprednisolon
NF-kB	<i>Nuclear factor-kb</i>
NSAID	<i>Nonsteroid antiinflammatory drug</i>
PASI	<i>Psoriasis area severity index</i>
PG	Pioderma ganggrenosum
PPI	<i>Proton pump inhibitor</i>
PPOK	Penyakit paru obstruktif kronik
PSS	Progresif sklerosis sistemik
SLE	Sistemik lupus eritematosa
SSJ	Sindroma steven johnson
TEN	<i>Toxic epidermal necrolysis</i>



## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ekuivalen kortikosteroid .....	10
Tabel 2. Penggunaan kortikosteroid dalam bidang dermatologi.....	12
Tabel 3. Pedoman penghentian kortikosteroid.....	14
Tabel 4. Skrining pencegahan efek samping kortikosteroid sistemik jangka panjang .....	15
Tabel 5. Tanda dan gejala supresi adrenal dan krisis adrenal .....	20
Tabel 6. Interaksi obat kortikosteroid sistemik .....	24
Tabel 7. Terapi kortikosteroid: dosis dan pertimbangan efek samping terkait interaksi obat dan kondisi medis .....	26
Tabel 9. Pemberian terapi denyut.....	33
Tabel 8. Terapi <i>dexamethasone cyclophosphamide pulse</i> (DCP).....	33
Tabel 10. Penggunaan terapi denyut kortikosteroid sistemik dalam bidang dermatologi .....	57

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur molekul kortisol. ....	5
Gambar 2. Struktur kimia kortikosteroid .....	6
Gambar 3. Fluktuasi / sirkadian ACTH dan glukokortikoid plasma sepanjang hari .....	7
Gambar 4. Klinis sindrom cushing karena efek kortikosteroid.....	21
Gambar 5. Efek genomik dan nongenomik glukokortikoid (GC).....	29
Gambar 6. Temuan klinis pertama pasien akne fulminan.....	37
Gambar 7. Alopesia subtotalis seorang anak perempuan.....	39
Gambar 8. Alopesia subtotalis seorang anak laki-laki. ....	39
Gambar 9. Pasien yang merespon terapi denyut steroid .....	40
Gambar 10. Skleroderma lokal yang berat diterapi dengan terapi denyut kortikosteroid dosis tinggi dikombinasikan dengan metotreksat oral.....	53

## PENDAHULUAN

### Latar Belakang

Kortikosteroid merupakan analog sintetis dari hormon steroid alamiah bersifat antiinflamasi, yang disekresi oleh korteks adrenal.<sup>1-3</sup> Kortikosteroid ditemukan pada tahun 1935 dan disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) pada 1950-an, penggunaannya sangat luas dan efektif terutama untuk berbagai gangguan inflamasi dan autoimun.<sup>1,4</sup>

Di bidang dermatologi, kortikosteroid sistemik banyak dipakai untuk penyakit yang penyembuhannya lama atau penyakit berat yang menyebabkan kematian. Penelitian dari *General Practice Research Database* di Inggris pada tahun 2000 melaporkan bahwa 0,9% populasi tersebut menggunakan kortikosteroid oral dan penyakit kulit sebagai indikasi pemberian menempati urutan kedua sesudah penyakit saluran napas. Sebagai antiinflamasi, kortikosteroid dibutuhkan dalam dosis tinggi, yakni 3-10 kali dosis fisiologis.<sup>5</sup>

Kortikosteroid mempunyai komponen glukokortikoid dan mineralokortikoid.<sup>3</sup> Glukokortikoid mempengaruhi metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, mempunyai efek anti-inflamasi, immunosupresif, anti-proliferatif dan efek vasokonstriksi. Mineralokortikoid mempengaruhi ion transport pada sel epitel dari tubulus renalis dan terlibat langsung pada regulasi keseimbangan air dan elektrolit.<sup>1</sup>

Kortikosteroid sistemik baik oral maupun parenteral misalnya seperti prednison, prednisolon, metilprednisolon, deksametason memiliki sifat antiinflamasi, imunomodulator, dan antineoplastik yang kuat dan merupakan bagian dalam pengobatan berbagai kondisi, termasuk penyakit autoimun, reaksi alergi, eksaserbasi asma, penyakit paru obstruktif kronik, dan keganasan tertentu. Penggunaan kortikosteroid meskipun bermanfaat secara klinis, namun memiliki resiko serius, terutama untuk penggunaan dalam waktu yang lama. Efek samping yang terkait dengan penggunaan kortikosteroid sistemik yaitu osteoporosis, penyakit kardiovaskular, gangguan respon imun dan penyembuhan luka, serta

perubahan metabolisme glukosa dan lipid. Komplikasi seperti itu dapat menurunkan kualitas hidup pasien dan sulit untuk dikelola.<sup>6</sup>

Pada tahun 1984, Pasricha dan Ramji memperkenalkan terapi denyut pertama kali, yaitu penggunaan obat dengan dosis tinggi secara lebih singkat. Terapi denyut kortikosteroid menggunakan dosis sangat tinggi secara intermiten bersama dengan agen immunosupresif tertentu dalam waktu yang singkat. Tujuan terapi denyut adalah untuk mencapai respon yang lebih cepat, efektivitas yang lebih kuat, serta untuk mengurangi kebutuhan penggunaan kortikosteroid sistemik jangka panjang, sehingga dapat mengurangi efek samping dari penggunaan obat kortikosteroid jangka panjang. Kortikosteroid yang paling umum digunakan dalam terapi denyut adalah metilprednisolon dan deksametason. Beberapa kelainan dermatologi yang telah dicoba menggunakan terapi denyut kortikosteroid yaitu diantaranya pemfigus, alopesia, dan vitiligo.<sup>7</sup> Oleh karena itu pada tinjauan pustaka ini akan dibahas tentang penggunaan terapi denyut kortikosteroid sistemik dalam bidang dermatologi.

## **TINJAUAN PUSTAKA**

### **Kortikosteroid Sistemik**

#### **Definisi**

Kortikosteroid merupakan analog atau derivat hormon steroid alami pada manusia yang disintesis dan disekresi oleh korteks adrenal.<sup>1,2,8</sup> Sama seperti hormon alami, senyawa sintetis ini memiliki sifat glukokortikoid dan mineralokortikoid. Golongan glukokortikoid adalah kortikosteroid yang efek utamanya terhadap penyimpanan glikogen hepar, dan mencegah pelepasan mediator inflamasi, dengan khasiat antiinflamasi nyata. Di sisi lain, juga terlibat dalam metabolisme lemak dan protein, immunosupresif, antiproliferatif, dan efek vasokonstriksi. Prototip golongan ini adalah kortisol dan kortison, yang merupakan glukokortikoid alami. Terdapat juga glukokortikoid sintetis, seperti prednisolon, triamsinolon, dan betametason. Golongan mineralokortikoid mempengaruhi transpor ion di epitel sel-sel tubulus ginjal dan terutama terlibat dalam pengaturan keseimbangan elektrolit dan air. Mineralokortikoid yang terpenting pada manusia yaitu aldosteron. Istilah kortikosteroid pada umumnya merujuk pada glukokortikoid.<sup>1,9-12</sup>

#### **Sejarah Kortikosteroid**

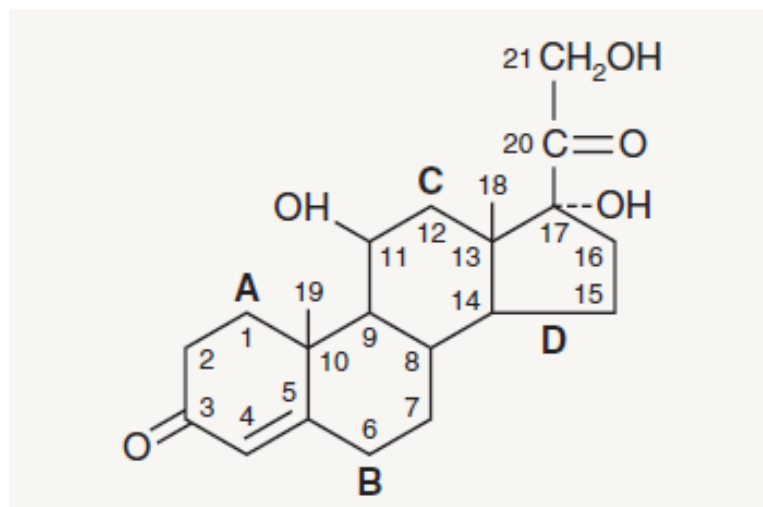
Pemahaman awal glukokortikoid sebagai obat didasarkan pada temuan ilmuwan Polandia-Swiss Tadeus Reichstein dan dua ilmuwan Amerika Philip S. Hench (1896-1965) dan Edward C. Kendall (1886-1972). Mereka mendapatkan penghargaan hadiah Nobel kedokteran pada tahun 1950 untuk kontribusi dalam menemukan kortikosteroid sebagai obat. Reichstein telah mengisolasi dan mengkristalkan sembilan zat dari kelenjar adrenal salah satunya bernama kortikosteron yang digunakan untuk mengobati penyakit Addison. Kendall menemukan 28 bentuk hormon kortikal yang berbeda dari kelenjar adrenal dan menemukan bahwa enam di antaranya aktif dan menamai senyawa efektif ini sebagai A, B, C, D, E dan F. Senyawa A disintesis pada tahun 1944 dan senyawa E pada tahun 1946 yang kemudian disebut kortison.<sup>13</sup>

Pada tahun 1950, Hench dkk mempresentasikan laporan pertama tentang efek dasar dan toksisitas kortikosteroid. Pada tahun 1951 Sulzberger menjelaskan penggunaan kortison dan *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) dalam berbagai penyakit kulit inflamasi. Seiring bertambahnya daftar penyakit kulit yang responsif terhadap kortikosteroid, begitu juga bertambahnya potensi efek samping dari kortikosteroid tersebut. Pada tahun 1961, Reichling dan Kligman menyarankan penggunaan kortikosteroid dengan sistem *alternate day*. Hal ini bertujuan mengurangi efek samping namun tetap mempertahankan efek anti-inflamasi selama periode 48 jam diantara dosis. Kemajuan besar dalam terapi kortikosteroid terjadi selama tahun 1970 dan 1980. Terapi tambahan dengan obat immunosupresif, seperti azathioprin dan siklofosamid, digunakan untuk mencapai efek kortikosteroid *sparing agent*. Dengan adanya obat tambahan ini memungkinkan dosis kortikosteroid menjadi lebih rendah, sehingga mengurangi risiko efek samping dan mempertahankan efek immunosupresif. Terapi metilprednisolon intravena (IV) dosis tinggi semakin banyak digunakan sampai tahun 1980 dengan tujuan mendapatkan remisi lebih cepat dengan risiko yang lebih rendah.<sup>14</sup>

Glukokortikoid dianggap sebagai salah satu kelompok obat yang paling efektif dalam pengobatan pada abad ke-20 dan telah mengobati berbagai macam peradangan dan penyakit alergi yang mencakup berbagai bentuk radang sendi, asma, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), multipel sklerosis, dan kolitis ulserativa.<sup>13</sup>

### **Struktur Kortikosteroid**

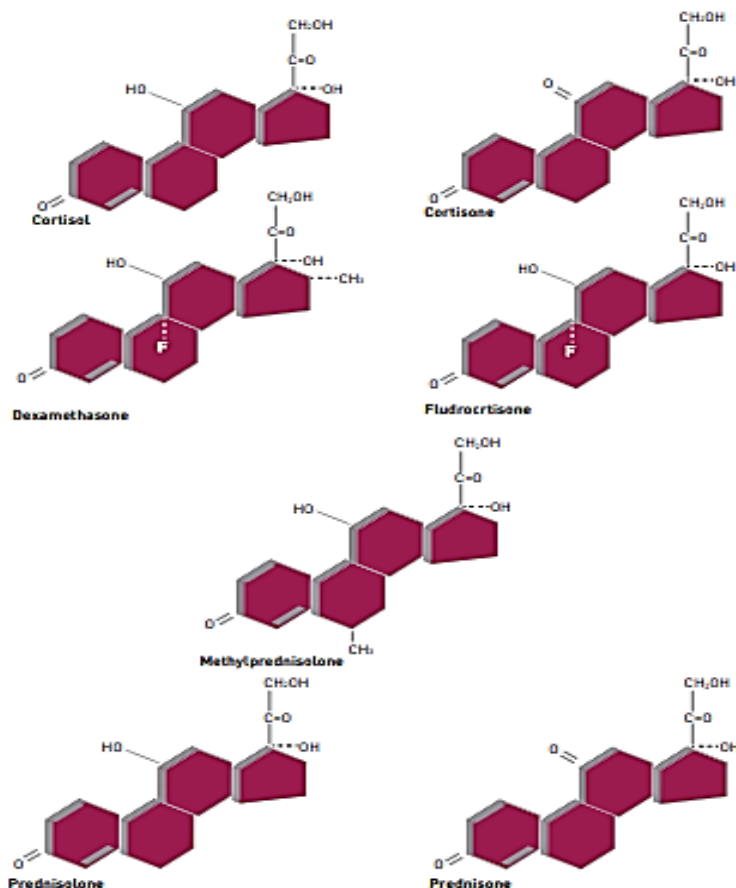
Struktur dasar semua kortikosteroid terdiri dari tiga cincin heksana dan satu cincin pentana. Struktur cincin gabungan dikenal sebagai inti siklopentanoperhidrofenantrena. Cincin itu ditunjuk dengan huruf A, B, C, dan D, dan setiap karbon diberi nomor dari 1 sampai 21.<sup>14-16</sup>



**Gambar 1.** Struktur molekul kortisol.  
Dikutip sesuai kepustakaan nomor 16

Karakteristik molekul steroid yang bersifat glukokortikoid adalah adanya gugus hidroksil pada karbon 11. Agen yang memiliki 2 karbon pada posisi 17 pada cincin pentana dan gugus metil pada posisi karbon 18 dan 19 disebut sebagai glukokortikoid karena aktivitas mereka dengan metabolisme glukosa. Modifikasi lain pada struktur dapat meningkatkan potensi atau mengurangi aktivitas mineralokortikoid, dua agen kortikosteroid yang digunakan secara klinis, kortison dan prednison, memiliki gugus keton pada karbon 11 dan memerlukan aktivasi di hati untuk mengaktifkan senyawa hidroksil hidrokortison dan prednisolon.<sup>15</sup>

Hidrokortison adalah nama klinis untuk kortisol. Terdapat banyak agen kortikosteroid yang telah dikembangkan untuk penggunaan topikal (misalnya krim, salep, enema, oftalmik, inhalasi hidung dan oral, injeksi intra-artikular) dan secara biologis aktif dengan gugus hidroksil karbon 11. Penambahan ester pada karbon 16 dan 17 dan gugus hidrofobik pada karbon 20 dan 21 meningkatkan afinitas untuk reseptor glukokortikoid. Untuk agen sintetik, penambahan halogen dan ikatan rangkap 1,2 pada karbon 6 dan 9 menghasilkan peningkatan potensi dan stabilitas terhadap metabolisme. Secara umum, modifikasi struktural menghasilkan peningkatan spesifisitas untuk reseptor glukokortikoid, durasi reseptor yang lebih lama, peningkatan lipofilisitas, dan penurunan kelarutan dalam air. Hal ini merupakan sifat farmakologis untuk meningkatkan efektifitas dan keamanan.<sup>15</sup>



**Gambar 2.** Struktur kimia kortikosteroid  
Dikutip sesuai kepustakaan nomor 10

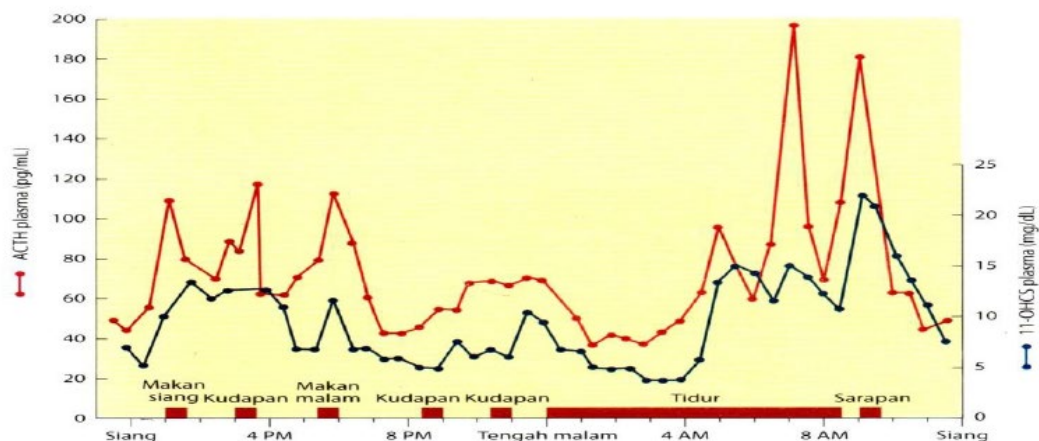
### Farmakologi dan Mekanisme Aksi Kortikosteroid

Glukokortikoid utama yang terjadi secara alami adalah kortisol (hidrokortison). Kortisol disintesis dari kolesterol oleh korteks adrenal. Kortisol yang tidak terikat kurang dari 5% di sirkulasi, kortisol bebas ini merupakan zat aktif molekul. Sisanya tidak aktif karena terikat pada globulin pengikat kortisol (disebut transkortin) atau albumin. Produksi kortisol harian adalah 5 hingga 7 mg/m<sup>2</sup>.<sup>17</sup> Produksi kortisol endogen oleh kelenjar adrenal dikendalikan oleh sumbu hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) mencapai kadar tertinggi pagi hari lalu menurun sepanjang hari, dengan ritme sirkadian setiap 24 jam, kecepatan sekresi optimal 10 mg/hari.<sup>1,18,19</sup> Konsentrasi kortisol plasma biasanya paling tinggi di pagi hari (10-15 µg/mL pada pukul 6:00 – 8:00 pagi), dan terendah pada malam hari saat tidur. Kortisol yang bersirkulasi memberikan umpan balik negatif pada hormon adrenokortikotropik dan produksi hormon pelepas kortikotropin. Dalam kondisi



tidak stres, produksi kortisol sekitar 20 mg setiap hari pada orang dewasa.<sup>15</sup> Setelah penyerapan, kortikosteroid mengikat protein pembawa yaitu transkortin (*cortisol binding globulin*) dan albumin. Kortisol memiliki waktu paruh plasma 90 menit, dimetabolisme oleh hati. Tingkat transkortin menurun pada penyakit hati, penyakit ginjal, hipotiroidisme dan obesitas. Oleh karena itu, hal ini dapat meningkatkan kadar kortikosteroid bebas dalam kondisi ini. Penyakit hati juga menyebabkan penurunan kadar albumin dan berpotensi meningkatkan efek samping steroid. Steroid dimetabolisme oleh hati menjadi metabolit yang larut dalam air yang diekskresikan oleh ginjal.<sup>8,17</sup>

Mekanisme kerja glukokortikoid melibatkan difusi pasif glukokortikoid melalui membran sel, diikuti dengan mengikat reseptor larut protein dalam sitoplasma. Kompleks hormon-reseptor ini kemudian bergerak ke nukleus dan mengatur transkripsi sejumlah gen target yang terbatas.<sup>17</sup>



**Gambar 3.** Fluktuasi / sirkadian ACTH dan glukokortikoid plasma sepanjang hari  
Dikutip sesuai kepustakaan nomor 3

Ada 3 mekanisme utama kerja glukokortikoid. Yang pertama adalah efek langsung pada ekspresi gen oleh pengikatan reseptor glukokortikoid ke elemen yang responsif glukokortikoid, menginduksi protein seperti annexin I dan MAPK (*mitogen activated protein kinase*) fosfatase 1. Annexin mengurangi aktivitas fosfolipase A<sub>2</sub>, yang mengurangi pelepasan asam arakidonat dari membran fosfolipid, membatasi pembentukan prostaglandin dan leukotrien. Mekanisme kedua adalah efek tidak langsung pada gen ekspresi melalui interaksi reseptor

glukokortikoid dengan faktor transkripsi lainnya. Sebagai contoh, efek penghambatan pada AP-1 dan faktor nuklear B, ditambah dengan peningkatan inhibitor faktor nuklear B (IB), menurunkan sintesis sejumlah molekul proinflamasi, termasuk sitokin, interleukin, molekul adhesi, dan protease. Yang ketiga adalah efek yang diperantarai reseptor glukokortikoid melalui jalur nongenomik seperti *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) – *Akt* – *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS).<sup>17</sup>

### **Efek Seluler Dari Kortikosteroid**

Glukokortikoid mempengaruhi replikasi dan pergerakan sel. Glukokortikoid menginduksi monositopenia, eosinopenia, dan limfositopenia, dan memiliki efek pada sel T dari pada sel B. Limfositopenia disebabkan oleh redistribusi sel karena bermigrasi dari sirkulasi ke jaringan limfoid lainnya. Peningkatan leukosit polimorfonuklear yang bersirkulasi berhubungan dengan demarginasi sel dari tulang sumsum tulang dan penurunan laju pembuangan dari sirkulasi, setidaknya sebagian dimediasi oleh peningkatan annexin 1, dan juga terdapat penghambatan apoptosis neutrofil.<sup>17</sup>

Glukokortikoid mempengaruhi aktivasi sel, proliferasi, dan diferensiasi. Glukokortikoid memodulasi tingkat mediator inflamasi dan reaksi imun, seperti yang terlihat dengan penghambatan sitokin dan sintesis atau pelepasan faktor nekrosis tumor. Selain itu, fungsi makrofag, termasuk fagositosis, pemrosesan antigen, dan pembunuhan sel, dikurangi oleh kortisol, dan penurunan ini mempengaruhi langsung dan hipersensitivitas tertunda. Glukokortikoid menekan monosit dan fungsi limfosit (sel Th1 dan Th2) lebih dari fungsi leukosit polimorfonuklear. Efek ini penting secara klinis karena penyakit infeksi granulomatosa, seperti TBC, rentan terhadap eksaserbasi dan kambuh selama terapi glukokortikoid berkepanjangan. Sel pembentuk antibodi, limfosit B dan sel plasma, relatif tahan terhadap supresif efek glukokortikoid.<sup>17</sup>

Selain terlibat dalam metabolisme, glukokortikoid menunjukkan efek antiinflamasi, imunosupresi, antiproliferasi, dan vasokonstriksi.

- a. Efek anti-inflamasi dihasilkan melalui aktivasi transkripsi gen antiinflamasi/represi transkripsi gen proinflamasi.<sup>1</sup> Glukokortikoid menghambat sintesis prostaglandin dan leukotrien melalui hambatan fosfolipase A2 dalam melepaskan asam arakhidonat (supresi perubahan vaskular).<sup>20</sup>
- b. Efek immunosupresif didapat dengan menekan hipersensitivitas tipe lambat, yakni menghambat fagositosis oleh makrofag serta mengurangi aktivitas limfosit T, dengan hanya sedikit pengaruh pada imunitas humoral (supresi perubahan selular).
- c. Efek anti-proliferatif, glukokortikoid menghambat sintesis *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan *turnover* sel epidermis.
- d. Sebagai bahan vasokonstriktif, glukokortikoid menghambat histamin dan mediator vasodilator lain.<sup>20</sup>

### **Farmakokinetik dan Farmakodinamik Kortikosteroid**

Bioavailabilitas kortikosteroid oral mencapai 80-90%, berkurang oleh asam lambung dan metabolisme lintas pertama di hati. Perubahan struktur kimia mempengaruhi kecepatan absorpsi, awitan, dan lama kerja.<sup>18,19</sup> Prednison adalah *prodrug* yang diubah menjadi prednisolon, yaitu bentuk aktifnya dalam tubuh, sehingga hanya tersedia secara oral yang memungkinkannya melewati metabolisme lintas pertama saat absorpsi.<sup>21</sup> Pada penyakit hati berat, prednisolon lebih disarankan, karena tidak membutuhkan hidrosilasi untuk aktif secara biologis. Sebanyak 90% kortisol terikat pada protein plasma globulin pengikat kortikosteroid (transkortin) dan albumin. Minimal 70% kortisol dimetabolisme di hati dengan masa paruh eliminasi 2-4 jam, dan metabolitnya merupakan senyawa inaktif/berpotensi rendah.<sup>18,19</sup>

Efek kortikosteroid berhubungan dengan dosis, yakni makin besar dosis akan makin besar pula efeknya. Ada juga keterkaitan kerja dengan hormon lain melalui kerjasama *permissive effects*, yaitu pengaruh steroid terhadap pembentukan protein yang mengubah respons jaringan terhadap hormon lain.<sup>22</sup> Kortikosteroid dibagi atas sediaan dengan kerja singkat (<12 jam), kerja sedang (12-36 jam), dan kerja lama

(>36 jam).<sup>18,19,22</sup> Potensi relatif dikaitkan dengan afinitas terhadap reseptor, dinilai berdasarkan efek glukoneogenesis, khasiat antiinflamasi, serta retensi natrium (rasio mineralokortikoid), yang menentukan efikasi.<sup>1,21</sup> Kortikosteroid diberikan dalam dosis rendah (setara prednison  $\leq 7,5$  mg/hari), dosis menengah (>7,5 mg-30 mg/hari), dosis tinggi (>30 mg-100 mg/ hari), sangat tinggi (>100 mg/hari), atau dosis denyut jika prednison  $\geq 250$  mg/hari diberikan selama satu atau beberapa hari. Terapi jangka pendek didefinisikan sebagai terapi dengan waktu kurang dari 3 bulan, jangka menengah antara 3-6 bulan, serta jangka panjang bila lebih dari 6 bulan.<sup>23</sup> Prednison lebih dari 20 mg/hari selama lebih 3 bulan juga termasuk pemberian dosis tinggi jangka panjang. Hidrokortison (kortisol) lebih aman digunakan untuk anak karena efek supresi rendah terhadap pertumbuhan. Aktivitas mineralokortikoid yang relatif tinggi dari kortison dan hidrokortison dengan konsekuensi retensi cairan membuat mereka tidak cocok untuk terapi jangka panjang.<sup>8</sup> Prednison, kortikosteroid sistemik yang paling luas digunakan untuk kondisi kronis. Karena aktivitas glukokortikoidnya relatif tinggi dibandingkan mineralokortikoidnya, prednison sering digunakan sebagai antiinflamasi atau immunosupresi. Metilprednisolon meskipun mirip prednison, menunjukkan aktivitas mineralokortikoid yang lebih kecil lagi, sehingga digunakan untuk kasus yang efek mineralokortikoidnya tidak diinginkan.<sup>1</sup> Dosis ekuivalen dan potensi relatif kortikosteroid dapat dilihat pada tabel.

**Tabel 1.** Ekuivalen kortikosteroid

	Dosis ekuivalen	Potensi Glukokortikoid	HPA supresi	Potensi mineralokortikoid	Waktu paruh plasma (menit)	Waktu paruh biologik (jam)
<b>Glukokortikoid kerja singkat</b>						
Hidrokortison (kortisol)	20	1,0	1,0	1,0	90	8-12
Kortison	25	0,8		0,8	80-118	8-12
<b>Glukokortikoid kerja sedang</b>						
Prednison	5	4,0	4,0	0,3	60	18-36
Prednisolon	5	5,0		0,3	115-200	18-36
Triamsinolon	4	5,0	4,0	0	30	18-36
Metilprednisolon	4	5,0	4,0	0	180	18-36
<b>Glukokortikoid kerja lama</b>						
Deksametason	0,75	30	17	0	200	36-54
Betametason	0,6	25-40		0	300	36-54

<b>Mineralokortikoid</b>						
Fludrokortison	2	10	12,0	250	200	18-36
Desoksikortikosteron asetat		0		20	70	

HPA: Hipotalamik-pituitari-adrenal aksis

Dikutip dan dimodifikasi dari kepustakaan nomor 17

Deksametason menunjukkan aktivitas mineralokortikoid minimal, tetapi jauh lebih poten dengan masa kerja lebih panjang. Pengobatan jangka panjang dengan deksametason dihubungkan dengan supresi berat sumbu hipotalamik-pituitari-adrenal (HPA), sehingga hanya digunakan jangka pendek pada kondisi akut dan sangat berat. Selain itu, masa kerjanya yang panjang membuatnya tidak sesuai untuk terapi intermiten.<sup>1</sup>

Pemberian dosis kortikosteroid bersifat sangat individual tergantung kondisi penyakit, farmakokinetik preparat, potensi interaksi, serta respons terapi. Pada kelainan endokrin, dosisnya mendekati dosis fisiologis, sedangkan pada gangguan non-endokrin diberikan dosis terapi untuk menekan inflamasi. Toksisitas kortikosteroid berhubungan dengan dosis rata-rata dan akumulasi lama penggunaan, namun batas ambang dosis atau lama terapi belum dapat ditetapkan.<sup>21</sup> Saat stres, dosis ditingkatkan untuk mencegah krisis adrenal. Stres ringan berupa aktivitas fisik, emosi, imunisasi, dan penyakit virus tanpa komplikasi tidak membutuhkan rejimen tambahan. Dosis tambahan diperlukan pada kondisi trauma, demam, muntah, diare, penurunan asupan oral, luka bakar luas, letargi, serta pembedahan.<sup>20,21</sup>

### **Indikasi Terapi Kortikosteroid**

Indikasi untuk terapi kortikosteroid mencakup beberapa kondisi. Indikasi ini secara umum dapat dikelompokkan menjadi gangguan infeksi dan inflamasi, penyakit alergi dan autoimun, syok, penurunan hiperkalsemia, peningkatan ekskresi air, pengobatan hipoglikemia patologis, penekanan sekresi adrenokortikal berlebih, pencegahan penolakan graft, gangguan neurologis, gangguan hematologi, kelainan kulit, dan terapi penggantian kortikosteroid.<sup>24</sup>

Indikasi umum untuk kortikosteroid, yaitu:<sup>8,24</sup>

- a. Alergi dan pulmonologi: eksaserbasi asma, eksaserbasi penyakit paru obstruksi kronik (PPOK), anafilaksis, urtikaria dan angioedema, rinitis, pneumonitis, sarkoidosis, penyakit paru interstisial.
- b. Dermatologi: dermatitis kontak, dermatitis kontak akut, dermatitis atopik, aktinik kronis, dermatitis eksfoliatif karena obat-obatan, pemfigus vulgaris, pemfigoid bulosa, pemfigoid sikatrik, pemfigoid gestasi, penyakit IgA linier, epidermolisis bulosa akuisita, vaskulitis hipersensitivitas, poliarteritis nodosa, Wegener's granulomatosis.
- c. Dermatosi neutrofilik: sindrom *Sweet*, pioderma gangrenosum, penyakit *Behcet*.
- d. Endokrinologi: insufisiensi adrenal, hiperplasia adrenal kongenital
- e. Gastroenterologi: penyakit radang usus, hepatitis autoimun
- f. Hematologi: anemia hemolitik, leukemia, limfoma, purpura trombositopenik idiopatik
- g. Reumatologi: rheumatoid arthritis, lupus eritematosus sistemik, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumatika, penyakit jaringan ikat campuran, polikondritis kambuhan, eosinofilik fasciitis.
- h. Oftalmologi: uveitis, keratokonjungtivitis
- i. Lainnya: transplantasi organ, pematangan paru antenatal, sindrom nefrotik, edema serebral, multipel sklerosis.

**Tabel 2.** Penggunaan kortikosteroid dalam bidang dermatologi

Dermatitis berat	Dermatitis kontak (berbagai bentuk)
	Eksaserbasi akut dermatitis atopik (risiko kambuh kembali setelah penghentian)
	Fotodermatitis
	Eritroderma eksfoliatif
Dermatosi bulosa	Pemfigus (semua bentuk)
	Pemfigoid bulosa
	Pemfigoid membran mukosa (sikataris)
	Dermatosi bulosa IgA linier
	Epidermolisis bulosa akuisita
	Pemfigoid gestasional
Vaskulitis	Eritema multiforme mayor
	Lokalisata (berbagai jenis)
	Sistemik (berbagai jenis)

Penyakit jaringan ikat autoimun	Lupus eritematosus Dermatomiositis Sklerosis sistemik (pasien tertentu) Morfea (varian umum dan linier yang parah) Fasitis eosinofilik Penyakit jaringan ikat campuran Polikondritis yang kambuh
Dermatosis neutrofilik	Pioderma gangrenosum Sweet Sindrom (dermatosis neutrofilik demam akut) Penyakit Behçet
Gangguan lainnya	Sarkoidosis Lichen planus Panikulitis Urtikaria/angioedema (akut) <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)</i> Gigitan/sengatan Arthropoda

Dikutip sesuai kepustakaan nomor 16

### Rejimen Dosis Pemberian Kortikosteroid Sistemik

Penggunaan kortikosteroid bersifat empiris atau paliatif, bukan terapi kausal kecuali untuk substitusi pada defisiensi atau insufisiensi adrenal. Obat ini dapat diberikan secara oral, intramuskular atau intravena, namun absorpsi intramuskular tidak menentu sehingga dosis harian tidak dapat dikontrol. Pemberian kortikosteroid intramuskular (IM) dikaitkan dengan manfaat dan tantangan yang bervariasi. Meskipun pemberian IM menghilangkan kekhawatiran dalam kepatuhan dan tidak terdapat efek mual, muntah, namun kelemahannya adalah penyerapan tidak menentu dan kurangnya kontrol harian dari dosis. Selain itu, suntikan IM dapat menyebabkan lipoatrofi atau abses steril.<sup>25</sup> Formulasi kerja panjang seperti *triamcinolone acetonide* meningkatkan efek samping, termasuk peningkatan potensi penekanan sumbu HPA. Obat ini menghasilkan efek yang bertahan hingga 3 minggu, sehingga pemberian IM *triamcinolone acetonide* tidak boleh diberikan lebih dari beberapa kali per tahun untuk menghindari supresi adrenal.<sup>25</sup>

Kortikosteroid intravena digunakan dalam 2 situasi: yang pertama memberikan perlindungan bagi pasien yang sedang sakit akut atau sedang menjalani operasi dan yang memiliki supresi adrenal dari terapi kortikosteroid harian. Kedua untuk pasien dengan penyakit tertentu, seperti: pioderma gangrenosum resisten, pemfigus berat atau pemfigoid bulosa, lupus eritematosus

sistemik serius, atau dermatomiositis, sehingga dapat sembuh dengan cepat. Pengendalian penyakit dan meminimalkan kebutuhan untuk jangka panjang, dosis tinggi, terapi steroid oral. Metilprednisolon digunakan dengan dosis 500 mg hingga 1 gram setiap hari karena potensi tinggi dan aktivitas penahan natrium yang rendah. Efek samping serius yang terkait dengan pemberian intravena (IV) yaitu reaksi anafilaksis, kejang, aritmia, dan kematian mendadak. Reaksi merugikan lainnya meliputi hipotensi, hipertensi, hiperglikemia, perubahan elektrolit, dan psikosis akut. Penting untuk memantau elektrolit serum sebelum dan sesudah terapi denyut, terutama ketika pasien sedang menjalani terapi diuretik. Prednison adalah obat oral yang paling sering diresepkan. Dosis awal paling sering setiap hari untuk mengontrol proses penyakit dan dapat berkisar dari 2,5 mg hingga beberapa ratus miligram setiap hari.<sup>17</sup>

Salah satu rejimen yang disarankan adalah menurunkan 20-25% dosis selama 2 minggu/lebih. Jika sebelumnya diberikan beberapa dosis sehari, dimulai dengan dosis tunggal pagi hari, lalu diturunkan 20-25% selama 2 minggu/lebih, dilanjutkan sampai mendekati dosis fisiologis, yaitu setara hidrokortison 15-20 mg/hari atau prednison 5-7,5 mg/ hari. Saat mendekati dosis fisiologis, diganti dengan sediaan kerja singkat (hidrokortison). Hidrokortison diturunkan lagi 20-25% setiap minggu/lebih, dilanjutkan selang sehari selama 2 minggu/lebih, kemudian dihentikan. Selama proses ini, harus diwaspadai tanda insufisiensi/ krisis adrenal. Jika muncul maka dosis dipertahankan. Fungsi adrenal dinilai dari pemeriksaan kortisol darah atau kortisol bebas spesimen urin 24 jam/tes stimulasi ACTH.<sup>26</sup> Pedoman penghentian kortikosteroid dapat dilihat pada tabel berikut.

**Tabel 3.** Pedoman penghentian kortikosteroid

< 2 minggu	Tidak perlu <i>tapering off</i>				
2-4 minggu	<i>Tapering off</i> 1 -2 minggu				
>4 minggu	Mengurangi dosis perlahan bertahap lebih dari 1-2 bulan lagi untuk fisiologis dosis	Kortisol serum pukul 8 pagi	<div>&lt; 3 µg/dL</div> <div>&gt; 20 µg/dL</div>	<div>Teruskan obat dosis fisiologis</div> <div>Hentikan obat</div>	Nilai sumbu HPA setiap 3 bulan



	3-20 µg/dL	Tes stimulasi ACTH	Normal	Hentikan obat	
			Abnormal	Teruskan obat dosis fisiologis	Nilai sumbu HPA setiap 3 bulan

Dikutip sesuai kepustakaan nomor 21

### Kontraindikasi Pemberian Kortikosteroid

Tidak ada kontraindikasi absolut untuk pemberian kortikosteroid. Pada tiap penyakit atau tiap pasien, dosis ditetapkan secara *trial and error*, dan dievaluasi sesuai klinis. Bila akan digunakan jangka panjang, diberikan dosis minimal efektif sambil tetap mengupayakan jangka waktu minimal untuk mencapai target terapi. Dosis awal kecil, kemudian ditingkatkan bertahap hingga membaik, lalu diturunkan bertahap sampai dosis minimal saat gejala timbul kembali. Pada keadaan yang mengancam jiwa, dosis awal justru harus besar. Bila efek belum terlihat dapat dilipat gandakan.<sup>22</sup> Setiap kondisi komorbid yang meningkatkan risiko efek samping, harus ditangani sebelum memulai terapi. Pasien disarankan untuk membawa kartu terapi steroid. Sebagai alternatif, dapat dipertimbangkan kortikosteroid *sparing-agents*, yang memungkinkan penggunaan dosis kortikosteroid lebih rendah sehingga komplikasi dapat berkurang.<sup>1</sup>

### Tindakan Pencegahan Efek Samping Terapi Kortikosteroid

Tindakan pencegahan efek samping untuk terapi kortikosteroid sistemik, akan dijelaskan pada tabel berikut.

**Tabel 4.** Skrining pencegahan efek samping kortikosteroid sistemik jangka panjang

Efek Samping	Tindakan pencegahan
Hipertensi	Pengukuran tekanan darah setiap kunjungan
Pertambahan berat badan	Pengukuran berat badan setiap kunjungan, diet rendah kalori
Reaktivasi infeksi	Uji turunan protein murni atau interferon-gamma; mempertimbangkan profilaksis <i>Pneumocystis jiroveci pneumonia</i> , Skrining tuberkulosis, hepatitis, infeksi jamur
Kelainan metabolik	Pemeriksaan elektrolit, lipid, glukosa (pada awal; ulangi setelah memulai terapi; diulang setiap tahun; pemantauan faktor-faktor lain (seperti: diabetes, hiperlipidemia)
Osteoporosis	Kepadatan tulang (pada awal; diulang setiap tahun); menginstruksikan tentang makanan, olahraga; suplementasi kalsium dan vitamin D; memulai bifosfonat untuk pria, wanita pascamenopause evaluasi kepadatan mineral tulang

Kelainan mata	Evaluasi oftalmologis dan pertimbangkan skrining lebih sering jika terdapat riwayat katarak atau glaukoma
Tukak peptik	Pada pasien yang menggunakan obat anti inflamasi nonsteroid bersamaan dapat menggunakan penghambat pompa proton sebagai profilaksis
Supresi sumbu HPA	Dosis tunggal, pagi hari

Dikutip sesuai kepustakaan nomor 17

#### a. Makanan

Pasien yang menggunakan kortikosteroid disarankan untuk makan makanan rendah kalori, lemak, natrium, tinggi protein, kalium, kalsium dan juga mempertimbangkan komorbiditas terkait. Asupan protein penting untuk mengurangi *steroid-induced nitrogen wasting*. Penggunaan alkohol, kopi, dan nikotin diminimalkan.<sup>17</sup>

#### b. Infeksi

Terapi kortikosteroid meningkatkan risiko terjadinya infeksi. Pasien diantisipasi menggunakan dosiskortikosteroid 15 mg atau lebih selama 1 bulan atau lebih harus diskriming untuk tuberkulosis dengan tuberkulin tes kulit dengan menyuntikkan turunan protein murni atau uji pelepasan interferon-gamma. Pasien dengan tes skrining positif harus memiliki rontgen dada untuk mengevaluasi tuberkulosis aktif. Pasien dengan rontgen dada negatif memerlukan perawatan untuk tuberkulosis laten. Pasien anergik harus memiliki rontgen dada awal untuk mencari bukti tuberkulosis sebelumnya. Sebagai catatan, kortikosteroid menurunkan regulasi hipersensitivitas tipe tertunda. Turunan protein murni yang positif memiliki indurasi 5 mm atau lebih. Pemberian kortikosteroid dosis tinggi harus lebih diperhatikan pada pasien dengan riwayat penyakit paru-paru, jumlah limfosit rendah, kondisi yang mendasarinya dapat memberikan imunosupresi, dan/atau pasien yang sedang menjalani terapi sitotoksik, karena pada pasien ini berada dapat meningkatkan risiko menjadi *Pneumonia pneumocystis*. Beberapa studi memberikan profilaksis trimethoprim sulfametoksazol terhadap *Pneumocystis jiroveci* pada pasien berisiko tinggi yang menggunakan kortikosteroid dosis tinggi.<sup>17</sup>

c. Imunisasi

Imunisasi dengan vaksin hidup dapat dilakukan jika durasi penggunaan kortikosteroid kurang dari 2 minggu pada dosis berapapun, jika dosis kortikosteroid kurang dari 20 mg/hari dengan durasi berapa pun atau kurang dari 2 mg/kg pada pasien yang beratnya kurang dari 10 kg. Imunisasi dengan vaksin hidup tidak dilakukan setidaknya 1 bulan setelah menerima dosis tinggi kortikosteroid (>20 mg/hari) selama lebih dari 3 minggu.<sup>27</sup>

d. Supresi Sumbu HPA

Pasien yang menerima terapi kortikosteroid setiap hari lebih dari 3 sampai 4 minggu harus diasumsikan memiliki supresi adrenal yang membutuhkan pengurangan dosis kortikosteroid untuk pemulihan sumbu HPA. Apabila akan menguji sumbu HPA, harus dilakukan pada pukul 8 (waktu tes puncak produksi kortisol fisiologis) menggunakan dosis steroid harian dan dikurangi dosis harian setiap hari ke dosis kurang dari atau sama dengan dosis fisiologis harian kortisol (<5 mg prednison / hari; atau 15 – 20 mg hidrokortison/hari). Jika kadar plasma kortisol adalah 5 g/dL atau kurang, kemudian dilanjutkan terapi kortikosteroid dan dilakukan pemeriksaan ulang serum kortisol setiap 3 – 6 bulan sampai kadarnya lebih tinggi dari 10 g/dL. Pada kondisi seperti trauma, pembedahan, diare, atau demam yang dapat memicu insufisiensi adrenal dapat memberikan dosis kortikosteroid yang lebih tinggi dalam dosis terbagi.<sup>17</sup>

### **Efek Samping Penggunaan Kortikosteroid**

Efek samping kortikosteroid timbul akibat pemberian terus-menerus terutama dengan dosis tinggi, atau bila pemberian jangka lama kemudian dihentikan tiba-tiba.<sup>22</sup> Efek samping kortikosteroid meliputi gangguan neuropsikiatrik, kelainan mata (katarak, glaukoma), penyakit kardiovaskular (hipertensi, infark miokardium, gagal jantung), dislipidemia, hiperkoagulabilitas, gangguan gastrointestinal (tukak peptik), hiperglikemia, gangguan cairan elektrolit, kelainan kulit (atrofi kulit, purpura, striae eritema, erupsi akneiform, dermatitis perioral, hirsutisme, kerusakan mekanisme penyembuhan luka), lipodistrofi (gambaran Cushingoid), miopati,

osteoporosis-fraktur-osteonekrosis, infeksi akibat immunosupresi, supresi tumbuh-kembang anak, serta supresi sumbu HPA.<sup>1,18,19,22,28</sup>

Supresi adrenal adalah produksi kortisol yang tidak adekuat akibat pajanan sumbu HPA terhadap kortikosteroid eksogen. Insufisiensi terjadi karena kurang berfungsinya kelenjar adrenal yang lama tidak memproduksi kortikosteroid endogen akibat rendahnya mekanisme umpan balik. Secara fisiologis, jika steroid dihentikan mendadak, hipotalamus-hipofisis merangsang produksi kortisol untuk mempertahankan kerja kardiovaskular dan kontrol glikemik, namun dalam hal ini adrenal tidak merespons lagi karena sudah atrofi setelah lama tidak digunakan. Gejala supresi adrenal meliputi demam, malaise, iritabilitas, mual, mialgia, artralgia, hipotensi, namun adakalanya tidak spesifik dan tidak dikenali sampai terpajan stres fisiologis (trauma, penyakit, pembedahan), yang dapat menyebabkan krisis adrenal.<sup>28</sup>

Akibat variabilitas pasien, batas dosis atau lama terapi yang menekan sumbu HPA belum dapat ditentukan. Dosis terapi kortikosteroid yang rendah sekalipun tetap lebih tinggi dibandingkan dosis fisiologis, sehingga supresi adrenal selalu merupakan risiko potensial. Makin tinggi dosis atau lama pengobatan, makin besar kemungkinan supresi. Para ahli mengingatkan agar waspada terhadap supresi adrenal bila kortikosteroid diberikan di atas dosis fisiologis selama lebih dari 2 minggu.<sup>28</sup> Kembalinya fungsi sumbu HPA berhubungan dengan dosis total kortikosteroid dan lama pemberian, diperkirakan 12-18 bulan, serta lebih cepat pada anak.<sup>21</sup> Penggunaan preparat dengan kerja pendek, dosis tunggal pagi hari atau pemberian berselang menghasilkan perbaikan lebih cepat. Berdasarkan fisiologisnya, pemberian berselang lebih tidak menekan sumbu HPA, meskipun belum ada uji klinis yang dapat membuktikannya.<sup>20</sup>

Efek samping terlihat pada hingga 90% pasien yang memakainya selama lebih dari enam puluh hari. Efek samping yang paling umum dari kortikosteroid termasuk osteoporosis dan patah tulang, penekanan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), Cushingoid, diabetes dan hiperglikemia, miopati, glaukoma dan

katarak, gangguan kejiwaan, immunosupresi, penyakit kardiovaskular, gastrointestinal dan efek kelainan pada kulit.<sup>24</sup>

Secara umum, kortikosteroid sintetis (misalnya, prednison, metilprednison, deksametason, dan betametason) cenderung memiliki efek cushingoid dan penekanan fungsi sumbu HPA, sedikit mineralokortikoid, efek androgenik atau estrogenik. Berikut efek samping penggunaan kortikosteroid:<sup>24</sup>

a. Osteoporosis, patah tulang, dan osteonekrosis

Kortikosteroid merusak mineralisasi matriks tulang, yang awalnya mendukung aktivitas osteoklas (selama 6 sampai 12 bulan pertama terapi) serta menghambat penyerapan kalsium di usus. Kortikosteroid juga telah terbukti menyebabkan penurunan pembentukan tulang dengan mengurangi aktivitas dan umur osteoblas, mempromosikan apoptosis mereka serta apoptosis osteosit. Penelitian telah menunjukkan bahwa dosis prednison serendah 5 mg/hari dapat menyebabkan pengeroposan tulang. Penggunaan prednisolon 5 mg atau lebih per hari (atau yang setara) telah dikaitkan dengan penurunan yang signifikan dalam kepadatan mineral tulang/*bone marrow density* (BMD) dan peningkatan risiko patah tulang dalam waktu 3 sampai 6 bulan setelah pemberian inisiasi. Para peneliti melihat osteonekrosis dalam sebuah penelitian pada 9 sampai 40% pasien yang menerima terapi kortikosteroid jangka panjang, baik rute sistemik maupun intra-artikular. Alkoholisme, penyakit sel sabit, infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), dan paparan radiasi juga berhubungan dengan osteonekrosis.

b. Penekanan adrenal

Secara endogen, produksi kortikosteroid berada di bawah regulasi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Induksi cepat kortikosteroid terjadi sebagai respons terhadap peradangan dan stresor lainnya, tetapi juga mengikuti pola sekresi yang terkait dengan ritme sirkadian. Penekanan adrenal terjadi ketika paparan aksis HPA ke kortikosteroid eksogen menyebabkan produksi kortisol yang tidak memadai. Selain itu, kortikosteroid inhalasi dan bahkan topikal dapat menyebabkan supresi adrenal. Penekanan adrenal akan sering

terjadi setelah penghentian pengobatan kortikosteroid secara tiba-tiba, dan oleh karena itu, pengurangan bertahap merupakan protokol pengobatan kortikosteroid.

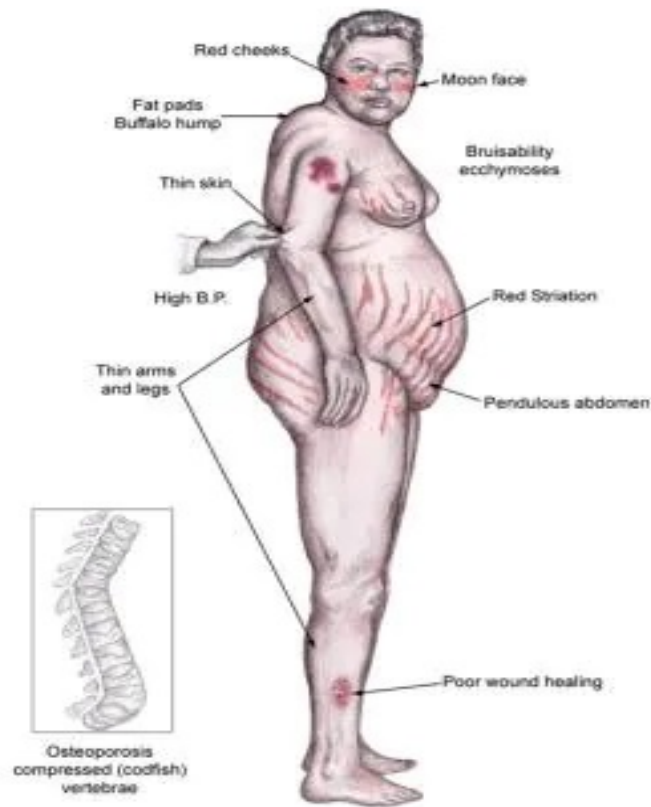
**Tabel 5.** Tanda dan gejala supresi adrenal dan krisis adrenal

<b>Supresi adrenal</b>	<b>Krisis adrenal</b>
Kelemahan	Hipotensi
Malaise	Penurunan kesadaran
Mual	Letargi
Muntah	Hipoglikemia
diare	Hiponatremia
Nyeri perut	Kejang
Sakit kepala	Coma
Demam	
Anoreksia	
Mialgia	
Atrialgia	
Gejala psikiatri	
Pertumbuhan linier yang buruk pada anak-anak	
Pertambahan berat badan yang buruk pada anak-anak	

Dikutip dan dimodifikasi dari kepustakaan nomor 1

c. Cushingoid

Sindrom Cushing dapat terjadi pada pasien yang memakai kortikosteroid melalui semua rute pemberian. Ciri-ciri cushingoid mengacu pada penambahan berat badan dan redistribusi adipositas (bantalan lemak dorsoservikal, alias "punuk kerbau", peningkatan lemak wajah "*moon face*" dan obesitas truncal. Gambaran klinis ini dapat berkembang dalam dua bulan pertama pengobatan kortikosteroid. Risikonya lebih tinggi pada pasien dengan indeks massa tubuh yang lebih tinggi di awal, pasien yang lebih muda, dan yang memiliki asupan kalori lebih tinggi.



**Gambar 4.** Klinis sindrom cushing karena efek kortikosteroid.  
Dikutip sesuai kepustakaan nomor 29

d. Diabetes dan hiperglikemia

Kortikosteroid adalah penyebab paling umum dari diabetes mellitus yang diinduksi obat. Pengobatan kortikosteroid juga meningkatkan resistensi insulin pada pasien diabetes mellitus. Efek hiperglikemik tergantung dosis terjadi pada pasien dalam beberapa jam setelah penggunaan, dan efeknya tampaknya lebih besar pada kadar glukosa postprandial daripada kadar glukosa puasa.

e. Miopati

Kortikosteroid berhubungan dengan kelemahan dan atrofi otot proksimal, yang biasanya berkembang selama beberapa minggu hingga bulan. Dosis yang lebih tinggi dapat menyebabkan onset yang lebih cepat. Kortikosteroid memiliki efek katabolik pada otot yang menyebabkan penurunan sintesis protein dan peningkatan katabolisme protein. Gejala biasanya akan membaik dan sembuh pada 3 – 4 minggu setelah penghentian kortikosteroid.

f. Glaukoma dan katarak

Glaukoma adalah komplikasi yang serius. Kortikosteroid sistemik dapat menyebabkan peningkatan tekanan intraokular tanpa rasa sakit, yang dapat menyebabkan atrofi saraf optik dan kehilangan bidang visual. Peningkatan tekanan ini akan hilang dalam beberapa minggu setelah penghentian terapi kortikosteroid; Namun, kerusakan saraf optik dan kehilangan penglihatan bisa permanen.

g. Gangguan kejiwaan

Kortikosteroid dapat menyebabkan berbagai gangguan kejiwaan, termasuk psikosis, agitasi, insomnia, lekas marah, hipomania, kecemasan, dan suasana hati yang labil. Kortikosteroid jangka pendek dapat menghasilkan euforia pada banyak individu dan berkembang menjadi gejala depresi. Psikosis biasanya terlihat dengan dosis tinggi (lebih dari 20 mg prednison/hari atau setara) pada periode yang lama. Ciri-ciri psikotik ini mungkin memerlukan pengobatan antipsikotik jika tetap ada.

h. Imunosupresi

Efek penekan imunitas dan anti-inflamasi yang diinginkan dari kortikosteroid juga dapat mempengaruhi pasien terhadap infeksi. Sebuah meta-analisis dari 2000 pasien menemukan bahwa tingkat infeksi secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang menggunakan kortikosteroid sistemik ketika dosis harian 10 mg/hari. Pasien yang menggunakan kortikosteroid rentan terhadap infeksi jamur dan virus invasif.

i. Efek samping kardiovaskular

Penggunaan kortikosteroid dikaitkan dengan hipertensi, hiperglikemia, obesitas, dan hiperlipidemia. Aktivitas mineralokortikoid, menyebabkan retensi air bebas dan natrium dengan ekskresi kalium. Sebuah studi telah menemukan bahwa penggunaan kortikosteroid dikaitkan dengan tingkat kejadian kardiovaskular yang lebih tinggi, fibrilasi dan flutter atrium, gagal jantung, serta penyakit jantung iskemik.



j. Efek samping gastrointestinal

Beberapa efek gastrointestinal berkorelasi dengan terapi kortikosteroid, termasuk gastritis, penyakit ulkus peptikum, distensi abdomen, dan dispepsia. Bukti menunjukkan bahwa risiko tukak lambung akibat pengobatan kortikosteroid rendah. Namun, meningkat secara signifikan, hampir empat kali lipat, bila digunakan dalam kombinasi dengan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID).

k. Efek samping dermatologis

Penggunaan kortikosteroid menyebabkan atrofi kulit, menyebabkan penipisan dan kerapuhan kulit serta striae dan purpura. Striae biasanya permanen, sedangkan perubahan lainnya reversibel. Selain itu, gangguan penyembuhan luka kulit, karena kortikosteroid menghambat migrasi leukosit dan makrofag, mengurangi sintesis kolagen dan pematangan luka, serta menurunkan ekspresi faktor pertumbuhan keratinosit setelah luka.

l. Penekanan pertumbuhan

Terapi kortikosteroid oral pada anak memiliki kaitan dengan keterlambatan pertumbuhan dan pubertas. Anak-anak dan remaja berisiko mengalami gangguan pertumbuhan. Selain itu, ada bukti yang menunjukkan bahwa tinggi anak-anak yang menjalani terapi kortikosteroid dapat menurun.<sup>24</sup>

m. Erupsi akneiformis

Erupsi akneiformis merupakan salah satu efek samping obat yang sering dijumpai. Obat-obatan penyebab antara lain kortikosteroid, litium, vitamin B12, hormon tiroid, obat yang mengandung komponen halogen (iodin, bromida, fluorin dan klorin), antibiotik (tetrasiklin dan streptomisin), obat anti tuberkulosis (INH), lithium karbonat, obat antiepilepsi (fenobarbital dan derivat hidantoin), siklosporin A, obat anti jamur, garam emas, isotretinoin, klorfazimin, inhibitor faktor pertumbuhan epidermis/EGFR-I (cetuximab, gefitinib dan erlotinib), dan interferon-beta. Penggunaan obat sistemik sehingga terjadinya erupsi akneiformis, bergantung pada dosis, durasi, waktu penggunaan dan kerentanan pasien. Interval waktu antara onset meminum obat dan munculnya

lesi bervariasi dari 1 hari hingga 11 bulan. Steroid androgenik anabolik menyebabkan hipertrofi kelenjar sebacea disertai peningkatan eksresi sebum, peningkatan produksi lipid permukaan kulit, dan peningkatan populasi *Propionibacterium acnes* sehingga menimbulkan erupsi akneiformis. Akne steroid dapat diobati dengan topikal benzoil peroksida dan/atau sulfasetamid/losion sulfur.<sup>30</sup>

### Interaksi Obat Kortikosteroid

Kortikosteroid berinteraksi secara molekular melalui keterkaitan dengan enzim sitokrom P450. Prednison menginduksi CYP2C19, sementara deksametason menginduksi CYP2C8, CYP3A1, CYP3A4.<sup>22</sup> Variasi konsentrasi perlu diperhatikan, yakni pada konsentrasi rendah kortikosteroid akan menginduksi CYP2A/CYP2C, sementara pada konsentrasi tinggi kedua enzim tersebut dihambat. Obat yang berpotensi berinteraksi dengan kortikosteroid adalah *nonsteroid antiinflammatory drug* (NSAID), antikonvulsan, antikoagulan, diuretik, antidiabetik, antibiotik, antivirus, antijamur. Antibiotik golongan makrolid, antivirus, dan antijamur meningkatkan kadar kortikosteroid darah penyebab toksisitas, sehingga mungkin perlu penyesuaian dosis, terutama bila digunakan metilprednisolon atau deksametason, bukan prednison atau prednisolon.<sup>1</sup>

**Tabel 6.** Interaksi obat kortikosteroid sistemik

Interaksi obat	Efek	Rekomendasi
Antikonvulsan (Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin)	Menurunkan efikasi kortikosteroid: dapat bertahan selama berminggu-minggu setelah penghentian antikonvulsan	Monitor penggunaan bersamaan, perubahan dosis kortikosteroid mungkin diperlukan
Antikoagulan (warfarin)	Dapat meningkatkan efek antikoagulan warfarin dan meningkatkan risiko perdarahan GI	Pantau INR, penyesuaian dosis warfarin diperlukan dalam 3-7 hari setelah inisiasi kortikosteroid
Antifungal (itakonazol, ketokonazol)	Meningkatkan efek kortikosteroid dan toksisitas	Amati tanda-tanda overdosis kortikosteroid (retensi cairan, hipertensi, hiperglikemia), perubahan dosis metilprednisolon dan deksametason mungkin diperlukan (prednison dan prednisolon tidak terpengaruh secara klinis).

Antidiabetik	Inisiasi kortikosteroid dapat menyebabkan disregulasi glukosa, sehingga menghambat efek obat antidiabetik	Meningkatkan frekuensi pemantauan glukosa darah saat memulai terapi kortikosteroid, sesuaikan terapi antidiabetes berdasarkan hasil glukosa darah.
Antibiotik (makrolid, klaritromisin)	Meningkatkan efek kortikosteroid dan toksisitas	Amati tanda-tanda overdosis kortikosteroid (retensi cairan, hipertensi, hiperglikemia), penyesuaian dosis metilprednisolon dan deksametason mungkin diperlukan (prednison dan prednisolon tidak terpengaruh secara klinis).
Antiviral (atazanavir, indinavir, ritonavir, saquinavir)	Meningkatkan efek kortikosteroid dan toksisitas, deksametason meningkatkan indinavir dan saquinavir.	Pantau penggunaan bersamaan untuk tanda-tanda overdosis kortikosteroid (retensi cairan, hipertensi, hiperglikemia), perubahan dosis metilprednisolon dan deksametason mungkin diperlukan (prednison dan prednisolon tidak terpengaruh secara klinis, Pantau efikasi antivirus indinavir dan saquinavir jika pasien memakai deksametason
Antiinfeksi (efavirenz, nevirafin, rifampin)	Menurunkan efikasi kortikosteroid; dapat bertahan selama berminggu-minggu setelah penghentian anti-infeksi	Pantau hasil dengan cermat, terutama dalam penerima Transplantasi, meningkatkan dosis kortikosteroid yang sesuai.
Diuretik (furosemid, hidroklorotiazid)	Meningkatkan efek diuretik, sehingga meningkatkan risiko hipokalemia	Pantau kadar kalium untuk menentukan apakah perubahan terapi diuretik dan/atau suplemen kalium diperlukan
Vaksin hidup	Imunisasi dengan vaksin hidup saat menggunakan dosis kortikosteroid imunosupresif (40 mg/hari prednisolon (atau setara) selama > 7 hari) dapat mengancam jiwa dan meningkatkan risiko infeksi.	Tunda vaksin hidup setidaknya selama 3 bulan setelah terapi kortikosteroid dosis tinggi dihentikan.
NSAIDS	Dapat meningkatkan risiko tukak GI bila diberikan secara	Pertimbangkan penggunaan PPI jika orang tersebut berisiko mengalami tukak GI

	bersamaan dengan kortikosteroid
INR <i>International normalized ratio</i> , GI <i>gastrointestinal</i> , PPI <i>proton pump inhibitor</i> , NSAID <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i> . Dikutip sesuai kepustakaan nomor 1	

**Tabel 7.** Terapi kortikosteroid: dosis dan pertimbangan efek samping terkait interaksi obat dan kondisi medis

Peningkatan dosis kortikosteroid diperlukan	Induksi metabolisme sitokrom P450* (khususnya CYP3A4) a. Fenitoin b. Fenobarbital c. Rifampisin Penurunan penyerapan GI, peningkatan pembersihan hati, dan rasio prednisolon : prednison yang lebih rendah - Hipertiroidisme
Penurunan dosis kortikosteroid diperlukan	Penghambatan metabolisme sitokrom P450 (khususnya CYP3A4) - Ketoconazol > antijamur azol lainnya - Eritromisin > klaritromisin Perubahan pengikatan protein dan penurunan metabolisme hati (misalnya melalui penghambatan kompetitif) - Estrogen/kontrasepsi oral Peningkatan fraksi kortikosteroid bebas (tidak terikat) - Hipoalbuminemia Fungsi ginjal terganggu Fungsi hati terganggu
Efek samping spesifik	Risiko efek samping GI / tukak lambung - NSAID Risiko infeksi - Agen imunosupresif lainnya Resiko hipokalemia - Diuretik pelepas kalium - Amfoterisin B
Penurunan kadar atau peningkatan kebutuhan dosis obat lain	- Insulin, agen hipoglikemik oral (karena resistensi insulin terkait kortikosteroid) - Isoniazid - Salisilat - Warfarin (kortikosteroid juga dapat meningkatkan kerapuhan pembuluh darah)
Peningkatan kadar atau penurunan kebutuhan dosis obat lain	- $\beta$ -karoten - siklosporin

Dikutip sesuai kepustakaan nomor 16

## **Terapi Denyut (*Pulse Therapy*) Kortikosteroid Sistemik**

### **Definisi**

Terapi denyut didefinisikan sebagai infus intravena kortikosteroid dosis tinggi secara terputus-putus/intermiten dengan agen immunosupresif tertentu dalam jangka waktu singkat, untuk meningkatkan efek terapeutik dan mengurangi efek samping.<sup>7,31,32</sup> Terapi denyut kortikosteroid pertama kali digunakan oleh Kountz dan Cohn yang saat itu digunakan dengan tujuan mencegah rejeksi dari cangkok ginjal pada tahun 1969. Pada tahun 1972, Fudeska dkk menggunakan terapi denyut metilprednisolon intravena dengan interval 48 – 72 jam untuk mencegah rejeksi allograft renal. Pada tahun 1977, Ponticelli dkk, mengkonfirmasi efektivitas terapi denyut dan tambahan prednisolon oral di dalam rejimennya. Di India, Parischa dan Srivastava memperkenalkan terapi denyut deksametason-siklofosfamid untuk penanganan pemfigus pada tahun 1981. Pada tahun 1982, Johnson dan Lazarus pertama kali menggunakan terapi denyut pada pioderma gangrenosum dan pemfigus, dan Snyder dkk menggunakan terapi denyut pada pasien liken planus. Kortikosteroid yang paling sering digunakan untuk terapi denyut kortikosteroid ialah deksametason dan metilprednisolon.<sup>7,31,33,34</sup>

### **Mekanisme aksi**

Beberapa penelitian menjelaskan efek seluler glukokortikoid dimediasi oleh mekanisme genomik dan non-genomik.

#### **1. Efek genom**

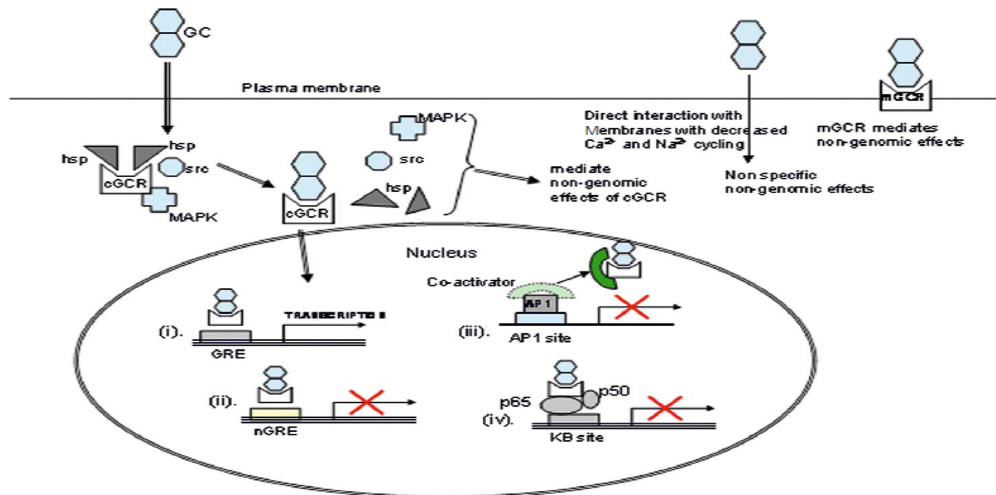
Glukokortikoid di dalam sel membentuk kompleks dengan *cytosolic glucocorticoid receptor* (cGCR) spesifik yang merupakan kompleks multiprotein yang mengandung *heat shock protein* (hsp70 dan hsp90), dan memiliki reseptor zink yang diperlukan untuk fungsi transkripsi. cGCR juga berinteraksi dengan imunofilin, cochaperone seperti p23 dan beberapa kinase dari sistem pensinyalan *mitogen activated protein kinase* (MAPK). Kompleks reseptor glukokortikoid yang teraktivasi bergerak ke nukleus, berikatan sebagai homodimer pada DNA spesifik dalam promotor gen yang akan dipengaruhi (elemen responsif glukokortikoid, ERG), dan mengaktifkan faktor transkripsi, sehingga menyebabkan penghambatan

atau induksi transkripsi, translasi dan akhirnya sintesis protein pengatur spesifik. Induksi transkripsi melalui EGR positif disebut "transaktivasi". Penghambatan transkripsi dapat terjadi melalui interaksi langsung antara GCR dan EGR negatif, atau, faktor transkripsi dapat dipindahkan dari EGR positif melalui protein langsung-interaksi protein antara faktor transkripsi dan GCR. Modulasi gen positif dan negatif langsung ini mempengaruhi protein seperti sitokin, kemokin, enzim inflamasi dan molekul adhesi, menghasilkan modifikasi inflamasi dan mekanisme respon imun. Dalam mekanisme genomik lain yang disebut "transrepresi", monomer kompleks glukokortikoid/GCR secara langsung atau tidak langsung berinteraksi dengan faktor transkripsi. Salah satu contohnya adalah induksi sintesis I $\kappa$ B, yang menurunkan jumlah faktor transkripsi pro-inflamasi NF- $\kappa$ B yang dapat mentranslokasi ke nukleus dan mengaktifkan transkripsi gen untuk IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$ . Efek dari tindakan genomik tidak langsung terjadi, membutuhkan waktu berjam-jam atau berhari-hari sebelum terjadi perubahan pada tingkat seluler atau jaringan.<sup>35</sup>

## **2. Efek nongenomik**

Aktivitas glukokortikoid nongenomik dapat diklasifikasikan lebih lanjut menjadi tiga aksi: efek nongenomik yang dimediasi cGCR; efek nongenomik non-spesifik (misalnya, interaksi fisikokimia membran plasma dengan konsentrasi glukokortikoid tinggi); dan efek yang dimediasi oleh reseptor glukokortikoid terikat membran. Pengikatan glukokortikoid ke kompleks multi-protein terkait cGCRa menyebabkan pensinyalan intraseluler yang cepat melalui komponen kompleks lainnya seperti *co-chaperone src* dan MAPK. Pada konsentrasi tinggi, molekul glukokortikoid berinterkalasi ke dalam membran sel, yang mengubah fungsi seluler dengan mempengaruhi transpor kation melalui membran plasma dan dengan meningkatkan kebocoran proton mitokondria. Hal ini mengakibatkan berkurangnya siklus kalsium dan natrium melintasi membran plasma sel imun, yang dianggap berkontribusi pada imunosupresi cepat dan mengurangi proses inflamasi. Reseptor glukokortikoid diekspresikan dengan membran sel manusia (mGCR), mekanisme

yang dimediasi mGCR menginduksi apoptosis dan lipomodulin, yang menghambat produksi prostaglandin dan leukotrien.<sup>35</sup>



**Gambar 5.** Efek genomik dan nongenomik glukokortikoid (GC). GC melewati membran sitoplasma untuk mengikat *cytosolic glucocorticoid receptor* (cGCR), menggantikan beberapa protein terkait (*heat shock protein* hsp, kinase seperti *mitogen activated protein kinase*/MAPK dan *co-chaperones* seperti src) yang memediasi efek nongenomik. Kompleks GC-cGCR bergerak ke dalam nukleus untuk mempengaruhi transkripsi dengan cara yang digambarkan di atas. (i) dan (ii) melibatkan pengikatan cGCR ke elemen responsif glukokortikoid positif dan negatif (GRE dan nGRE); dalam (iii) pengikatan cGCR dicegah oleh kompetisi untuk koaktivator nuklear antara cGCR dan faktor transkripsi seperti *activator protein 1* (AP1); (iv) melibatkan transrepresi karena interaksi langsung atau tidak langsung dari cGCR dengan faktor transkripsi seperti *nuclear factor-kB* (NF-kB) di ikatannya (kB). Efek non-genomik juga dimediasi melalui membran terikat GCR (mGCR) dan oleh interaksi dengan membran seluler. Dikutip sesuai kepustakaan nomor 35.

### Efek steroid intravena/terapi denyut dosis tinggi

Efek klinis imunosupresif diamati ketika glukokortikoid dosis tinggi diberikan intravena terjadi terlalu cepat, dijelaskan oleh mekanisme kerja klasik (genomik). Bukti menunjukkan bahwa kadar steroid tinggi secara *in vivo* yang diperoleh dengan terapi denyut kortikosteroid memiliki efek farmakologis yang secara kualitatif berbeda dari yang dihasilkan pada dosis yang lebih rendah. Dosis tinggi glukokortikoid telah terbukti menghambat NFkappa B (transrepresi) di dalam sel diperoleh dari oral atau intravena dosis tinggi.<sup>36</sup> Buttgereit dkk telah menjelaskan 3 efek glukokortikoid pada sel yang dihasilkan dari konsentrasi yang berbeda: (i) ion konsentrasi rendah memediasi efek melalui peristiwa genomik; (ii) konsentrasi sedang juga mengikat reseptor permukaan sel, yang mengaktifkan transmisi sinyal

lintas membran untuk kejadian intraseluler genomik dan nongenomik; dan (iii) pada konsentrasi ion yang sangat besar, steroid larut dalam membran sel yang menghasilkan stabilitas membran yang lebih besar dan penurunan fungsi sel non-genomik secara umum.<sup>37</sup>

Glukokortikoid tunggal pada dosis tinggi memiliki efek yang kuat karena kejenuhan 100% reseptor sitosol. Namun, efek tersebut hanya akan bertahan untuk waktu yang singkat karena reseptor dengan cepat kembali seperti awal kecuali jika dosis baru diberikan.<sup>18</sup> Oleh karena itu, dosis tinggi tunggal tidak mungkin memiliki efek yang berkelanjutan. Secara keseluruhan, efek dari terapi denyut kortikosteroid termasuk downregulasi aktivasi sel imun dan produksi sitokin proinflamasi, yang mengarah pada penurunan ekspresi molekul adhesi dan penurunan pergerakan neutrofil ke tempat inflamasi. Efek ini secara kualitatif mirip dengan yang terlihat dengan terapi anti TNF- $\alpha$ .<sup>38</sup>

### **Farmakokinetik**

Metilprednisolon dan deksametason memiliki bioavailabilitas, terikat terutama pada albumin serum, dan didistribusikan secara luas ke jaringan. Kedua agen terikat secara minimal pada transkortin dan yang tidak terikat konsentrasi obat "bebas", pada pemberian intravena tinggi. Deksametason memiliki aktivitas anti inflamasi yang lebih kuat daripada metilprednisolon, karena afinitasnya yang meningkat terhadap reseptor glukokortikoid dan lebih sedikit pengikatan protein.<sup>18</sup> Perbandingan farmakokinetik deksametason oral dan intravena dosis tinggi mengungkapkan bioavailabilitas rata-rata 63,4% untuk terapi oral.<sup>39</sup>

### **Dosis dan Pemberian Terapi Denyut Kortikosteroid**

Kortikosteroid yang paling sering digunakan dalam terapi denyut adalah metilprednisolon (MP), yang merupakan modifikasi kimia dari hidrokortison.<sup>40</sup> Metilprednisolon mempunyai waktu paruh biologis 12-36 jam, mempunyai efek antiinflamasi 1,25 kali dibandingkan dengan prednisolon, dengan kecenderungan menginduksi natrium dan retensi air (glukokortikoid relatif terhadap efek mineralokortikoid 6:1) dibandingkan dengan hidrokortison.<sup>18</sup> Metilprednisolon



diberikan pada dosis 20-30 mg/kg (500-1000 mg/m<sup>2</sup>) tiap denyut; hingga dosis maksimum 1 gram.<sup>7,34</sup>

Deksametason merupakan glukokortikoid terfluoridasi merupakan agen kerja panjang dengan waktu paruh biologis 36-72 jam. Deksametason 6,7 kali lebih kuat daripada prednisolon, memiliki efek mineralokortikoid yang dapat diabaikan dengan hampir tidak ada kecenderungan retensi natrium, dan ekuipotensi volume kecil.<sup>7</sup> Deksametason diberikan pada dosis 4-5 mg/kg (100-200 mg) tiap denyut. Pada awalnya durasi infus didasarkan pada penelitian pada orang dewasa normal, yakni selama 10 hingga 20 menit. Pemberian infus dengan cepat diketahui berkaitan dengan risiko tinggi abnormalitas hemodinamik, sehingga pemberian selama 1 hingga 3 jam lebih dipilih.<sup>41</sup> Sediaan kortikosteroid dilarutkan dalam 150-200 ml dekstrosa 5% dan diberikan secara intravena, atau secara lambat selama 2 hingga 3 jam. Terapi denyut berulang diberikan pada interval 24 – 48 jam, misalnya harian atau selang seling, biasanya selama 3 hingga 6 denyutan. Interval di antara masing-masing denyutan secara progresif ditingkatkan setiap minggu atau setiap bulan.<sup>35</sup>

Terapi denyut prednisolon yaitu beberapa penelitian menunjukkan perbaikan yang tidak signifikan dengan oral terapi denyut prednisolon pada alopesia areata. Penelitian tersebut memberikan dosis prednisolon 200 mg sekali seminggu,<sup>42</sup> atau pemberian terapi denyut prednisolon 100 mg IV pada tiga hari berturut-turut dengan interval 1 bulan pada alopesia areata.<sup>43</sup>

Terapi kortikosteroid denyut mini yaitu dengan pemberian betametason oral dengan dosis 10 mg seminggu. Pemberian betametason 10 mg dibagi menjadi dua dosis yang sama diberikan dua hari berturut-turut dalam seminggu. Hal ini disesuaikan dengan keberhasilan penyakit kulit dengan yang bervariasi, seperti vitiligo, liken planus, alopesia areata.<sup>44</sup>

### **Terapi denyut Kortikosteroid Kombinasi**

Salah satu terapi denyut kombinasi yaitu terapi *dexamethasone cyclophosphamide pulse* (DCP) yang diberikan dalam 4 fase. Terapi ini digunakan pertama kali pada tahun 1982 untuk terapi pemfigus.<sup>45</sup>

Siklofosfamid adalah agen alkilasi yang pertama kali disintesis sebagai turunan dari nitrogen, digunakan sebagai imunosupresan dalam pengobatan berbagai penyakit autoimun gangguan. Siklofosfamid terutama dimetabolisme oleh hati. Siklofosfamid merupakan pro *drug* yang diaktifkan di hati dengan konversi melalui sitokrom P450 menjadi 4-hidroksi siklofosfamid. Sifat imunosupresifnya karena metabolit *Chloracetaldehyde* yang dihasilkan setelah rantai samping oksidasi siklofosfamid. Bioavailabilitas oral 74%. Kadar puncak plasma terjadi dalam 1 jam. Siklofosfamid didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh termasuk cairan serebrospinal. Waktu paruh obat berkisar dari 2 sampai 10 jam. Metabolisme hati adalah rute utama eliminasi siklofosfamid. Obat diekskresikan 70% dalam urin sebagai senyawa tidak aktif.<sup>46</sup>

Terapi *dexamethasone cyclophosphamide pulse* (DCP) dibagi dalam 4 fase. Fase I terapi meliputi pemberian 100 mg deksametason yang diencerkan dalam 500 ml glukosa 5% sebagai tetesan intravena lambat selama 2 jam yang diulangi selama 3 hari berturut-turut. Pada hari kedua, pasien juga diberikan 500 mg siklofosfamid injeksi dalam 500 ml dekstrosa 5%. Ini dikatakan sebagai satu DCP. Terapi denyut ini diulangi dalam interval 28 hari terhitung sejak hari pertama terapi diberikan. Di antara masing-masing DCP pasien hanya mendapatkan 50 mg siklofosfamid oral setiap harinya. Regimen DCP diberikan dalam 4 fase. Selama periode fase I selain DCP, diberikan pula 40-60 mg prednisolon per oral setiap hari untuk mencapai remisi yang diartikan sebagai penyembuhan total dari lesi dan ketiadaan lesi baru.

Pada fase II terapi, pasien secara klinis baik dan mendapatkan 9 DCP lagi pada siklus 28 hari bersamaan dengan 50 mg siklofosfamid yang diberikan secara oral. Pada fase III terapi pasien selesai dari terapi DCP, dan selama fase ini pasien hanya mendapatkan siklofosfamid per oral setiap hari selama 9 bulan selanjutnya. Pada fase IV pasien sama sekali tidak mendapat terapi apa pun, kecuali hanya pengawasan selama 10 tahun berikutnya untuk mengetahui bila ada gejala relaps.<sup>7,47</sup>

**Tabel 8.** Pemberian terapi denyut

Hari	Pemberian terapi denyut
Hari ke 1	Deksametason 100 mg di dalam 500 ml infus dekstrosa 5% IV selama 2 jam
Hari ke 2	Deksametason 100 mg + siklofosfamid 500 mg di dalam 500 ml cairan infus dekstrosa 5% IV selama 2 jam
Hari ke 3	Deksametason 100 mg di dalam cairan infus dekstrosa 5% IV selama 2 jam

Dikutip sesuai kepustakaan nomor 48

**Tabel 9.** Terapi *dexamethasone cyclophosphamide pulse* (DCP)

Fase	Lesi kulit	DCP	Siklofosfamid oral 50 mg perhari diantara DCP	End Point
1	Ada	+	+	Sampai tidak ada lesi baru
2	Tidak ada	+	+	9 bulan (terapi denyut selama 6 bulan )
3	Tidak ada	-	+	9 bulan (terapi denyut selama 12 bulan)
4	Tidak ada	-	-	Dipantau setiap setahun sekali selama 10 tahun

Dikutip sesuai kepustakaan nomor 48

### Beberapa Terapi Denyut Lain yang Diberikan

1. *Dexamethasone Azathioprine Pulse* (DAP): Siklofosfamid diketahui menyebabkan oligo/azoospermia dan amenore. Untuk pasien yang belum menikah pada regimen ini siklofosfamid digantikan dengan 50 mg azathioprin setiap hari selama 3 hari fase awal. Tidak ada dosis bolus azathioprin yang diberikan selama terapi denyut.<sup>7,49</sup>
2. *Dexamethasone Methotrexate Pulse* (DMP): pada regimen ini siklofosfamid digantikan dengan 7.5 mg metotreksat mingguan yang diberikan secara oral pada 3 fase pertama terapi denyut.<sup>7,49</sup>

### Hal-Hal yang Harus Diperhatikan Sebelum, Selama dan Setelah Terapi Denyut

Pada terapi denyut biasanya diberikan deksametason 100 mg atau metilprednisolon 20-30 mg/kgBB. Alasan digunakannya deksametason pada terapi denyut adalah karena harganya yang lebih murah. Alasan deksametason diberikan dalam dekstrosa dibandingkan normal *saline* adalah karena steroid menyebabkan hipernatremia dan hipokalemia.<sup>35,48</sup>

Ada beberapa hal yang harus diperhatikan dalam pemberian kortikosteroid dosis tinggi secara intravena dalam terapi denyut, antara lain:<sup>48</sup>

1. Sebelum memulai terapi:
  - a. Sebelum pemberian kortikosteroid, pasien harus bebas dari infeksi sistemik. Infeksi kecil saluran napas atas, gastrointestinal atau kulit bukan merupakan kontraindikasi terapi denyut.
  - b. Tekanan darah harus terkontrol.
  - c. Pemeriksaan rutin kadar gula darah, ureum, kreatinin, elektrolit, dan urin
  - d. Pada pasien-pasien berusia tua, harus dilakukan penilaian fungsi jantung.
  - e. *Direct immunofluorescence* (DIF) dan pemeriksaan histopatologis membantu dalam penegakan diagnosis pemfigus. DIF membantu dalam pengamatan aktivitas penyakit dan prognosis sehingga harus dilakukan sebelum memulai terapi denyut.
2. Selama dan sesudah terapi:
  - a. Mengawasi denyut nadi, laju napas dan tekanan darah setiap 15-30 menit.
  - b. Pada saat terjadi aritmia, infus harus dihentikan. Elektrokardiografi dan elektrolit diukur, dan bila ada abnormalitas harus segera diatasi.
  - c. Memeriksa kadar gula darah dan elektrolit harian.

### **Indikasi Terapi Denyut Kortikosteroid Sistemik**

Gangguan dermatologi yang dapat menggunakan terapi denyut kortikosteroid adalah pemfigus vulgaris, gangguan lepuh autoimun, sklerosis sistemik, lupus eritematosus sistemik, dermatomiositis, pioderma gangrenosum, toksik epidermal nekrolisis (TEN), Sindrom Steven Johnson (SSJ), liken planus, alopesia areata, sarkoidosis, dan vaskulitis sistemik. Terapi denyut kortikosteroid merupakan cara cepat mengendalikan kondisi yang mengancam jiwa atau kondisi serius dengan toksisitas minimal, sehingga memungkinkan untuk terapi pemeliharaan jangka panjang yang kurang agresif. Obat dan dosisnya disesuaikan dengan kondisi dan keadaan pasien.<sup>34,44</sup>

### **Kontraindikasi Terapi Denyut Kortikosteroid Sistemik**

Terapi denyut tidak boleh dilakukan pada pasien-pasien dengan infeksi sistemik, seperti sepsis fungal dan hipertensi tak terkontrol, kontraindikasi absolut pada kehamilan, menyusui dan pasien yang belum menikah (terapi denyut siklofosfamid). Terapi denyut juga tidak dapat diberikan pada pasien-pasien yang diketahui memiliki hipersensitivitas pada sediaan kortikosteroid.<sup>7,35,50</sup>

### **Efek Samping Terapi Denyut Kortikosteroid Sistemik**

Terapi denyut kortikosteroid intravena, selain bermanfaat, efektif mengatasi penyakit-penyakit seperti pemphigus vulgaris, vaskulitis tipe berat dan beberapa kasus lainnya, namun juga terdapat beberapa efek samping tertentu. Terapi denyut kortikosteroid intravena diketahui berkaitan dengan potensi terjadinya beberapa komplikasi serius.<sup>35</sup> Kematian mendadak, aritmia jantung, pembuluh darah kolaps dan serangan jantung telah dilaporkan, karena pemberian cepat metilprednisolon dosis besar (>500 mg diberikan selama <10 menit. Secara keseluruhan, aritmia dapat terjadi pada 1% hingga 82% pasien, setelah dosis tunggal atau harian, dan onsetnya mungkin terjadi selama pemberian terapi atau beberapa hari meskipun sebagian besar laporan terjadi pada orang dewasa, namun dapat terjadi pada pasien anak. Hiperglikemia, hipokalemia dan infeksi adalah efek samping lain yang juga lazim dijumpai. Dosis kumulatif yang tinggi dari metilprednisolon (>5 g) berkaitan dengan risiko lebih tinggi terjadinya infeksi. Insiden keseluruhan efek samping dengan terapi denyut kortikosteroid intravena dapat melebihi 50%. Sebagian besar efek steroid menyebabkan wajah cushingoid tetapi tidak separah efek samping terapi steroid harian. Perilaku tak normal (termasuk perubahan *mood*, hiperaktivitas, psikosis, disorientasi, gangguan tidur) adalah efek samping akut yang lazim dijumpai pada sekitar 10% pasien.<sup>35</sup>

Dalam sebuah penelitian pada rheumatoid arthritis remaja, komplikasi dicatat yaitu takikardia (13,3%), hipertensi (8,3%), sakit kepala (1,7%), dan kemerahan (1,7%).<sup>35</sup> Efek samping utama yang dicatat dalam perbandingan studi tentang metilprednisolon dan deksametason dalam pasien dengan sindrom nefrotik resisten steroid yaitu hipertensi sementara atau memburuknya penyakit yang sudah ada

sebelumnya hipertensi (52,5% pada kelompok deksametason; 45,5% dalam kelompok metilprednisolon). Efek samping lainnya yang jarang dan sebanding dalam dua kelompok, termasuk infeksi serius (3 dari 91 pasien), hiperglikemia, (2 pasien) dan gangguan elektrolit asimtomatik (hipokalemia dan hiponatremia pada 10 dan 11 pasien masing-masing); satu atau lebih efek samping diamati pada 66,7% anak-anak yang menerima terapi deksametason dan 61,9% menerima metilprednisolon.<sup>35</sup>

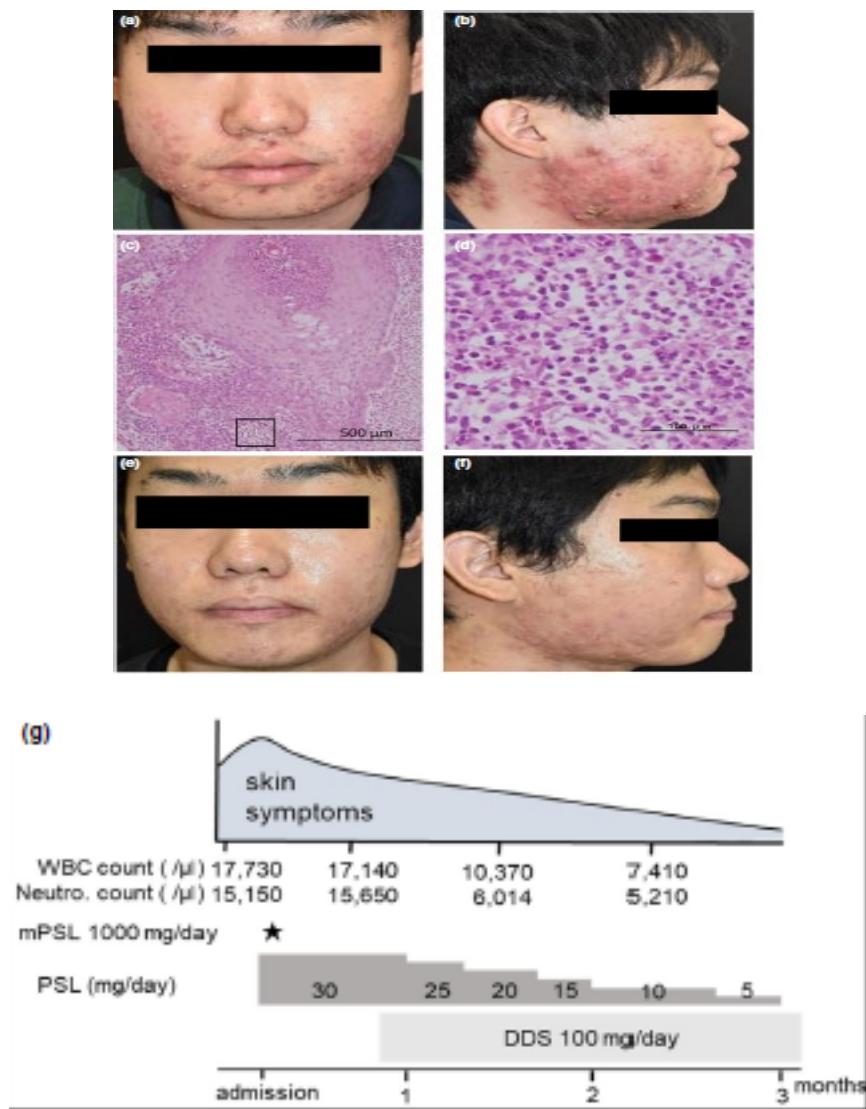
Siklofosfamid merupakan salah satu komponen terapi denyut modifikasi dengan kortikosteroid, memiliki efek samping meningkatkan frekuensi berkemih, dysuria, *urgency*, bahkan dapat menimbulkan hematuria mikroskopis, *hemorrhagic cystitis*, fibrosis kandung kemih, dan nekrosis kandung kemih. siklofosfamid juga diketahui berkaitan dengan karsinoma sel skuamosa dari kandung kemih, traktus urinarius, dan karsinoma pelvis renalis dan ureter.<sup>47</sup> Selain itu, siklofosfamid dapat menyebabkan toksisitas gonad pada pria yaitu penurunan jumlah sperma dan pada perempuan hilangnya folikel primordial ovarium.<sup>51</sup>

## **Terapi Denyut Kortikosteroid Sistemik Pada Bidang Dermatologi**

### **Akne Fulminan**

Akne fulminans (AF) adalah jenis jerawat yang cukup parah, dengan onset akut lesi nodulokistik, ulseratif, akneiformis pada wajah, dada, bahu, dan punggung. Furukawa dkk melaporkan kasus akne fulminan yang berhasil diobati dengan terapi denyut metilprednisolon, prednisolon oral dalam kombinasi dengan diaminodifenilsulfon (DDS). Sebuah kasus seorang pria Jepang berusia 22 tahun dengan keluhan pustula, erosi, krusta hemoragik dan bekas luka di wajah, pasien ini telah dirawat dengan antibiotik topikal untuk papula dan pustula selama 2 tahun. Tes darah mengungkapkan peningkatan leukosit, neutrofil dan kadar protein C-reaktif. Kultur bakteri mendeteksi *Staphylococcus* yang resisten *methicillin epidermidis*. Vankomisin yang diberikan satu minggu gagal untuk memperbaiki gejalanya. Pemeriksaan histopatologi pustula menunjukkan infiltrasi neutrofil di sekitar folikel rambut. Dengan demikian, pasien didiagnosis dengan AF. Pasien diberikan terapi denyut steroid (metilprednisolon; 1000 mg/hari selama 3 hari),

kemudian diberikan prednisolon oral 30 mg/hari. Tiga minggu kemudian, DDS diberikan 100 mg/hari. Setelah papula dan pustula hilang, dan jumlah leukosit dan neutrofil kembali normal. Prednisolon oral diturunkan dosis dan dihentikan tiga bulan kemudian, dan hanya DDS dilanjutkan.<sup>52</sup>



**Gambar 6.** (a, b) Temuan klinis pertama pasien. Pada pemeriksaan fisik ditemukan papulopustula, nodul, erosi, krusta hemoragik pada wajah dan leher. (c) Pemeriksaan histopatologi dari papulopustula menunjukkan inflamasi sel-sel di sekitar pembuluh darah dan di dermis. Akumulasi besar sel-sel inflamasi terlihat sekitar folikel rambut (pewarnaan hematoxylin-eosin), (d) Sel-sel inflamasi terdiri dari neutrofil dan limfosit. (pewarnaan hematoxylin-eosin). (e, f) Satu bulan setelah penghentian prednisolon oral dan dengan penggunaan diaminodiphenylsulfone (100 mg, setiap hari), papulopustula, nodul, erosi, krusta hemoragik menghilang dan menjadi pigmentasi. (g) Perjalanan klinis pasien saat ini. Dikuti sesuai kepustakaan nomor 52.

## **Alopesia Areata**

Alopesia areata (AA) merupakan kerontokan rambut tanpa disertai jaringan parut. Bercak yang tidak berambut biasanya bulat atau oval, halus dan berbatas tegas, dapat timbul di kulit kepala area frontal atau parietal atau berupa garis yang memanjang dari posterior oksiput ke daerah temporal secara bilateral (ofiasis). Alopesia areata dapat berkembang dari bercak tunggal atau multifokal hingga kerontokan rambut kulit kepala secara total (alopesia totalis, AT) atau lebih lanjut, menjadi kerontokan semua rambut tubuh, termasuk alis, bulu mata, rambut wajah dan rambut kemaluan (alopesia universalis, AU).<sup>53</sup> Pengobatan yang paling sering digunakan adalah kortikosteroid topikal atau intralesi, kortikosteroid sistemik digunakan pada kasus yang lebih parah.<sup>54</sup>

Kortikosteroid sistemik telah digunakan selama beberapa dekade pada pasien dengan AA yang luas. Satu-satunya studi terkontrol secara acak menggunakan prednisolon oral dan plasebo pada tahun 2005. Empat puluh tiga pasien dengan AA luas diberikan prednisolon 200mg mingguan atau plasebo. Periode pengobatan adalah 3 bulan diikuti dengan waktu pengamatan 3 bulan. Pertumbuhan kembali rambut yang signifikan tercatat pada 35% pasien pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan tidak ada pada kelompok plasebo. Tingkat kekambuhan adalah 25% selama periode pengamatan. Pertumbuhan kembali rambut yang signifikan tercatat pada 28/34 pasien (82%) dengan AA ekstensif yang diobati dengan prednisolon 300mg sekali sebulan selama 3-6 bulan. Respon yang buruk dikaitkan dengan adanya kelainan autoimun lainnya, keterlibatan kuku, dan bentuk universalis.<sup>54</sup>

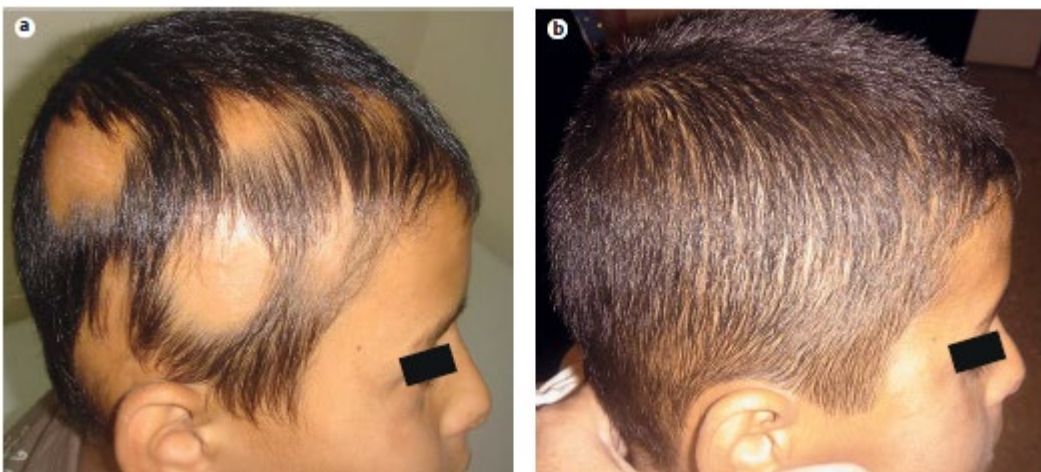
Friedland dkk melakukan penelitian terapi denyut kortikosteroid pada alopesia areata pada tahun 2001-2008 di unit pusat penitipan anak tersier. Sampel terdiri dari 24 anak (16 perempuan, 8 laki-laki), 8 pasien (33%) memiliki penyakit multifokal, 10 pasien (42%) penyakit multifokal dengan ofiasis, 4 pasien (17%) alopesia totalis dan 2 pasien (8%) alopesia universalis. Keterlibatan kuku pada 9 pasien (38%). Pasien diberikan metilprednisolon intravena 8 mg/kgBB, 3 hari berturut-turut dengan interval 1 bulan. Sembilan pasien (38%) memiliki respons



lengkap, 7 pasien (29%) respons parsial dan 8 pasien (33%) tidak ada respons. Dari 16 responden, 13 pasien (81%) kambuh  $\pm$  12 bulan setelah pemberian terakhir, 3 pasien memiliki efek samping, tidak ada yang berat.<sup>53</sup>



**Gambar 7.** Alopesia subtotalis seorang anak perempuan. a. Sebelum perawatan. b. Setelah 6 sesi. Dikutip sesuai kepustakaan nomor 53



**Gambar 8.** Alopesia subtotalis seorang anak laki-laki. a. Sebelum perawatan. b. Setelah 6 sesi. Dikutip sesuai kepustakaan nomor 53

Seiter dkk menggunakan metilprednisolon 8 mg/kgBB intravena dalam 3 hari berturut-turut dengan interval 4 minggu, untuk setidaknya 3 siklus terapi denyut pada 30 pasien AA (usia 14-56 tahun). Tiga bulan setelah terapi denyut kortikosteroid, 12 (40%) dari 30 pasien menunjukkan 150% pertumbuhan rambut pada lesi AA. Pada saat yang sama, 4 pasien lainnya (13%) mengungkapkan pertumbuhan kembali antara 10% dan 50%.<sup>55</sup>

### Anhidrosis Generalisata Idiopatik Didapat

Anhidrosis generalisata idiopatik didapat atau *Acquired idiopathic generalized anhidrosis* (AIGA) merupakan penyakit langka dengan etiologi yang tidak diketahui dan terutama terjadi pada laki-laki usia muda.<sup>56</sup> Gejala utamanya adalah penurunan keringat, yang membatasi aktivitas pasien di lingkungan yang panas dan sangat mempengaruhi kualitas hidup.<sup>57</sup> Sebagian besar kasus AIGA telah dilaporkan di Asia, khususnya Jepang.<sup>56</sup>

Iida dkk melakukan studi retrospektif dengan mengumpulkan data dari semua pasien dengan AIGA yang menerima terapi denyut metilprednisolon intravena (0,5-1,0 g/hari) 3 hari. di RS Universitas Kedokteran dan Gigi Tokyo dari April 2008 - Mei 2019, RS Universitas Kedokteran Saitama dari Januari 2015 - Desember 2018, dan RS Aichi Medical dari November 2015 - Maret 2017. Iida dkk mengumpulkan data secara retrospektif dari 124 pasien yang menerima terapi denyut steroid untuk menghitung respons terapi. Respons 73% dan kekambuhan 48%. Kekambuhan terjadi dalam waktu 1 tahun. Efektivitas keseluruhan terapi denyut steroid diperkirakan 57% mengingat tingkat kekambuhan cukup tinggi.<sup>58</sup>



**Gambar 9.** Pasien yang merespon terapi denyut steroid. (a) Gambar uji Minor (uji pati-yodium) dari pasien dengan anhidrosis generalisata idiopatik didapat sebelum pengobatan. Tidak ada perubahan warna yang jelas setelah 15 menit masuk sauna pada 65 ° C, menunjukkan pengurangan fungsi berkeringat. (b) Gambar tes minor pada pasien yang sama pada 1 bulan setelah terapi denyut steroid, warna berubah menjadi hitam setelah 15 menit di sauna pada 65 ° C, menunjukkan pemulihan fungsi berkeringat. Dikutip sesuai kepustakaan nomor 58.

## **Dermatomiositis Juvenil**

Terapi denyut metilprednisolon sebagai terapi awal mungkin efektif dalam mencegah kronisitas dan kekambuhan dermatomiositis juvenil. Jika indikator peradangan (misalnya, jumlah sel CD56+ NK, neopterin, vWF Ag) tinggi, metilprednisolon intravena diberikan 20 mg/kg selama 1-3 hari, diikuti dengan pengobatan lebih lanjut dua kali seminggu selama 2 sampai 5 minggu, bersama dengan prednisolon oral pada 1-2 mg/kg dengan menggunakan metode *alternate day*. Jika pasien gagal mencapai kekuatan otot normal selama 4 bulan, enzim otot selama 3 bulan dan vWF normal selama 10 bulan, kemungkinan penyakit kronis lebih tinggi.<sup>35</sup>

## ***Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)***

*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS)* yang sering juga dikenal sebagai *Drug Hypersensitivity Syndrome* atau *Hypersensitivity Syndrome Reaction (HSR)* merupakan reaksi idiosinkratik yang terjadi pada pemberian obat dalam dosis terapi, yang ditandai adanya erupsi eritematosa, demam, kelainan hematologi terutama adanya eosinofilia dan adanya keterlibatan organ dalam seperti: limfadenopati, hepatitis, pneumonitis, miokarditis, nefritis. Angka insiden sindrom DRESS bervariasi, 1 diantara 1000 sampai 1 diantara 10.000 yang terpapar obat. Pada sindroma DRESS dikenal trias klasik berupa demam, erupsi kulit, dan keterlibatan organ dalam.<sup>59</sup>

Kortikosteroid memiliki efek antiinflamasi dan immunosupresif yang dapat menghambat respon inflamasi yang disebabkan oleh sel imunokompeten dan menghambat aktivasi faktor transkripsi (protein aktivator) 1 dan faktor nuklir- $\kappa$ B), sehingga menghambat respon sistem imun, proliferasi eosinofil, dan produksi faktor inflamasi dan antibodi. Di samping itu, kortikosteroid dosis tinggi dapat menghambat apoptosis keratinosit yang diinduksi sel T.<sup>60</sup>

Dosis prednison yang dianjurkan adalah 1,0-1,5 mg/kg/hari, biasanya 40-60 mg/hari. Untuk menghindari kekambuhan, dianjurkan untuk mengurangi dosis secara bertahap selama periode tertentu dari 2-3 bulan; beberapa merekomendasikan pengurangan dosis untuk 3-6 bulan untuk DRESS. Satu

laporan menunjukkan bahwa prompt terapi kortikosteroid jangka pendek tampaknya menjadi kunci untuk meminimalkan kerusakan dari TEN dan DRESS.<sup>61</sup> Kocaoglu dkk, menemukan terapi denyut metilprednisolon dengan dosis 30 mg/kg (maksimal 1 g/hari) selama 3 hari dapat mempercepat pemulihan fungsi hati dan demam.<sup>62</sup> Tetsuo Shiohara percaya bahwa perawatan standar saat ini untuk DRESS adalah penggunaan sistemik glukokortikoid, yang dapat dengan cepat mengontrol ruam dan demam.<sup>63</sup>

### **Liken Planus**

Liken planus (LP) merupakan peradangan kulit papuloskumosa dengan bentuk poligonal, datar, papul dan plakat pruritik pada permukaan fleksor kulit glabrous, selaput lendir dan kuku. Kortikosteroid sistemik terapi yang digunakan karena sifat immunosupresif dan anti-inflamasi yang kuat, tetapi penggunaannya jangka panjang dapat menyebabkan berbagai efek samping.<sup>64</sup>

Ramesh dkk melakukan evaluasi mengenai efektifitas terapi denyut mini dengan menggunakan 6 mg betametason fosfat secara oral seminggu sekali selama 3-6 bulan pada 35 pasien LP. Jika tidak ada perbaikan yang terlihat setelah 6 bulan, dianggap sebagai kegagalan pengobatan. Penilaian dilakukan setiap bulan untuk menilai tingkat keparahan pruritus, muncul lesi baru, persentase peningkatan efek samping pengobatan steroid. Dua puluh (57,14%) pasien menunjukkan penyembuhan lengkap atau peningkatan 100% (Penurunan lengkap semua lesi, tidak adanya pruritus dan tidak ada lesi baru), di mana 13 (37,14%) membaik dalam 3 bulan dan 7 (20%) dalam 5 bulan. Enam pasien (17,14%) menunjukkan peningkatan 76 -100% (beberapa lesi tinggi, gatal tidak ada atau ringan, tetapi tidak ada lesi baru), dua pasien (5,71%) menunjukkan peningkatan 51-75% (sebagian besar lesi tetap tinggi, ringan hingga sedang, tetapi tidak ada lesi baru) dan tiga pasien (8,57%) menunjukkan peningkatan < 50% (sebagian besar lesi tetap tinggi, gatal sedang hingga berat dan terdapat lesi baru). Lesi dalam semua kasus sembuh dengan hiperpigmentasi. Empat pasien (11,42%) keluar dari penelitian, termasuk dua karena efek samping. Setelah pengobatan dihentikan, penyakit ini kambuh pada lima pasien

(14,28%) setelah durasi rata-rata 3 bulan. Efek samping yang terlihat pada 20 pasien (57,1%) yaitu kenaikan berat badan, insomnia dan nyeri epigastrik. Terapi denyut mini oral betametason merupakan modalitas pengobatan yang cukup efektif untuk liken planus yang luas.<sup>64</sup>

### **Pemfigus Vulgaris**

Pemfigus vulgaris (PV) adalah gangguan autoimun kulit dan membran mukosa yang berpotensi mengancam jiwa yang ditandai dengan autoantibodi terhadap desmoglein 1 dan/atau 3 di epidermis.<sup>65</sup> Insiden pemfigus bervariasi dari 0,09% hingga 1,8% pasien rawat jalan dermatologi.<sup>66</sup> Pemfigus membaik dengan penggunaan steroid sistemik dan imunosupresif lainnya yang dianggap sebagai pengobatan andalan.<sup>67</sup> Perubahan revolusioner dalam modalitas pengobatan dengan adanya pengenalan terapi *dexamethasone cyclophosphamide pulse* (DCP) oleh Pasricha dkk.<sup>45,67</sup>

Varala dkk melakukan penelitian prospektif dan retrospektif dari Januari 2006 hingga Januari 2016. Pasien dengan pemfigus yang memulai terapi denyut dari tahun 2012 hingga 2016 dianalisis secara prospektif, sedangkan analisis retrospektif dilakukan pada pasien yang dirawat dari tahun 2006 hingga 2011. Sebanyak 122 pasien pemfigus dilibatkan dalam penelitian ini, di mana pemfigus vulgaris didiagnosis pada 112 pasien, pemfigus foliaceus pada 9 pasien, dan pemfigus vegetan pada 1 pasien. Sebanyak 112 pasien, 80 di antaranya adalah perempuan dan 42 adalah laki-laki, dengan rasio laki-laki-perempuan 0,5:1. Usia rata-rata adalah  $37,75 \pm 8,60$  tahun, dengan rentang usia 19-58 tahun. Mayoritas pasien berada dalam kelompok usia 30-40 tahun. Durasi penyakit berkisar antara 7 hari sampai 3 tahun, dengan rata-rata  $6,87 \pm 8,81$  bulan. Sembilan puluh tiga pasien dimulai pada terapi denyut deksametason siklofosfamid dan 29 pada terapi denyut deksametason azatioprin. Pasien yang belum menikah dan pasien kelompok usia reproduktif yang belum berkeluarga menggunakan terapi *Dexamethasone Azathioprine Pulse* (DAP).<sup>68</sup>

Semua pasien dirawat, dan evaluasi klinis dan laboratorium menyeluruh dilakukan sebelum memulai terapi denyut. Pemeriksaan rutin termasuk hitung

darah lengkap, kadar gula darah acak, pemeriksaan urin lengkap, tes fungsi hati, tes fungsi ginjal, elektrolit serum, pemeriksaan tinja, elektrokardiogram, dan pencatatan tekanan darah dilakukan pada kunjungan pertama dan kemudian sebelum terapi denyut sesudahnya. Rontgen dada dan ekhokardiografi dilakukan sebelum terapi denyut pertama pada semua pasien.<sup>68</sup>

Seluruh perawatan dibagi menjadi empat fase sesuai Pasricha dan Poonam.<sup>45,68</sup>

- a. Fase I: Pasien menerima dosis bulanan 100 mg deksametason yang dilarutkan dalam 500 ml dekstrosa 5% dengan infus intravena lambat selama 2 jam pada 3 hari berturut-turut bersama dengan 500 mg siklofosfamid dalam infus pada hari 2. Di antara terapi denyut, pasien menerima 50 mg siklofosfamid oral setiap hari. Pada kasus diabetes, 10 unit insulin terlarut ditambahkan ke setiap 500 ml dekstrosa 5%. Tekanan darah, denyut nadi, jantung, dan paru-paru pasien dipantau setiap 15 menit selama periode infus. Elektrolit serum dan elektrokardiografi diulangi setelah setiap terapi denyut selesai. Siklus diulang pada interval 28 hari mulai dari hari 1 dari siklus sebelumnya dan berlanjut sampai pasien mencapai remisi, yaitu, perkembangan tidak ada lesi baru dengan penyembuhan semua lesi yang ada dengan penghentian steroid intermiten.
- b. Fase II: Pasien yang mencapai remisi dipindahkan ke Fase II di mana mereka menerima terapi denyut bulanan dan siklofosfamid oral harian selama periode tetap 9 bulan.
- c. Fase III: Hanya diberikan siklofosfamid oral 50 mg setiap hari selama 9 bulan tambahan.
- d. Fase IV: Semua pengobatan dihentikan dan pasien dipantau apakah ada kekambuhan.

Dalam terapi denyut DAP, dosis bolus siklofosfamid pada hari ke-2 dihilangkan, dan dosis harian 50 mg azatioprin diberikan sepanjang terapi denyut. Pemberian steroid dosis tinggi bulanan dalam terapi denyut telah terbukti menginduksi remisi dini dengan efek samping yang lebih rendah. Dalam penelitian Varala dkk, remisi dicapai dan dipertahankan pada 47 kasus (70,1%) pada terapi denyut DCP dan 14 kasus (63,6%) pada DAP.<sup>68</sup>

Dalam sebuah penelitian oleh Rao dkk, remisi dicapai pada 29 dari 30 pasien pemfigus (96,6%) yang diobati dengan terapi DCP.<sup>49</sup> Pasricha dkk, merawat 103 pasien pemfigus dengan terapi DCP dan mencatat 100% remisi dalam penelitian mereka.<sup>45</sup> Azatioprin adalah pilihan pengobatan adjuvan alternatif pada pasien yang belum menyelesaikan keluarganya.<sup>51</sup> Sebuah penelitian dari Yaman melaporkan remisi pada 8 dari 11 pasien pemfigus yang diobati dengan terapi DAP.<sup>69</sup>

Hasil penelitian ini tampaknya menunjukkan bahwa terapi DCP berkhasiat dibandingkan dengan terapi DAP dalam menginduksi remisi pada pasien pemfigus. Namun, 32 pasien (51,6%) yang menjalani terapi DCP mencapai remisi setelah 6-9 denyut, sedangkan 9 pasien (42,8%) pada terapi DAP mencapai remisi setelah 9-12 denyut. Durasi terpendek fase I dalam penelitian Varala dkk adalah 4 bulan dan terlama adalah 24 bulan.<sup>68</sup>

Dalam sebuah penelitian oleh Rao dkk, 54% pasien menyelesaikan fase I dalam 6 terapi denyut dan 75% dalam 9 terapi denyut.<sup>49</sup> Dalam sebuah studi oleh Pasricha dkk. dengan sedikit modifikasi, yaitu penambahan betametason oral pada fase I, dan penggunaan antibiotik sistemik dan obat anti kandida jika diperlukan, durasi fase I berkurang di sebagian besar kasus menjadi 3-4 bulan.<sup>45</sup>

Kekambuhan pada pemfigus didefinisikan sebagai munculnya 3 atau lebih lesi baru yang tidak sembuh secara spontan dalam 1 minggu, atau dengan perluasan lesi yang sudah ada, pada pasien yang telah mencapai pengendalian penyakit.<sup>70</sup> Lima pasien terapi DCP dan dua pasien terapi DAP kambuh, 4 di antaranya tidak teratur dalam terapi denyut. Pasricha dkk melaporkan tingkat kekambuhan sebesar 7,7%, di mana mayoritas pasien menyelesaikan rejimen secara ketat sesuai dengan jadwal yang ditentukan.<sup>45</sup> Hasan dkk, melaporkan kekambuhan pada 9 (75%) dari 12 pasien pemfigus yang diobati dengan terapi DAP.<sup>51</sup> Pengobatan yang diberikan selama fase II dan III diperlukan untuk remisi klinis jangka panjang. Sebagian besar kekambuhan pada pasien pemfigus yang diobati dengan terapi DCP diketahui terjadi selama 2 tahun pertama masa tindak lanjut pasca perawatan.<sup>71</sup> Pasien dinyatakan sembuh, apabila dalam 5 tahun tidak kambuh tanpa terapi.<sup>45</sup>

Dosis terapi denyut steroid telah dikaitkan dengan efek samping meskipun jarang. Dalam penelitian Varala dkk, 4 pasien (4,5%) meninggal (3 pada DCP dan 1 pada DAP), saat menjalani terapi denyut. Penyebab kematian adalah syok septikemia pada 3 pasien dan sindrom gangguan pernapasan akut pada 1 pasien. Pasricha telah melaporkan 19 kematian pada 500 pasien pemfigus yang diobati dengan terapi DCP, dimana 12 kematian tidak terkait dengan terapi DCP.<sup>72</sup> Menurut Pasricha dkk, efek samping terapi denyut lebih rendah dibandingkan dengan metode konvensional pemberian kortikosteroid sistemik dan obat imunosupresif lainnya.<sup>45</sup> Sebagian besar efek samping dalam penelitian ini diamati pada fase I terapi denyut. Efek samping yang paling umum dicatat selama infus terapi denyut berlangsung selama 4-7 hari. Efek samping jangka panjang seperti fasies cushingoid, osteoporosis, dan katarak terlihat pada pasien yang diberi steroid oral dosis intermiten untuk waktu yang lama. Toksisitas gonad adalah efek samping siklofosfamid yang terkenal. Infertilitas karena kegagalan ovarium merupakan efek samping siklofosfamid yang paling umum dan serius.<sup>73</sup> Tingginya insiden amenore dan oligomenore tercatat dalam penelitian ini. Pengamatan serupa dilakukan dalam penelitian lain oleh Kandan dkk dan Mahajan dkk.<sup>71,74</sup> Pasricha mencatat amenore pada sekitar 50% pasien wanita yang menerima terapi DCP untuk pemfigus.<sup>75</sup>

Terapi denyut telah terbukti memiliki tingkat remisi yang baik dalam pengobatan pemfigus. Hasil DCP ditemukan lebih baik dibandingkan dengan terapi DAP; namun, uji coba kontrol secara acak dengan ukuran sampel yang besar diperlukan untuk mengkonfirmasi pengamatan ini. Mengingat tingginya tingkat amenore dan oligomenore pada wanita pada terapi DCP dan toksisitas gonad karena siklofosfamid, DAP tampaknya menjadi alternatif yang baik pada pasien kelompok usia reproduksi. pengobatan selama fase II dan III dan juga pada pemeriksaan terapi denyut secara teratur sangat penting untuk mencegah kekambuhan lebih lanjut.<sup>68</sup>

Terapi denyut lain yang dapat digunakan yaitu metilprednisolon IV 1g/hari dan deksametason IV 300 mg/hari, keduanya diberikan selama 3 hari berturut-turut.



Keuntungan dari terapi denyut tersebut memungkinkan pengurangan dosis prednison lebih cepat, meminimalkan efek sampingnya.<sup>76</sup>

Imunosupresan lain seperti mikofenolat mofetil, siklosporin, dan metotreksat dalam pengobatan pemfigus dengan keefektifan yang bervariasi. Saat ini, di India, agen terapi target baru seperti rituximab dan imunoglobulin intravena semakin banyak digunakan.<sup>77</sup> Rituximab digunakan sebagai terapi lini pertama dalam pengelolaan pemfigus di berbagai pusat karena remisi dini, lebih sedikit kekambuhan, dan prognosis yang lebih baik.<sup>78-80</sup> Namun, biaya, ketersediaan, kurangnya keahlian, dan pengalaman klinis yang terbatas adalah kelemahan utama dengan rituximab.<sup>77</sup>

### **Pemfigoid bulosa**

Pemfigoid bulosa adalah penyakit autoimun kronis dengan lepuh subepidermal. Insiden pemfigoid bulosa 10 kasus per juta penduduk per tahun. Penyakit ini jarang melibatkan selaput lendir. Autoantibodi IgG diproduksi terhadap glikoprotein hemidesmosomal disebut antigen pemfigoid bulosa 1 (BP230) dan antigen pemfigoid bulosa 2 (BP180).<sup>81</sup>

Pengobatan didasarkan pada tingkat keterlibatan kulit dan mukosa. Sebagian besar menggunakan steroid topikal (klobetasol propionat) dalam kasus keterlibatan kulit yang sedikit, sedangkan keterlibatan kulit yang lebih luas dan kasus berulang diobati dengan steroid sistemik dan agen imunosupresif. Tingkat kekambuhan pemfigoid bulosa berkisar antara 27,87% hingga 53% setelah remisi penyakit, sedangkan sebagian besar kekambuhan terjadi lebih awal (dalam 6 bulan) selama remisi. Dosis yang dianjurkan untuk prednisolon oral adalah 0,3-1,25 mg/kgBB/hari, mengendalikan penyakit dalam 1-2 minggu, diikuti dengan penurunan dosis. Deksametason (100 mg dalam 500 ml 5% dekstrosa IV selama 2-3 jam selama tiga hari berturut-turut) adalah steroid pilihan untuk terapi denyut, baik diberikan sendiri atau dalam kombinasi dengan siklofosfamid.<sup>82</sup>

Dosis kortikosteroid sistemik yang lebih tinggi tampaknya terkait dengan tingkat kematian yang lebih tinggi, sehingga ditambahkan agen imunosupresi lain atau kortikosteroid *sparing agent*. Agen imunosupresif yang paling sering

digunakan adalah azatioprin (0,5-2,5mg/kgBB/hari). Lainnya adalah siklofosfamid, metotreksat, siklosporin A, kombinasi tetrasiklin/minosiklin bersama dengan nikotinamid, dan baru-baru ini, mikofenolat mofetil, penghambat sintesis DNA, dan metotreksat, antagonis folat.<sup>82</sup> Obat lain untuk mengobati pemfigoid bulosa termasuk modulator antibodi, rituximab 375mg/m<sup>2</sup> per minggu selama 4 minggu<sup>78</sup> dan omalizumab subkutan 300-375 mg untuk setiap 6 minggu.<sup>83</sup> Intravena Imunoglobulin (IVIg) dosis 1-2 g/kg untuk siklus lima hari berturut-turut sebesar 0,4 g/kg/hari, meskipun siklus 3 hari dapat digunakan dalam kasus yang tidak responsif terhadap terapi konvensional.<sup>84</sup>

### **Pioderma Gangrenosum**

Pioderma gangrenosum (PG) adalah penyakit langka, kronis, kondisi kulit inflamasi neutrofilik, dengan varian ulseratif klasik yang biasanya muncul awalnya sebagai nodul, plak, atau pustul yang nyeri, berukuran besar menjadi bentuk yang progresif menjadi ulkus keunguan dan eritema di sekitarnya. Lesi terasa nyeri, berkembang menjadi cribriform dan cenderung terjadi di daerah trauma hingga 50% kasus.<sup>85</sup>

Terapi lini pertama untuk PG yang berat atau ekstensif adalah kortikosteroid sistemik. Dosis kortikosteroid 1 hingga 2 mg / kg prednison oral setiap hari, dengan dosis maksimum 150 mg/hari. Untuk penyakit yang sangat agresif, diberikan terapi denyut intravena metilprednison 1 g/hari selama 3 sampai 5 hari dapat membantu sebagai terapi awal, diikuti oleh kortikosteroid oral harian. Respon terhadap kortikosteroid sistemik biasanya cepat, dapat menghentikan perkembangan dalam waktu 1 sampai 2 minggu. Terapi jangka panjang dikaitkan dengan efek samping yang signifikan, penurunan dosis kortikosteroid harus dimulai setelah perkembangan PG telah berhenti. Secara bersamaan memulai *steroid-sparing agent* tambahan (misalnya, siklosporin, dapson, infliximab) dapat membantu mencegah *flare*.<sup>85</sup>

### **Psoriasis**

Psoriasis adalah penyakit inflamasi yang diperantarai oleh sistem imun yang ditandai dengan peradangan kulit, hiperplasia epidermal dan peningkatan risiko

arthritis serta dapat menyebabkan morbiditas kardiovaskular yang dapat berefek pada psikososial penderita. Variasi klinis psoriasis beraneka ragam antara lain psoriasis tipe plak, psoriasis gutata, psoriasis inversa, eritroderma psoriasis, psoriasis pustular, sebopsoriasis, dan psoriasis arthritis.<sup>86</sup>

Gupta dkk melakukan penelitian acak terbuka total 40 pasien dengan psoriasis (tipe plak 36 orang, eritroderma 4 orang). Dua puluh delapan pasien menerima 15 mg setiap minggu metotreksat dan 3 mg betametason secara oral dan 12 pasien menerima 15 mg metotreksat oral secara mingguan sampai Skor psoriasis area severity indeks (PASI) berkurang menjadi 95-100% dari skor awal. Tindak lanjut dilakukan sampai lesi kambuh. Didapatkan lesi lebih cepat membaik dengan kombinasi metotreksat dan betametason dan dengan periode remisi yang lebih lama dibandingkan dengan menggunakan metotreksat saja.<sup>87</sup>

### **Reaksi tipe 1 Pada Morbus Hansen**

Reaksi tipe 1 dikenal sebagai reaksi reversal merupakan reaksi imunologis tipe lambat (tipe IV) yang menjadi penyebab utama disabilitas persisten. Reaksi tipe I lebih banyak daripada reaksi Tipe II pada pasien menerima rejimen terapi multi obat.<sup>88</sup> Terapi reaksi reversal bertujuan untuk menekan respon imun seluler. Kortikosteroid adalah salah satu obat yang paling efisien digunakan dalam terapi reaksi reversal. Kortikosteroid mengurangi gejala intraneural dan edema, sehingga memberikan perbaikan dengan cepat. Efek utama dari kortikosteroid menekan respon imun inflamasi terhadap antigen *Mycobacterium leprae* di kulit dan saraf, dengan mengganggu aktivasi respon seluler imun.<sup>89</sup>

Menurut WHO, terapi standar untuk reaksi kusta tipe 1 adalah prednisolon dengan dosis 1 mg/kgBB/hari selama 12 minggu untuk kasus pausibasiler, dan selama 24 minggu untuk kasus multibasiler. Dosis terapi yang sama juga berlaku pada pasien anak. Dosis awal 40mg prednisolon untuk mengendalikan sebagian besar reaksi tipe 1. Pasien dengan keterlibatan saraf membutuhkan dosis prednisolon yang lebih tinggi, kadang sampai 2 mg/kgBB/hari. Dosis prednison boleh dikurangi setelah perbaikan klinis dan setelah mencapai dosis 20mg/hari.<sup>88</sup> Terapi denyut menggunakan metilprednisolon intravena diterapkan sebagai

alternatif untuk kortikosteroid oral untuk mengontrol reaksi. Metode ini digunakan untuk mengurangi efek samping dan morbiditas. Indikasi untuk terapi denyut untuk reaksi reversal berat atau reaksi yang sulit dikendalikan menggunakan rejimen normal, eritema nodosum luas dan untuk mengontrol eritema multiform, dan kasus akut atau kronis neuritis di mana pasien telah menjalani terapi oral berkepanjangan dengan kortikosteroid. Dosis terapi denyut metilprednisolon 1 gram intravena sebagai dosis harian tunggal selama tiga hari di minggu pertama, diikuti dengan 1 gram dosis tunggal mingguan selama empat minggu berturut-turut, dan diikuti lagi dengan 1 gram dosis tunggal bulanan selama empat bulan berturut-turut. Diantara dosis terapi denyut, pasien diberikan 0,5 mg/kgBB/hari prednison.<sup>90</sup>

### **Sarkoidosis**

Sarkoidosis adalah penyakit multisistem yang ditandai oleh peradangan granulomatosa yang tidak diketahui etiologinya, yang umum terjadi di paru-paru dan kulit, tetapi sistem organ apa pun dapat terpengaruh. Kortikosteroid sistemik obat yang dapat diandalkan terapi awal untuk sarkoidosis. Pengobatan penyakit kulit biasanya dimulai dengan prednison setara 40 hingga 60 mg/hari terapi di *tapering off* dengan dosis 10 sampai 20 mg/hari. Dosis awal direkomendasi sarkoidosis paru adalah 20 sampai 40 mg setara prednison/hari. Sarkoidosis jantung dan neurologis memerlukan dosis awal yang lebih tinggi hingga 60 hingga 80 mg setara prednison/hari. Dosis kortikosteroid biasanya diturunkan 0,1 hingga 0,2 mg/kg selama beberapa bulan. Penyakit paru memerlukan dosis pemeliharaan lebih dari 15 mg setara prednison / hari, tetapi penyakit kulit, jantung, dan neurologis mungkin membutuhkan dosis yang lebih tinggi. Sebuah upaya harus dilakukan untuk mengurangi dosis dalam waktu 9 hingga 12 bulan setelah terapi inisiasi.<sup>91</sup>

### **Sindroma Steven-Johnson dan Toksik Epidermal Nekrolisis**

Sindroma Steven-Johnson (SSJ) dan Toksik Epidermal Nekrolisis (TEN) adalah reaksi mukokutan yang jarang tapi serius dengan pengelupasan epitel ekstensif dan gejala sistemik, yang seringkali disebabkan karena penggunaan obat. Obat-obatan yang berisiko tinggi diantaranya antibiotik sulfonamid, obat antiepilepsi aromatik, allopurinol, *non-steroidal anti-inflammatory drug* (NSAID),

lamotrigin, nevirapin.<sup>92</sup> Nekrolisis Epidermal terbagi menjadi beberapa tipe keparahan, yaitu SSJ apabila yang terlibat kurang dari 10% area tubuh, 10% sampai 29% disebut SSJ overlap TEN, dan lebih dari 30% disebut TEN.<sup>93</sup> Angka kejadian SSJ berkisar 1-6 kasus per juta penduduk setiap tahun, sedang TEN 0,4 – 1,2 kasus/juta/tahun.<sup>94</sup>

Tidak ada pedoman baku pengobatan SSJ-TEN. Mengenali dan menghentikan obat penyebab adalah yang utama.<sup>95</sup> Salah satu terapi yang direkomendasikan walaupun masih kontroversial adalah kortikosteroid sistemik yang mempunyai efek imunomodulasi pleomorfik melalui penghambatan berbagai sitokin, tetapi kortikosteroid terlalu lama dapat meningkatkan infeksi sekunder dan mengaburkan tanda awal sepsis.<sup>96,97</sup> Mekanisme kerja kortikosteroid adalah melalui penghambatan apoptosis epidermal oleh beberapa mekanisme, yaitu penghambatan IFN- $\gamma$  yang dapat menginduksi terjadinya apoptosis dan penghambatan apoptosis keratinosit yang dimediasi Fas (protein transmembran tipe-II yang termasuk faktor nekrosis tumor).<sup>98</sup> Kortikosteroid sistemik dosis tinggi dan singkat seperti deksametason sangat bermanfaat dan dapat menurunkan angka kematian. Kortikosteroid dapat mencegah perpanjangan penyakit bila diberikan awal, yaitu 72 jam sejak gejala awal muncul.

Beberapa literatur pemberian terapi denyut kortikosteroid yaitu:

- a. Penelitian Kardaun dkk, pemberian dosis terapi denyut deksametason intravena pada pasien SSJ/TEN 1,5 mg/ kg/hari, digunakan 3 hari berturut – turut, yang diberikan pada tahap awal penyakit dapat berkontribusi pada penurunan angka kematian pada SJS/TEN. Meskipun hasil penelitian ini tidak mengandung statistik relevansi karena jumlah pasien yang sedikit. Uji coba terkontrol yang lebih besar diperlukan untuk menyelidiki lebih lanjut.<sup>99</sup>
- b. Maciejewska dkk, melaporkan sebuah kasus SSJ/TEN yang diberikan terapi denyut metilprednisolon IV dengan dosis 500 mg setiap hari selama 2 hari dilanjutkan metilprednisolon IV 250 mg setiap hari selama 3 hari berikutnya, siklosporin A oral (3 mg/kgBB dengan pemantauan kadar serum, selama 19 hari), serta pemberian cairan intravena dan perawatan suportif dengan terapi

topikal untuk mukosa mulut, mata, dan genital. Pasien dipulangkan setelah 30 hari dirawat di rumah sakit dalam kondisi baik. Penggunaan kortikosteroid umumnya kontroversial, namun beberapa penulis menyarankan bahwa kortikosteroid efektif jika diberikan dalam waktu 72 jam dari timbulnya gejala pertama.<sup>100</sup>

- c. Kim dkk, memberikan terapi metilprednisolon 250 – 1000 mg/ hari pada 21 pasien TEN dan *tapering dose* dengan prednison oral (0,8 – 1 mg/kg/ hari). Lima belas dari 21 pasien ini (71,4%) sembuh dari TEN.<sup>101</sup>
- d. Hirahara dkk, memberikan terapi denyut metilprednisolon 1000 mg/hari pada pasien SSJ/TEN selama 3 hari berturut-turut. Kemudian diberikan prednisolon oral 0,8-1 mg/kg/hari jika tidak ada lesi mukokutan baru yang diamati pada hari setelah dosis terakhir terapi denyut metilprednisolon, dan prednisolon kemudian diturunkan secara bertahap. Jika terdapat demam menetap atau penurunan luas permukaan tubuh (BSA) tidak terlihat setelah dosis terakhir terapi denyut, maka terapi denyut metilprednisolon diberikan setengah dosis 500 mg/hari selama 2 hari berturut-turut.<sup>96,102</sup>

### **Sistemik Lupus Eritematosa**

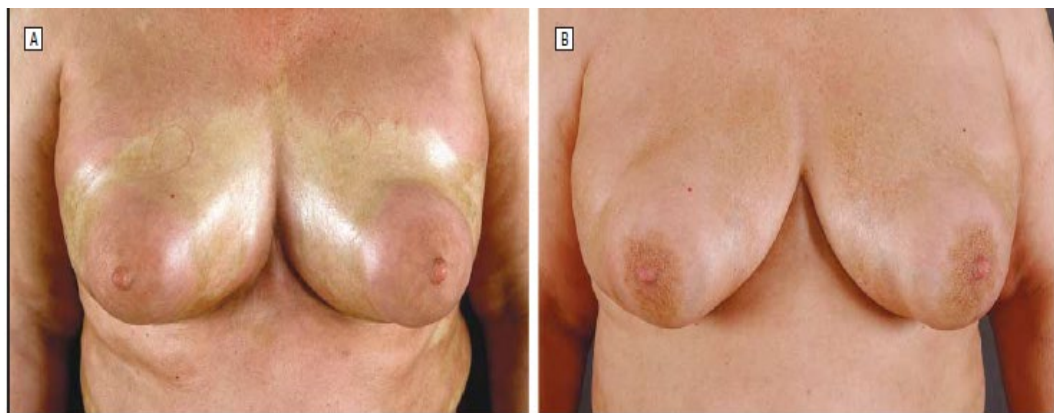
Terapi denyut metilprednisolon merupakan cara cepat untuk pasien immunosupresif dengan manifestasi sistemik lupus eritematosus (SLE) yang mengancam jiwa dan/atau organ. Dosis 1 g/hari selama 3 hari berturut-turut dapat dikaitkan dengan komplikasi infeksi yang signifikan. Dosis metilprednisolon 500 mg/hari sama efektifnya. Regimen dosis yang lebih rendah ini mungkin sangat penting pada individu dengan penurunan kapasitas pengikatan metilprednisolon karena hipoalbuminemia. Badsha dkk menggunakan dosis metilprednisolon 500 mg IV selama 3 hari berturut-turut dan mengurangi dosis lebih lanjut pada pasien dengan penurunan kadar albumin. Terapi denyut steroid pada SLE berat umumnya diberikan metilprednisolon 10 mg/kg (sering, digunakan dosis 1 g) diulang setiap hari selama 3 hari, yang setara dengan dosis prednisolon oral 1250 mg. Percobaan laboratorium dan hewan menunjukkan efek anti-inflamasi dan immunosupresif pada

dosis ini. Dosis kortikosteroid yang meningkat memberikan peningkatan beberapa efek termasuk penghambatan siklooksigenase-2 yang dapat diinduksi (COX-2).<sup>103</sup>

### Skleroderma Terlokalisasi

Skleroderma terlokalisasi atau morphea merupakan gangguan yang ditandai dengan pengerasan dan penebalan kulit dengan tingkat yang berbeda dari dermis, subkutis, dan terkadang di bawah jaringan lunak dan tulang. Skleroderma terlokalisasi diklasifikasikan menjadi plak, umum, bulosa, linier termasuk skleroderma *en coup de sabre*, dan dalam bentuk seperti morphea profunda.<sup>104</sup>

Kreuter dkk mengevaluasi efikasi terapi denyut kortikosteroid dikombinasikan dengan pemberian metotreksat oral dosis rendah pada pasien dengan skleroderma lokal. Lima belas pasien skleroderma lokal diberikan metotreksat oral (15 mg/minggu) dikombinasikan dengan terapi denyut metilprednisolon intravena (1000 mg selama 3 hari setiap bulan) selama minimal 6 bulan. Perbaikan klinis dikonfirmasi dengan pemeriksaan histologis dan ultrasonografi.<sup>104</sup>



**Gambar 10.** Skleroderma lokal yang berat diterapi dengan terapi denyut kortikosteroid dosis tinggi dikombinasikan dengan metotreksat oral. A. Sebelum terapi, sklerosis yang luas pada dada menyebabkan penyempitan toraks dan mengakibatkan kesulitan bernafas. B. Sklerosis perbaikan setelah terapi denyut kortikosteroid dosis tinggi yang dikombinasikan dengan terapi metotreksat dosis rendah yang diberikan secara oral. Dikutip sesuai kepustakaan nomor 104

### Sklerosis Sistemik

Sklerosis sistemik adalah gangguan multisistemik yang ditandai dengan oleh disfungsi vaskular, inflamasi dan fibrotik yang mempengaruhi sistem organ tertentu.<sup>105</sup>

Pai dkk, melakukan penelitian untuk menentukan kemanjuran deksametason terapi denyut pada progresif sklerosis sistemik (PSS). Lima wanita dengan PSS

antara usia 30 dan 60 tahun, menerima terapi denyut deksametason dalam 500 mL 5% dekstrosa dengan infus intravena lambat selama 3 jam selama 3 hari berturut-turut, sebulan sekali. Jumlah keseluruhan dari terapi denyut berkisar antara 6 hingga 20. Pasien dievaluasi setiap 4 minggu menggunakan kriteria subjektif berikut: peningkatan pada fenomena Raynaud, disfagia, dispnea, gatal, dan pendapat pasien secara keseluruhan. Perubahan dalam indurasi kulit, laju sedimentasi eritrositik, dan pigmentasi juga dicatat. Setelah enam siklus terapi denyut, tes fungsi pulmonal dan biopsi kulit diulang dan dibandingkan dengan sebelum perawatan. Lima pasien terdapat perbaikan kondisi mereka. Terapi ditoleransi dengan baik. Satu pasien didapati katarak subkapsular setelah 6 siklus terapi denyut. Dua pasien mengeluh malaise yang bertahan selama 7 hari setelah infus.<sup>106</sup>

### **Vaskulitis**

Vaskulitis dapat didefinisikan secara luas yang berarti radang pembuluh darah. Meskipun vaskulitis kadang-kadang mempengaruhi satu organ, terutama kulit, untuk kebanyakan dokter vaskulitis berkonotasi sekelompok penyakit di mana peradangan pembuluh darah adalah yang utama, tetapi bukan satu-satunya, proses patologis. Vaskulitis yang memiliki manifestasi berat, pendekatannya terapi dengan 2 fase pengobatan: remisi perawatan induksi dan remisi pemeliharaan. Remisi induksi biasanya melibatkan penggunaan dosis tinggi glukokortikoid durasi singkat (3-6 bulan) diikuti dengan penurunan dosis jika stabil, dan dikombinasikan dengan agen immunosupresif yang kuat. Sebagai contoh, siklofosfamid, rituximab, dan metotreksat, memiliki peran dalam induksi remisi untuk *antineutrophil cytoplasmic antibody* (ANCA) terkait vaskulitis. Remisi pemeliharaan biasanya melibatkan penggunaan jangka panjang dari rejimen non-siklofosfamid, jika memungkinkan glukokortikoid dihentikan sepenuhnya atau dipertahankan pada dosis rendah (misalnya, 10 mg prednison setiap hari). Pendekatan di atas biasanya untuk vaskulitis terkait ANCA, poliarteritis nodosa, dan beberapa bentuk lain dari penyakit sistemik yang parah, kurang umum digunakan untuk vaskulitis lain di mana glukokortikoid cukup sebagai terapi. Klinisi harus selalu waspada terhadap kemungkinan dari (1) diagnosis yang berbeda (baik yang berbeda) bentuk vaskulitis



atau penyakit yang sama sekali berbeda); (2) perkembangan manifestasi tambahan vaskulitis; dan (3) efek samping terkait pengobatan, beberapa yang dapat memicu vaskulitis (infeksi, reaksi kulit, dan lain-lain).<sup>107</sup>

Chanouzas dkk melakukan penelitian kohort retrospektif mempelajari 114 pasien berturut-turut dari lima RS pusat di Eropa dan Amerika Serikat dengan diagnosis baru ANCA terkait vaskulitis berat (kreatinin >500 mol/L atau ketergantungan dialisis) dan yang menerima terapi standar (pertukaran plasma, siklofosfamid dan kortikosteroid oral dosis tinggi) untuk induksi remisi dengan atau tanpa terapi denyut metilprednisolon antara tahun 2000 dan 2013. Chanouzas dkk mengevaluasi kelangsungan hidup, pemulihan ginjal, kekambuhan, dan efek samping selama 12 bulan pertama. Chanouzas menggunakan terapi denyut metilprednisolon dengan dosis 1,5 gram intravena diberikan selama 3 hari untuk *ANCA associated vasculitis* (AAV) berat, setara dengan 1,875 gram prednisolon oral atau 1 bulan pengobatan prednisolon oral dosis tinggi (60 mg/hari). Lima puluh dua pasien menerima terapi denyut metilprednisolon selain terapi standar dibandingkan dengan 62 pasien yang tidak. Tidak ada perbedaan dalam kelangsungan hidup, pemulihan ginjal atau kambuh. Pengobatan dengan terapi denyut metilprednisolon terkait dengan risiko yang lebih tinggi yaitu infeksi selama 3 bulan pertama (*Hazard Ratio* (HR) 2,7, 95% CI [1,4-5,3],  $p = 0,004$ ) dan insiden diabetes yang lebih tinggi (HR 6,33 [1,94-20,63],  $p = 0,002$ ), setelah penyesuaian untuk faktor perancu. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan terapi denyut intravena metilprednisolon ke terapi standar untuk remisi induksi pada ANCA terkait vaskulitis berat mungkin tidak memberikan manfaat klinis dan mungkin terkait dengan lebih banyak episode infeksi dan insiden diabetes yang lebih tinggi.<sup>108</sup>

## Vitiligo

Vitiligo adalah kelainan kulit didapat yang ditandai dengan warna putih bercak depigmentasi. Diperkirakan bahwa 0,5-1% dari populasi dunia dipengaruhi oleh vitiligo.<sup>109</sup> Vitiligo disebabkan oleh peradangan autoimun terutama dimediasi oleh sel T CD8+, yang menghancurkan melanosit dan menurunkan melanin di

epidermisiding Seperti penyakit autoimun lainnya, kortikosteroid sistemik digunakan untuk vitiligo progresif dan umum. Ada beberapa rejimen dosis kortikosteroid sistemik untuk vitiligo. Pasricha dkk, pertama kali melaporkan keberhasilan penggunaan terapi denyut mini oral steroid dengan 5 mg betametason pada 2 hari berturut-turut per minggu. Seiter dkk mengevaluasi efektivitas metilprednisolon intravena 8 mg/kgBB diberikan diberikan dalam 30 menit selama tiga hari berturut-turut pada 14 pasien dengan vitiligo progresif atau statis. Bila toleransi pasien baik, terapi akan diulang sesudah 4 minggu dan 8 minggu. Setelah pemberian 1-3 siklus pengobatan, progresifitas penyakit berhenti pada enam dari tujuh (85%) pasien dengan vitiligo progresif yang dievaluasi. Selanjutnya, repigmentasi lesi yang sebelumnya mengalami depigmentasi diamati pada lima dari tujuh pasien dengan vitiligo progresif mulai dari 1-3 bulan setelah terapi.<sup>110</sup>

Kasus pediatrik dapat diobati dengan steroid sistemik. Majid dkk merawat 400 anak di bawah 15 tahun dengan metilprednisolon 0,8 mg/kg selama 2–6 bulan, dan tidak ada efek samping serius yang dilaporkan.<sup>111</sup> Dua kasus pediatrik berusia 8 dan 12 tahun dengan terapi denyut metilprednisolon intravena. Selama 4 tahun diamati tidak ada kegagalan pertumbuhan dan tidak ada efek samping setelah pemberian terapi denyut metilprednisolon intravena. Pertambahan berat badan dilaporkan penggunaan terapi denyut mini oral menggunakan kortikosteroid untuk jangka waktu yang relatif lama. Beberapa ulasan menunjukkan bahwa penggunaan kortikosteroid jangka panjang dapat signifikan menginduksi efek samping.<sup>112</sup> Sebaliknya, terdapat satu meta-analisis menunjukkan bahwa terapi denyut kortikosteroid tidak terkait dengan risiko efek samping tertentu.<sup>32</sup> Irimada menyimpulkan bahwa terapi denyut kortikosteroid intravena adalah salah satu pengobatan yang efektif dan aman untuk vitiligo vulgaris progresif dengan pengobatan yang terbatas.<sup>109</sup>

**Tabel 10.** Penggunaan terapi denyut kortikosteroid sistemik dalam bidang dermatologi

No	Penyakit	Studi	Dosis terapi denyut
1	Akne fulminan	<i>Case report</i>	Terapi denyut steroid metilprednisolon 1000 mg/hari selama 3 hari, kemudian diberikan prednisolon oral 30 mg/hari. Tiga minggu kemudian, DDS diberikan 100 mg/hari. Prednisolon oral diturunkan dosis dan dihentikan tiga bulan kemudian, dan hanya DDS dilanjutkan. <sup>52</sup>
2	Alopesia areata	RCT	Terapi denyut prednisolon oral 200mg mingguan selama 3 bulan, alopesia areata ekstensif diberikan prednisolon oral 300 mg/bulan selama 3-6 bulan. <sup>54</sup>
		Penelitian Retrospektif	Alopesia areata pada anak diberikan metilprednisolon intravena 8 mg/kgBB, 3 hari berturut-turut dengan interval 1 bulan, diikuti selama 6-12 bulan. <sup>53</sup>
		Penelitian prospektif	Terapi denyut metilprednisolon 8 mg/kgBB intravena dalam 3 hari berturut-turut dengan interval 4 minggu, untuk setidaknya 3 siklus terapi denyut, di evaluasi selama 3 bulan. <sup>55</sup>
3	Anhidrosis generalisata idiopatik didapat atau <i>Acquired idiopathic generalized anhidrosis</i> (AIGA)	Penelitian retrospektif	Terapi denyut metilprednisolon intravena (0,5-1,0 g/hari) 3 hari. Efektivitas keseluruhan terapi denyut steroid diperkirakan 57% mengingat tingkat kekambuhan cukup tinggi. <sup>58</sup>
4	Dermatomiositis Juvenil	<i>Retrospective, nonrandomized design</i>	Terapi denyut metilprednisolon intravena diberikan 20 mg/kg selama 1-3 hari, diikuti dengan pengobatan lebih lanjut dua kali seminggu selama 2 sampai 5 minggu, bersama dengan prednisolon oral pada 1-2 mg/kg dengan menggunakan metode alternate day. Jika pasien gagal mencapai kekuatan otot normal selama 4 bulan, enzim otot selama 3 bulan dan vWF normal selama 10 bulan, kemungkinan penyakit kronis lebih tinggi. <sup>35</sup>
5	<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS)</i>	<i>Case report</i>	Terapi denyut metilprednisolon dengan dosis 30 mg/kg (maksimal 1 g/hari) selama 3 hari dapat mempercepat pemulihan. <sup>62</sup>
6	Liken planus	<i>Open Uncontrolled study design</i>	Menggunakan 6 mg betametason fosfat secara oral seminggu sekali selama 3-6 bulan. Terapi denyut mini oral betametason merupakan modalitas pengobatan yang cukup efektif untuk liken planus yang luas. <sup>64</sup>

7	Pemfigus Vulgaris	Penelitian prospektif dan retrospektif	<p>Terapi denyut deksametason siklofosfamid dan terapi <i>Dexamethasone Azathioprine Pulse</i> (DAP).<sup>68</sup></p> <p>Terapi denyut dexametason-siklofosfamid:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fase I: Pasien menerima dosis bulanan 100 mg deksametason yang dilarutkan dalam 500 ml dekstrosa 5% dengan infus intravena lambat selama 2 jam pada 3 hari berturut-turut bersama dengan 500 mg siklofosfamid dalam infus pada hari 2. Di antara terapi denyut, pasien menerima 50 mg siklofosfamid oral setiap hari. Siklus diulang pada interval 28 hari mulai dari hari 1 dari siklus sebelumnya dan berlanjut sampai pasien mencapai remisi.</li> <li>2. Fase II: Pasien yang mencapai remisi dipindahkan ke fase II di mana mereka menerima terapi denyut bulanan dan siklofosfamid oral harian selama periode tetap 9 bulan.</li> <li>3. Fase III: Hanya diberikan siklofosfamid oral 50 mg setiap hari selama 9 bulan tambahan.</li> <li>4. Fase IV: Semua pengobatan dihentikan dan pasien dipantau apakah ada kekambuhan.</li> </ol> <p>Terapi denyut DAP: Dosis bolus siklofosfamid pada hari ke-2 dihilangkan, dan dosis harian 50 mg azathioprin diberikan sepanjang terapi denyut.<sup>68</sup></p>
8	Pemfigoid bulosa	<i>Case report</i>	Deksametason 100 mg dalam 500 ml 5% dekstrosa IV selama 2-3 jam selama tiga hari berturut-turut. <sup>82</sup>
9	Pioderma Gangrenosum	<i>Clinical approach</i>	<p>Penyakit yang sangat agresif, diberikan terapi denyut intravena metilprednison 1 gram/hari selama 3 sampai 5 hari dapat membantu sebagai terapi awal, diikuti oleh kortikosteroid oral harian. penurunan dosis kortikosteroid harus dimulai setelah perkembangan PG telah berhenti. Secara bersamaan memulai steroid-sparing agent tambahan (misalnya, siklosporin, dapsone, infliximab) dapat membantu mencegah flare.<sup>85</sup></p>

10	Psoriasis	Penelitian acak terbuka total 40 pasien dengan psoriasis (tipe plak 36 orang, eritroderma 4 orang).	Gupta dkk membagi dua kelompok perlakuan, kelompok pertama menerima terapi kombinasi metotreksat oral 15 mg setiap minggu dan 3 mg betametason secara oral dan kelompok kedua hanya menerima 15 mg metotreksat oral secara mingguan sampai Skor PASI berkurang menjadi 95-100% dari skor awal. Didapatkan lesi lebih cepat membaik dengan kombinasi metotreksat dan betametason, dengan periode remisi yang lebih lama dibandingkan dengan menggunakan metotreksat saja. <sup>87</sup>
11	Reaksi tipe I Pada Morbus Hansen	<i>Clinical approach</i>	Dosis terapi denyut metilprednisolon 1 gram intravena sebagai dosis harian tunggal selama tiga hari di minggu pertama, diikuti dengan 1 gram dosis tunggal mingguan selama empat minggu berturut-turut, dan diikuti lagi dengan 1 gram dosis tunggal bulanan selama empat bulan berturut-turut. Diantara dosis terapi denyut, pasien diberikan 0,5 mg/kgBB/hari prednison. <sup>90</sup>
12	Sarkoidosis	Analisa klinis	Pengobatan penyakit kulit biasanya dimulai dengan prednison setara 40 hingga 60 mg/hari terapi di tapering off dengan dosis 10 sampai 20 mg/hari. Dosis awal direkomendasi sarkoidosis paru adalah 20 sampai 40 mg setara prednison/hari. Sarkoidosis jantung dan neurologis memerlukan dosis awal yang lebih tinggi hingga 60 hingga 80 mg setara prednison/hari. Dosis kortikosteroid biasanya diturunkan 0,1 hingga 0,2 mg/kg selama beberapa bulan. <sup>91</sup>
13	SSJ/TEN	<i>Clinical report</i>  <i>Case report</i>	Penelitian Kardaun dkk, pemberian dosis terapi denyut deksametason intravena pada pasien SSJ/TEN 1,5 mg/kg/hari, digunakan 3 hari berturut – turut. <sup>99</sup>  Maciejewska dkk, melaporkan sebuah kasus SSJ/TEN yang diberikan terapi denyut metilprednisolon IV dengan dosis 500 mg setiap hari selama 2 hari dilanjutkan metilprednisolon IV 250 mg setiap hari selama 3 hari berikutnya, siklosporin A oral (3 mg/kgBB dengan

			pemantauan kadar serum, selama 19 hari). <sup>100</sup>
		Analisa klinis dan SCORTEN	Kim dkk, memberikan terapi metilprednisolon 250 – 1000 mg/ hari pada 21 pasien TEN dan tapering dose dengan prednison oral (0,8 – 1 mg/kg/ hari). Lima belas dari 21 pasien ini (71,4%) sembuh dari TEN. <sup>101</sup>
		Evaluasi klinis dan analisis biomarker	Hirahara dkk, memberikan terapi denyut metilprednisolon 1000 mg/hari pada pasien SSJ/TEN selama 3 hari berturut-turut. Kemudian diberikan prednisolon oral 0,8-1 mg/kg/hari jika tidak ada lesi mukokutan baru yang diamati pada hari setelah dosis terakhir terapi denyut metilprednisolon, dan prednisolon kemudian diturunkan secara bertahap. <sup>96,102</sup>
14	Sistemik lupus eritematosa (SLE)	Retrospektif	Badsha dkk menggunakan dosis metilprednisolon 500 mg IV selama 3 hari berturut-turut dan mengurangi dosis lebih lanjut pada pasien dengan penurunan kadar albumin. Terapi denyut steroid pada SLE berat umumnya diberikan metilprednisolon 10 mg/kg (sering, digunakan dosis 1 g) diulang setiap hari selama 3 hari, yang setara dengan dosis prednisolon oral 1250 mg. <sup>103</sup>
15	Skleroderma terlokalisasi	<i>Prospective, nonrandomized, open pilot study</i>	Kreuter dkk mengevaluasi efikasi pemberian metotreksat oral (15 mg/minggu) dikombinasikan dengan terapi denyut metilprednisolon intravena (1000 mg selama 3 hari setiap bulan) selama minimal 6 bulan. Perbaikan klinis dikonfirmasi dengan pemeriksaan histologis dan ultrasonografi. <sup>104</sup>
16	Sklerosis sistemik	Analisa klinis	Pai dkk menggunakan terapi denyut deksametason dalam 500 mL 5% dekstrosa dengan infus intravena lambat selama 3 jam selama 3 hari berturut-turut, sebulan sekali. Jumlah keseluruhan dari terapi denyut berkisar antara 6 hingga 20. Pasien dievaluasi setiap 4 minggu. Terapi ditoleransi dengan baik. Satu pasien didapati katarak subkapsular setelah 6 siklus terapi denyut. Dua pasien mengeluh malaise yang bertahan selama 7 hari setelah infus. <sup>106</sup>

17	Vaskulitis	Penelitian kohort retrospektif	Chanouzas dkk melakukan penelitian pada ANCA terkait vaskulitis dengan terapi denyut metilprednisolon dengan dosis 1,5 g intravena diberikan selama 3 hari, setara dengan 1,875 g prednisolon oral atau 1 bulan pengobatan prednisolon oral dosis tinggi (60 mg / hari), hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penambahan terapi denyut intravena metilprednisolon ke terapi standar untuk remisi induksi pada ANCA terkait vaskulitis berat mungkin tidak memberikan manfaat klinis dan mungkin terkait dengan lebih banyak episode infeksi dan insiden diabetes yang lebih tinggi. <sup>108</sup>
18	Vitiligo	Retrospektif	Seiter dkk, mengevaluasi efektivitas metilprednisolon intravena 8 mg/kgBB diberikan diberikan dalam 30 menit selama tiga hari berturut-turut. Setelah pemberian 1-3 siklus pengobatan, progresifitas penyakit berhenti pada enam dari tujuh (85%) pasien dengan vitiligo progresif yang dievaluasi. <sup>110</sup>
		Evaluasi klinis	Majid dkk merawat 400 anak di bawah 15 tahun dengan metilprednisolon 0,8 mg/kg selama 2–6 bulan, dan tidak ada efek samping serius yang dilaporkan. <sup>111</sup>

## KESIMPULAN

Kortikosteroid merupakan analog sintetis dari hormon steroid alamiah bersifat antiinflamasi, yang disekresi oleh korteks adrenal. Di bidang dermatologi, kortikosteroid sistemik dipakai untuk penyakit yang penyembuhannya lama atau penyakit berat yang menyebabkan kematian. Penggunaan kortikosteroid meskipun bermanfaat secara klinis, namun memiliki resiko serius, terutama untuk penggunaan dalam waktu yang lama. Terapi denyut kortikosteroid pertama kali digunakan oleh Kountz dan Cohn, kemudian tahun 1976 digunakan untuk lupus nefritis dan sindrom nefritis resisten steroid. Tujuan terapi denyut adalah untuk mencapai respon yang lebih cepat, efektivitas yang lebih kuat, serta untuk mengurangi kebutuhan penggunaan kortikosteroid sistemik jangka panjang, sehingga dapat mengurangi efek samping dari penggunaan obat kortikosteroid jangka panjang.

Kortikosteroid yang paling sering digunakan untuk terapi denyut kortikosteroid ialah deksametason dan metilprednisolon. Metilprednisolon diberikan pada dosis 20-30 mg/kg ( $500-1000 \text{ mg/m}^2$ ) tiap denyut; hingga pada dosis maksimum 1 gram. Deksametason diberikan pada dosis 4-5 mg/kg (100-200 mg) tiap denyut. Sediaan kortikosteroid dilarutkan dalam 150-200 ml dekstrosa 5% dan diberikan secara intravena, atau secara lambat selama 2 hingga 3 jam. Terapi denyut berulang diberikan pada interval 24 – 48 jam, misalnya harian atau selang seling, biasanya selama 3 hingga 6 denyutan. Salah satu terapi denyut kombinasi yaitu terapi *dexamethasone cyclophosphamide pulse* (DCP) yang diberikan dalam 4 fase. *Dexamethasone Azathioprine Pulse* (DAP) untuk pasien yang belum menikah pengganti *cyclophosphamide*, dan *Dexamethasone Methotrexate Pulse* (DMP). Sebelum pemberian terapi denyut kortikosteroid, perlu diperhatikan hal-hal seperti infeksi, tekanan darah, pemeriksaan laboratorium, dan penilaian fungsi jantung. Pada saat pemberian terapi dan setelah terapi denyut kortikosteroid dilakukan pengawasan pada fungsi jantung dengan EKG, tekanan darah, denyut nadi, laju nafas, dan pengawasan laboratorium seperti gula darah dan elektrolit harian.



Terapi denyut kortikosteroid intravena maupun oral, selain bermanfaat dan efektif mengatasi penyakit-penyakit seperti pemfigus vulgaris, dan beberapa kasus lainnya, namun juga terdapat efek samping dan beberapa komplikasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2013;9(1):1. Available from: Allergy, Asthma & Clinical Immunology
2. Rusmini H, Ma'rifah S. Gambaran Penggunaan Kortikosteroid Sistemik Jangka Panjang Terhadap Kejadian Katarak Di Poli Mata Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Bandar Lampung. *J Ilmu Kedokt Dan Kesehat*. 2017;4(2):188–97.
3. Suryana K. Corticosteroid Sistemik pada Penyakit Inflamasi. In: Bahta I made, Wibawa IDN, Agus I ketut, editors. *Improving clinical skills and knowledge on comprehensive management of internal medicine in social insurance era*. Denpasar: PT Percetakan Bali; 2017. p. 151–71.
4. Kapugi M, Cunningham K. Corticosteroids. *Orthop Nurs*. 2019;38(5):336–9.
5. Siagian JN, Ascobat P, Menaldi SL. Kortikosteroid Sistemik: Aspek Farmakologi Dan Penggunaan Klinis Di Bidang Dermatologi. *Media Derm Venereol Indones*. 2019;45(3):165–71.
6. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther* [Internet]. 2017;39(11):2216–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.09.011>
7. Gupta G, Jain A, Narayanasetty N. Steroid pulse therapies in dermatology. *Muller J Med Sci Res*. 2014;5(2):155.
8. Archer CB. Corticosteroids. In: Wakelin SH, Maibach HI, Archer CB, editors. *Handbook of systemic drug treatment in dermatology*. Edisi 2. CRC Press; 2015. p. 128–37.
9. Yasir M, Goyal A, Bansal P. Corticosteroid Adverse Effects [Internet]. StatPearls Publishing. 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462>
10. Samuel S, Nguyen T, Choi HA. Pharmacologic Characteristics of Corticosteroids. *J Neurocritical Care*. 2017;10(2):53–9.
11. Ericson-Neilsen W, Kaye AD. Steroids: Pharmacology, complications, and practice Delivery Issues. *Ochsner J*. 2014;14(2):203–7.
12. Johan R. Penggunaan Kortikosteroid Topikal yang Tepat. *CDK*. 2015;42(4):308–12.
13. Adkins C. Corticosteroid and steroid therapy. Adkins C, editor. New York: Nova Science Publishers; 2015. 1–107 p.
14. Wolverson SE, Rancour EA. Systemic Corticosteroids [Internet]. 4th ed. Wolverson SE, Wu JJ, editors. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Philadelphia: Elsevier; 2021. 133-155.e4 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-61211-1.00013-9>
15. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir Care*. 2018;63(6):655–70.
16. Schadt CR, Jackson SM. Glucocorticoids. In: Bologna JL, Schaffer J V., Cerroni L, editors. *Dermatology*. Edisi 4. Elsevier; 2018. p. 2186–99.
17. Caplan A, Fett N, Werth V. Glucocorticoids. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, editors. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi 9. New York: McGraw Hill Education; 2019. p. 3382–94.

18. Schimmer B, Parker K. Adrenocorticotrophic hormone, adrenocortical steroids and their synthetic analogs, inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Brunton L, Lazo J, Parker K, editors. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Edisi 11. New York: Medical Publishing Division; 2006. p. 1587–612.
19. Chrousos G. Adrenocorticosteroids and adrenocortical antagonists. In: Katzung B, Masters S, Trevor A, editors. Basic and clinical pharmacology. Edisi 12. New York; 2012. p. 697–713.
20. Becker DE. Basic and clinical pharmacology of Glucocorticosteroids. *Anesth Prog*. 2013;60(1):25–32.
21. Gupta P, Bhatia V. Corticosteroid physiology and principles of therapy. *Indian J Pediatr*. 2008;75(10):1039–44.
22. Suherman S, Ascobat P. Adrenokortikotropin, adrenokortikosteroid, analog sintetik dan antagonisnya. In: Gunawan S, Setiabudy R, Nafrialdi, Instiaty, editors. Farmakologi dan terapi. Edisi 6. Jakarta: Badan penerbit FKUI; 2016. p. 507–27.
23. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: A review of glucocorticoid pharmacology and bone health. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017;76(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.01.062>
24. Hodgins A, Sharman T. Corticosteroids [Internet]. StatPearls Publishing. 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/?report=classic>
25. Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT. Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatol Ther*. 2007;20(4):187–205.
26. Alves C, Robazzi TCV, Mendonça M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: Clinical practice recommendations. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(3):192–202.
27. Kroger AT, Sumaya C V., Pickering LK, Atkinson WL. General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(2):1–64.
28. Fardet L, Kassab A, Cabane J, Flahault A. Corticosteroid-induced adverse events in adults: Frequency, screening and prevention. *Drug Saf*. 2007;30(10):861–81.
29. Nguyen HCT. Iatrogenic Cushing Syndrome [Internet]. Medscape. 2020 [cited 2021 Jan 14]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/117365-overview>
30. Anwar AI rawan. Acneiform drug eruption. In: Wasitaatmadja SM, editor. Akne. Jakarta: Fakultas kedokteran Universitas Indonesia; 2018. p. 85–94.
31. Karuna S, Suran P. Pulse therapy – A newer approach. *Indian J Multidiscip Dent*. 2017;7(1):41–4.
32. Edel Y, Avni T, Shepshelovich D, Reich S, Rozen-Zvi B, Elbaz M, et al. The safety of pulse corticosteroid therapy- Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2020;50(3):534–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.11.006>
33. Panat SR, Aggarwal A, Joshi A. Pulse Therapy : A Boon or Bane. *J Dent Sci oral Rehabil*. 2012;(December 2012):3–5.
34. Gazge NM, Balaji P. Pulse Therapy in Dentistry : A Review. *Int J Contemp Med Res*. 2015;2(3):711–5.
35. Sinha A, Bagga A. Pulse steroid therapy. *Indian J Pediatr*. 2008;75(10):1057–66.
36. Stahn C, Löwenberg M, Hommes DW, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol Cell Endocrinol*. 2007;275(1–2):71–8.

37. Buttgereit F, Saag KG, Cutolo M, Da Silva JAP, Bijlsma JWW. The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: Focus on the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(1):14–21.
38. Smith M, Ahern M, Roberts-Thomson P, Youssef P. Similar effects of pulse corticosteroid and tumor necrosis factor alpha blockade in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(1):245–6.
39. Tóth GG, Kloosterman C, Uges DR, Jonkman MF. Pharmacokinetics of high-dose oral and intravenous dexamethasone. *Ther Drug Monit* [Internet]. 1999;21(5):532—535. Available from: <https://doi.org/10.1097/00007691-199910000-00007>
40. Laxler R, Gazarian M. Pharmacology and Drug Therapy. In: Cassidy J, Petty R, Lindsley C, Laxler R, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Edisi 5. Philadelphia: WB Saunders Company; 2005. p. 90–146.
41. Miura M, Ohki H, Yoshida S, Ueda H, Sugaya A, Satoh M, et al. Adverse effects of methylprednisolone pulse therapy in refractory Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2005;90(10):1096–7.
42. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):287–90.
43. Efentaki P, Altenburg A, Haerting J, Zouboulis CC. Medium-dose prednisolone pulse therapy in alopecia areata. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(6):311–4.
44. Mittal R, R S, S M, Adikrishnan, S S, S A. Pulse Therapy In Dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007;1(2):44–6.
45. Pasricha JS, Poonam. Current regimen of pulse therapy for pemphigus : Minor modifications, improved results. *Indian J Dermatology Venereol Lepr*. 2008;74(3):217–21.
46. Fox LP, Pandya AG. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy for dermatologic disorders. *Dermatol Clin*. 2000;18(3):459–73.
47. Mustafi S, Sinha R, Hore S, Sen S, Maity S, Ghosh P. Pulse therapy: Opening new vistas in treatment of pemphigus. *J Fam Med Prim Care* [Internet]. 2019;793(8):793–8. Available from: <http://www.jfmpc.com/article.asp?issn=2249-4863;year=2017;volume=6;issue=1;spage=169;epage=170;aulast=Faizi>
48. Abraham A, Roga G, Job AM. Pulse therapy in pemphigus: Ready reckoner. Vol. 61, *Indian Journal of Dermatology*. 2016. p. 314–7.
49. Rao P, Lakshmi T. Pulse therapy and its modifications in pemphigus: a six year study. *J Dermatol Venereol Leprol*. 2003;69(5):329–33.
50. Pasricha JS. Pulse therapy as a cure for autoimmune diseases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003;69(5):323–8.
51. Hassan I, Sameem F, Masood QM, Majid I, Abdullah Z, Ahmad QM. Non comparative study on various pulse regimens (DCP, DAP and DMP) in pemphigus: Our experience. *Indian J Dermatol*. 2014;59(1):30–4.
52. Furukawa F, Makino T, Mori S, Shimizu T. Successful treatment of acne fulminans with the combination of prednisolone and diaminodiphenylsulfone. *J Dermatol*. 2021;48(2):e120–1.
53. Friedland R, Tal R, Lapidot M, Zvulunov A, Amitai D Ben. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata in children: A retrospective study. *Dermatology*. 2013;227(1):37–44.
54. Shapiro J. Current Treatment of Alopecia Areata. *J Investig Dermatology Symp Proc* [Internet]. 2013;16(1):S42–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jidsymp.2013.14>
55. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. High-dose pulse corticosteroid therapy

- in the treatment of severe alopecia areata. *Dermatology*. 2001;202(3):230–4.
56. Munetsugu T, Fujimoto T, Oshima Y, Sano K, Murota H, Satoh T, et al. Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan. *J Dermatol*. 2017;44(4):394–400.
  57. Munetsugu T, Fujimoto T, Satoh T, Nakazato Y, Ohshima Y, Asahina M, et al. Evaluation of the correlation between severity of acquired idiopathic generalized anhidrosis and quality of life scores. *J Dermatol*. 2017;44(7):747–52.
  58. Iida T, Nakamura M, Inazawa M, Munetsugu T, Nishida M, Fujimoto T, et al. Prognosis after steroid pulse therapy and seasonal effect in acquired idiopathic generalized anhidrosis. *J Dermatol*. 2021;48(3):271–8.
  59. Kurniawan RE, Raveinal R. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) pada Tuberkulosis Payudara dalam Pengobatan. *J Kesehat Andalas*. 2020;8(4):305–10.
  60. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun* [Internet]. 2018;92(May):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.05.007>
  61. Zhang J, Lei Z, Xu C, Zhao J, Kang X. Current Perspectives on Severe Drug Eruption. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2021;(April). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08859-0>
  62. Kocaoglu C, Cilasun C, Solak ES, Kurtipek GS, Arslan S. Successful Treatment of Antiepileptic Drug-Induced DRESS Syndrome with Pulse Methylprednisolone. *Case Rep Pediatr*. 2013;2013:1–4.
  63. Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2017;16(2):139–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2017.1270940>
  64. Ramesh M, Balachandran C, Shenoi SD, Rai VM. Efficacy of steroid oral minipulse therapy in lichen planus: An open trial in 35 patients [6]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006;72(2):156–7.
  65. Londhe PJ, Kalyanpad Y, Khopkar US. Intermediate doses of rituximab used as adjuvant therapy in refractory pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014;80(4):300–5.
  66. Kanwar AJ, De D. Pemphigus in India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(4):439–49.
  67. Manzoor S, Bhat Y, Manzoor S, Bhat Y, Ahmad S, Andleeb, et al. Dexamethasone –cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(2):184.
  68. Varala S, Shashikant Malkud, Arakkal GK, Siddavaram D. Outcome of pulse therapy in pemphigus: A 10-year study. *Clin Dermatology Rev*. 2018;22(2):69–73.
  69. Khatri ML. Pemphigus in North-Western Yemen: A therapeutic study of 75 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(3):359.
  70. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):1043–6.
  71. Kandan S, Thappa DM. Outcome of dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus: A case series. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(4):373–8.
  72. Pasricha J. Pulse Therapy in Pemphigus and Other Diseases. In: *Pulse Therapy and Pemphigus Foundation*. Edisi 2. 2000.

73. Saoji V. Premature ovarian failure due to cyclophosphamide: a report of four cases in dermatology practice. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(2):128–32.
74. Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC, Garg G. Twelve-year clinico-therapeutic experience in pemphigus: A retrospective study of 54 cases. *Int J Dermatol.* 2005;44(10):821–7.
75. Pasricha J. AIIMS experience. In: Pasricha J, editor. *Pulse Therapy in Pemphigus and Other Diseases* 1998. Edisi 2. New Delhi; 2000. p. 52–90.
76. Porro AM, Seque CA, Carolina M, Ferreira C, Maria M, Enokihara S. Pemphigus vulgaris \*. 2019;264–78.
77. Kanwar AJ, Vinay K. Treatment of pemphigus: An Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80(4):285–8.
78. Cho YT, Chu CY, Wang LF. First-line combination therapy with rituximab and corticosteroids provides a high complete remission rate in moderate-to-severe bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2015;173(1):302–4.
79. Craythorne EE, Mufti G, Duvivier AW. Rituximab used as a first-line single agent in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2011;65(5):1064–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.06.033>
80. Leventhal J, Sanchez M. Is it time to re-evaluate the treatment of pemphigus? *J Drugs Dermatol.* 2012;11(10):1200–6.
81. Sakthivel S, Castelino RL, Babu GS, Ajila V, Salian V. Intraoral bullous pemphigoid. *Cukurova Med J.* 2021;46(2):853–5.
82. Aparna PV, Kailasam S, Namachivayam N, Gopinath J. Oral bullous pemphigoid - A rarity among vesiculobullous lesions. *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2018;30(4):432–5.
83. Yu KK, Crew AB, Messingham KAN, Fairley JA, Woodley DT. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2014;71(3):468–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.04.053>
84. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(6):825–35.
85. Jourabchi N, Lazarus GS. Pyoderma Gangrenosum. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, editors. *Fitzpatrick's Dermatology.* 9th ed. New York: Mc Graw-Hill Education; 2019. p. 605–16.
86. Gudjonsson J, Elder JT. Psoriasiform disorders. In: Kang Sewon, Masayuki A, Bruckner AL, editors. *Fitzpatrick's Dermatology.* 9th ed. New York: McGraw Hill; 2019. p. 457–94.
87. Gupta R, Gupta S. Methotrexate-betamethasone weekly oral pulse in psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(5):291–4.
88. Yuniati R, Khrisna MB. Glucocorticoids in Leprosy Reversal reaction. *Serbian J Dermatology Venereol.* 2019;11(3):77–83.
89. Nery JA da C, Bernardes Filho F, Quintanilha J, Machado AM, Oliveira S de SC, Sales AM. Understanding the type 1 reactional state for early diagnosis and treatment: a way to avoid disability in leprosy. *An Bras Dermatol.* 2013;88(5):787–92.
90. Nery JA da C, Sales AM, Illarramendi X, Duppre NC, Jardim MR, Machado AM. Contribution to diagnosis and management of reactional states: a practical approach. *An Bras Dermatol.* 2006;81(4):367–75.
91. Marchell R. Sarcoidosis. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, editors. *Fitzpatrick's Dermatology.* Edisi 9. New York: Mc Graw-Hill Education; 2019. p. 572–86.
92. Mockenhaupt M, Roujeau J-C. Epidermal Necrolysis (Stevens-Johnson Syndrome

- and Toxic Epidermal Necrolysis). In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, editors. Fitzpatrick's Dermatology. Edisi 9. New York: Mc Graw-Hill Education; 2019. p. 733–48.
93. Stocka-Łabno E, Gabzdyl N, Misiak-Gałązka M, Pawłowska-Kisiel M, Łazowski T, Rudnicka L. Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an academic hospital setting: a 5-year retrospective study. *Our Dermatology Online*. 2016;8(4):381–4.
  94. Kariosentono H. Sindroma stevens johnson dan nekrolisis epidermal toksika (NET). In: Mochtar M, editor. Penyakit kulit gawat darurat. Edisi 1. Surakarta: Penerbitan dan Percetakan UNS; 2015. p. 1–31.
  95. Venkateshwarlu M, Radhika B. Diagnosis and management of drug-induced Stevens-Johnson syndrome: Report of two cases. *J Indian Acad Oral Med Radiol*. 2011;23(SUPPL.3):429–33.
  96. Gupta L, Martin A, Agarwal N, D'Souza P, Das S, Kumar R, et al. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(6):603–25.
  97. Roongpisuthipong W, Prompongsa S, Klangjareonchai T. Retrospective analysis of corticosteroid treatment in Stevens-Johnson syndrome and/or toxic epidermal necrolysis over a period of 10 years in Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014.
  98. Michaels B, del Rosso JQ. The role of systemic corticosteroid therapy in erythema multiforme major and stevens-johnson syndrome a review of past and current opinions. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009;2(3):51–5.
  99. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(2):144–8.
  100. Maciejewska J, Jankowski M, Zegarska B, Czajkowski R. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis presumably induced by norfloxacin. *Postep Dermatologii i Alergol*. 2014;31(3):194–6.
  101. Kim KJ, Lee DP, Suh HS, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Toxic epidermal necrolysis: Analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(6):497–502.
  102. Hirahara K, Kano Y, Sato Y, Horie C, Okazaki A, Ishida T, et al. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Clinical evaluation and analysis of biomarkers. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2013;69(3):496–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.04.007>
  103. Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;32(6):370–7.
  104. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Rotterdam S, Freitag M, Stuecker M, et al. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch Dermatol*. 2005;141(7):847–52.
  105. Sumida H, Asano Y, Tamaki Z, Aozasa N, Taniguchi T, Toyama T, et al. Prediction of therapeutic response before and during i.v. cyclophosphamide pulse therapy for interstitial lung disease in systemic sclerosis: A longitudinal observational study. *J Dermatol*. 2018;45(12):1425–33.
  106. PAI BS, SRINIVAS CR, SABITHA L, SHENOI SD, BALACHANDRAN CN, ACHARYA S. Efficacy of Dexamethasone Pulse Therapy in Progressive Systemic Sclerosis. *Int J Dermatol*. 1995;34(10):726–8.
  107. Merkel P, Monach P. Systemic necrotizing arteritis. In: Kang S, Amagai M,

- Bruckner AL, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine Edisi ke-8. Edisi 9. New York: McGraw Hill Education; 2019. p. 2539–61.
108. Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P, Salama AD, Szpirt WM, Basu N, et al. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: A multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):1–8.
  109. Wada-Irimada M, Tsuchiyama K, Sasaki R, Hatchome N, Watabe A, Kimura Y, et al. Efficacy and safety of i.v. methylprednisolone pulse therapy for vitiligo: A retrospective study of 58 therapy experiences for 33 vitiligo patients. *J Dermatol.* 2021;48(7):1090–3.
  110. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol.* 2000;39(8):624–7.
  111. Majid I, Masood Q, Hassan I, Khan D, Chisti M. Childhood vitiligo: Response to methylprednisolone oral minipulse therapy and topical fluticasone combination. Vol. 54, *Indian Journal of Dermatology.* 2009. p. 124–7.
  112. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1119–24.



