

## Gambaran Efek Samping Penggunaan Kortikosteroid Jangka Panjang Pada Pasien Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Di Rumah Sakit Umum Daerah Pasar Rebo Periode Juli 2017 – Juli 2019

### Overview Of Long Term Corticosteroid Use Side Effect In Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients At Regional General Hospital Pasar Rebo July 2017-July 2019

Krisna Anwar Suwandi<sup>1</sup> Rika Yuliwulandari<sup>2</sup> Faizal Drissa Hasibuan<sup>3</sup> Arsyad<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas YARSI

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran, Universitas YARSI

<sup>3</sup>Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, Universitas YARSI

<sup>4</sup>Departemen Agama Islam, Universitas YARSI

**KATA KUNCI** Systemic Lupus Erythematosus, Hiperglikemia, Pneumonia, Gastritis.

**ABSTRAK** *Latar Belakang:* Insiden tahunan dari Systemic Lupus Erythematosus (SLE) bervariasi pada orang dewasa, yakni 1,9% sampai 5,6% tiap 100.000 orang per tahun, dengan angka prevalensi 124 kasus tiap 100.000 orang (Dipiro et al.,2008). Hingga saat ini belum ditemukan terapi yang dapat menyembuhkan SLE. Penggunaan kortikosteroid pada SLE berperan sebagai immunosupresan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran efek samping yang terjadi pada penggunaan kortikosteroid pada SLE di RS Umum Daerah Pasar Rebo Jakarta.

*Metode:* Studi ini merupakan studi cross sectional, dan penetapan sampel dengan metode total random sampling.

*Hasil:* Hasil disajikan dalam bentuk tabel dan diagram. Jumlah sampel sebanyak 23 pasien. Hasil menunjukkan bahwa sebanyak 16 (70%) pasien mengalami efek samping berupa gastritis, 6 (26%) pasien mengalami efek samping berupa pneumonia, 3 (13%) pasien mengalami efek samping hiperglikemia, dan sebanyak 4 (17%) pasien tidak mengalami efek samping pengobatan kortikosteroid.

*Kesimpulan:* Pada pasien SLE didapatkan efek samping kortikosteroid berupa gastritis paling tinggi diantara efek samping lainnya yaitu sebanyak 16 (70%).

**KEYWORDS** Systemic Lupus Erythematosus, Hyperglycemia, Pneumonia, Gastritis.

**ABSTRACT** *Background:* The annual incidence of SLE varies in adults, which is 1.9% to 5.6% per 100,000 people per year, with a prevalence rate of 124 cases per 100,000 people (Dipiro et al., 2008). Until now there has not been found any therapy that can cure SLE. Therefore, corticosteroid therapy is used as an immunosuppressant in SLE patients to be able to suppress immune activity in SLE patients. The purpose of this study was

to described the side effects of using corticosteroids in SLE at RSUD Pasar Rebo hospital.

**Methods:** This study is a cross sectional study, and the determination of the sample using the total random sampling method.

**Results:** Results are presented in tables and diagrams. The number of samples were 23 patients. The results showed that as many as 16 (70%) patients experienced side effects in the form of gastritis, 6 (26%) patients experienced side effects in the form of pneumonia, 3 (13%) patients experienced hyperglycemia side effects, and as many as 4 (17%) patients experienced no side effects of corticosteroid treatment.

**Conclusion:** In SLE patients, corticosteroid side effects were found in the form of gastritis, which was the highest among other side effects, 16 (70%) of 23 patients.

## PENDAHULUAN

*Systemic Lupus Erythematosus (SLE)* adalah salah satu dari banyak penyakit autoimun. Dalam penyakit autoimun, sistem imun kita menyerang sel sehat dari tubuh kita sendiri yang mengakibatkan inflamasi dan kerusakan jaringan pada tubuh.

Insiden tahunan dari SLE ini bervariasi pada orang dewasa, yakni 1,9% sampai 5,6% tiap 100.000 orang per tahun, dengan angka prevalensi 124 kasus tiap 100.000 orang (Dipiro *et al.*, 2008). Penyakit SLE terjadi terutama pada wanita, dengan perbandingan prevalensi SLE pada wanita dan pria adalah 10:1. Diagnosis penyakit SLE biasanya pada usia antara 15 tahun sampai 45 tahun (D'Cruz, 2006). Penyakit SLE paling sering terjadi pada wanita dewasa muda, namun penyakit ini dapat terjadi pada semua orang dari segala usia atau ras dan jenis kelamin wanita ataupun laki-laki (Dipiro *et al.*, 2008). Di Indonesia jumlah penderita lupus yang tercatat sampai 2017 terdapat 1.250.000 (Riskesmas, 2017).

Penyakit SLE memperlihatkan 2 puncak kejadian kematian, yaitu satu puncak akibat komplikasi yang tidak terkontrol, dan satu puncak lain akibat

komplikasi kortikoterapi (Rizky, *et al.*, 2016).

Meskipun prognosis dan kualitas hidup penderita lupus telah jauh meningkat selama beberapa dekade terakhir, namun masih ditemukan kasus refrakter dan masalah efek samping pengobatan seperti kortikosteroid dan obat sitotoksik yang merupakan tantangan bagi klinisi.

Efek samping kortikosteroid bergantung kepada dosis dan waktu, dengan meminimalkan dosis kortikosteroid, akan meminimalkan juga resiko dari efek sampingnya. Efek samping yang sering ditemui pada pemakaian kortikosteroid jangka panjang yakni osteoporosis, diabetes melitus, dan hipertensi.

Tujuan umum pada penelitian ini adalah mengetahui gambaran efek samping penggunaan kortikosteroid jangka panjang berdasarkan lama penggunaannya pada pasien SLE dan tujuan khusus antara lain untuk mengetahui jenis kortikosteroid yang digunakan, gambaran efek samping, pada pasien SLE laki-laki berusia produktif, gambaran efek samping

pada pasien SLE wanita premenopause, gambaran efek samping pada pasien SLE wanita postmenopause. dan untuk mengetahui terkait pandangan Islam terhadap penggunaan kortikosteroid pada pasien SLE.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain penelitian cross-sectional yang dimaksudkan untuk melihat gambaran penggunaan kortikosteroid pada pasien SLE selama 2 tahun terakhir (Juli 2018 – Juli 2019) berdasarkan data dari rekam medik di Rumah Sakit Umum Daerah Pasar Rebo di Provinsi DKI Jakarta. Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan statistik deksriptif. Pengambilan sampel menggunakan metode *total random sampling*.

## HASIL

### 1. Profil Pasien SLE

Subjek pada penelitian ini yaitu pasien yang terdiagnosis SLE di RSUD Pasar Rebo dan mendapatkan terapi kortikosteroid. Dari hasil penelitian, diperoleh total 23 pasien yang datanya diambil melalui rekam medis, terdiri dari 19 (83%) diantaranya adalah wanita, dan 4 (17%) lainnya adalah pria (Tabel 1).

Tabel 1. Distribusi Jenis Kelamin

Pria	4 (17%)
Wanita	19 (83%)
<b>Total</b>	<b>23 (100%)</b>

Pada penelitian ini, pasien wanita dikelompokkan menjadi 3 kategori, yaitu subur, pre-menopause, dan post-menopause (Tabel 2). Dari hasil tersebut didapatkan bahwa seluruh subjek penelitian yang berjenis kelamin wanita termasuk dalam usia subur.

Tabel 2. Distribusi Usia Wanita

Kategori	Jumlah(orang)
Subur	19 (100%)
Pre-menopause	0
Post-menopause	0
<b>Total</b>	<b>19 (100%)</b>

Pasien pria juga dikelompokkan menjadi 2 kategori (Tabel 3).

Tabel 3. Distribusi Usia Pria

Kategori	Jumlah(orang)
Subur	4 (100%)
Andropause	0
<b>Total</b>	<b>19 (100%)</b>

Dari hasil tersebut didapatkan bahwa seluruh subjek penelitian yang berjenis kelamin pria termasuk dalam kategori subur.

### 2. Distribusi Efek Samping Kortikosteroid Pada Pasien SLE

Berdasarkan data pasien SLE yang diambil dari rekam medis, peneliti mendapatkan 23 pasien dengan kondisi efek samping kortikosteroid seperti yang tertera pada Tabel 4.

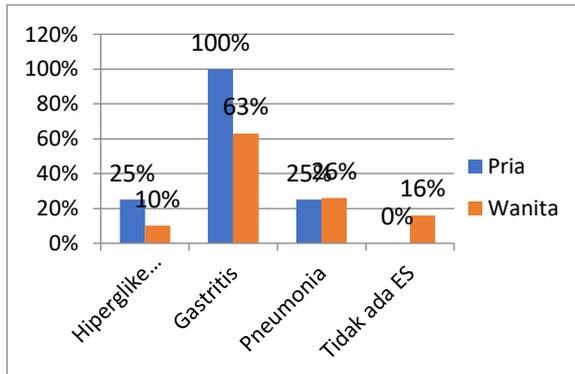
Tabel 4 Distribusi Jumlah Efek Samping Kortikosteroid

Efek Samping	Jumlah (23 orang)
Hiperglikemia	3 (13%)
Gastritis	16 (70%)
Pneumonia	6 (26%)
Tidak ada efek samping	3 (13%)

Pada Tabel 4 didapatkan dari 23 pasien, 3 (15%) diantaranya mengalami

hiperglikemia, 16 (80%) mengalami gastritis, dan 6 pasien (30%) mengalami pneumonia.

Distribusi efek samping kortikosteroid berdasarkan jenis kelaminnya dituangkan dalam diagram pada Gambar 1.



Gambar 1. Distribusi Jumlah Efek Samping Kortikosteroid

Pada Gambar 1, dapat dijelaskan bahwa dari 4 pasien SLE berjenis kelamin pria, diantaranya terdapat 1 pasien (25%) yang mengalami hiperglikemia, 4 pasien (100%) mengalami gastritis, dan 1 pasien (25%) mengalami pneumonia. Sedangkan untuk pasien SLE berjenis kelamin wanita, dari 19 pasien, 2 pasien diantaranya (10%) mengalami hiperglikemia, 12 pasien (63%) mengalami gastritis, 5 pasien (26%) mengalami pneumonia, dan 3 pasien (16%) lainnya tidak mengalami efek samping.

### 3. Distribusi Penggunaan Kortikosteroid

Pada pasien SLE yang diteliti, hanya didapatkan 2 jenis kortikosteroid yaitu Metilprednisolon dan Prednison (Tabel 4).

Tabel 4 Distribusi Penggunaan Kortikosteroid

Jenis Kortikosteroid	Pria	Wanita	Jumlah
Metilprednisolon	3 (75%)	16 (84%)	19 (82%)
Prednison	1 (25%)	3 (16%)	4 (17%)
<b>Jumlah</b>	<b>4 (100%)</b>	<b>19 (100%)</b>	<b>23 (100%)</b>

Pada Tabel 5, dapat dilihat bahwa hampir semua pasien SLE pada subjek penelitian menggunakan Metilprednisolon dengan jumlah 19 pasien (82%). Lalu sisanya menggunakan prednison sebagai terapi dengan jumlah 4 pasien (5%).

## PEMBAHASAN

Berdasarkan analisa dari Tabel 1 dan Tabel 2, ditemukan bahwa 82% dari pasien SLE di RSUD Pasar Rebo dalam kurun waktu 2017-2019 yaitu berjenis kelamin wanita dan seluruhnya termasuk usia produktif. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Judha, dkk (2015) yang menyebutkan bahwa wanita yang berusia produktif memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terkena penyakit SLE. Meningkatnya jumlah pasien penyakit SLE sebelum periode menstruasi atau selama kehamilan mendukung dugaan bahwa hormon, khususnya estrogen menjadi pencetus penyakit SLE. Saat memasuki usia premenopause dan postmenopause produksi hormon estrogen akan menurun (Heffner, *et al.*, 2008). Hal tersebut memungkinkan menjadi alasan tidak ditemukannya pasien SLE pada usia premenopause dan postmenopause di RSUD Pasar Rebo. Namun, hingga saat ini belum diketahui secara pasti peran hormon yang menjadi penyebab besarnya prevalensi SLE pada perempuan saat periode tertentu (Kemenkes RI, 2017).

Meskipun belum diketahui secara pasti terkait peran hormonal pada patogenesis dari SLE, tetapi adanya kaitan antara faktor hormonal dan faktor genetik adalah suatu hal yang tidak dapat dipungkiri dalam menjadi faktor yang bertanggung jawab atas patogenesis dari penyakit SLE. Stavrou (2002) dalam penelitiannya menyatakan bahwa polimorfisme *estrogen receptor α* (ER, codon 594) bertanggung jawab atas patogenesis dari SLE. Hal ini melatar belakangi bahwa terdapat kaitan yang erat antara genetik dan pengaruh estrogen beserta reseptornya terhadap perkembangan penyakit SLE (Stavrou, 2002).

Pasien SLE biasanya mendapatkan terapi kortikosteroid dengan dosis  $\geq 10\text{mg/hari}$  untuk menekan aktivitas dari penyakitnya. Hal ini dapat meningkatkan faktor risiko terjadinya gastritis pada pasien SLE. Gastritis dapat terjadi apabila terapi kortikosteroid digunakan dengan dosis tersebut selama 30 hari atau lebih (Podvigina, 2014). Inhibisi dari produksi prostaglandin adalah salah satu mekanisme yang disebabkan oleh kortikosteroid yang dapat menyebabkan luka pada mukosa gaster (Efimov, 2017). Pada penelitian yang dilakukan oleh Tatiana (2019), didapatkan bahwa semakin pasien tidak mendapatkan terapi kortikosteroid, semakin kecil pasien mengalami kerusakan pada mukosa lambung. Perforasi pada lambung seperti ulkus peptik, inflamasi divertikulum, dan kerusakan mukosa lambung dilaporkan menjadi penyebab gastritis maupun dispepsia yang diakibatkan karena penggunaan kortikosteroid (DIH, 2009).

Berdasarkan analisa pada Tabel 4 didapatkan bahwa 16 dari 23 pasien SLE mengalami gastritis. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Fawzy (2016) yang menyatakan bahwa gastritis dan *peptic ulcer disease* (PUD) adalah gangguan paling umum yang dirasakan oleh penderita SLE.

Studi lain menyatakan bahwa dengan pemeriksaan endoskopi hanya didapatkan sebanyak 9,4% dari 85 pasien yang memiliki mukosa gaster yang intak. Lainnya memiliki perubahan pada mukosa gaster, seperti: antral gastritis, erosi, *hemorrhages*, dan pangastritis (Tatiana, 2019). Penggunaan kortikosteroid juga dapat meningkatkan 40% risiko perforasi pada lambung (Narum, 2014).

Pasien SLE kerap mendapatkan infeksi sekunder. Bahkan mayoritas kematian pada pasien SLE disebabkan oleh infeksi sekunder yang serius. Limfopenia terjadi pada 60% pasien SLE dan hal ini dilaporkan sebagai predisposisi terjadinya infeksi sekunder (Londhey, 2017). Pneumonia termasuk salah satu infeksi sekunder yang kerap terjadi pada pasien SLE (Noel, 2001).

Noel (2001) juga menyebutkan bahwa dari hasil penelitian dengan metode kohort dari tahun 1960 hingga 1997 di Paris, didapatkan sebanyak 28% pasien SLE mengalami pneumonia. Studi lain juga menyebutkan bahwa 15% dari pasien SLE pernah mengalami pneumonia setidaknya sekali episode (Kinder *et al.*, 2007).

Pada penelitian ini, berdasarkan Tabel 4 juga disebutkan bahwa 6 dari 23 pasien SLE mengalami pneumonia. Kejadian pneumonia pada pasien SLE dapat terjadi karena penggunaan

immunosupresan (Guevara, *et al.*, 2018). Dalam hal ini, obat immunosupresan yang digunakan yaitu kortikosteroid. Selama kortikosteroid masih digunakan sebagai terapi untuk mengontrol aktivitas dari penyakit SLE, sebagian besar pasien akan mengalami beberapa infeksi sekunder yang disebabkan oleh efek immunosupresan dari obat tersebut yang mengakibatkan melemahnya imunitas tubuh.

Berdasarkan analisa pada Gambar 1, persentase pasien SLE yang mengalami pneumonia pada pria maupun wanita tidak jauh berbeda, walaupun dalam teorinya dikatakan bahwa wanita memiliki risiko terkena infeksi lebih besar dibandingkan pria. Hal tersebut dikarenakan terdapat perbedaan dalam sistem imun pria dan wanita dimana pada sistem imun wanita terdapat ketidakseimbangan jumlah antara Th-1 dan Th-2 yang mengakibatkan wanita lebih rentan terkena infeksi (Garenne, 2015).

Pasien SLE juga memiliki risiko terkena sindroma metabolik (Zeng, *et al.*, 2010). Sindroma metabolik ditandai dengan resistensi insulin, hiperinsulinemia, hiperglikemia, dislipidemia, obesitas. Pasien dengan sindroma metabolik dipercaya memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena diabetes mellitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskular. Berdasarkan faktor yang berkaitan dengan mekanisme inflamasi pada pasien SLE dan penggunaan jangka panjang kortikosteroid, prevalensi pasien SLE dengan sindroma metabolik lebih tinggi daripada yang tidak mengalami sindroma metabolik (Parker, *et al.*, 2013).

Berdasarkan Tabel 4, kejadian hiperglikemia pada pasien SLE di RSUD Pasar Rebo sebanyak 3 dari 23. Hiperglikemia yang terjadi pada pasien SLE dapat disebabkan karena terjadinya resistensi insulin yang diakibatkan oleh penggunaan terapi kortikosteroid (Wilcox, 2005).

Resistensi insulin adalah keadaan dimana ketika insulin tidak dapat mengontrol penyerapan di organ target. Resistensi insulin memiliki hubungan yang erat antara obesitas, hiperglikemia, dan diabetes mellitus tipe 2. Pada jaringan adiposa, insulin gagal untuk menahan lipolisis dan menaikkan penyerapan glukosa; sedangkan pada hepar, insulin gagal dalam menghambat glukoneogenesis. Fungsi yang penting dari kortikosteroid yaitu membebaskan substrat energi (glukosa, asam amino, dan asam lemak), dan memastikan kesiapan mitokondria untuk dalam kondisi *fight or flight*. Kortikosteroid menyebabkan penurunan kadar protein dalam otot, lipolisis pada jaringan adiposa, dan glukoneogenesis pada hepar yang mengakibatkan konsentrasi glukosa pada sirkulasi meningkat. Hal inilah yang dapat menyebabkan hiperglikemia dan dislipidemia pada pasien SLE yang menggunakan terapi kortikosteroid (Eliza, 2015).

Dalam teorinya, wanita memiliki risiko yang lebih tinggi terkena hiperglikemia. Hal ini terjadi karena salah satu faktor yang paling berpengaruh dari hiperglikemia yaitu obesitas, dan obesitas paling sering ditemukan pada wanita. Risiko obesitas pada wanita lebih tinggi dikarenakan wanita memiliki risiko stress

psikososial yang lebih tinggi (Willer, 2016).

Berdasarkan analisa pada Gambar 1, dapat dilihat bahwa persentase hiperglikemia pada pria lebih tinggi dari wanita, hal tersebut berbeda dengan teori sebelumnya. Meskipun wanita memiliki risiko yang lebih tinggi, tetapi gaya hidup seseorang juga memiliki pengaruh yang besar terhadap risiko terkena hiperglikemia (ADA, 2017).

Berdasarkan artikel yang ditulis oleh Nazario (2010), menyatakan bahwa kortikosteroid adalah salah satu pengobatan yang penting dalam penatalaksanaan SLE. Jenis kortikosteroid yang paling sering digunakan yaitu prednison dan metilprednisolon. Tetapi, jika dilihat dari Anonim (1999), Delafuente, dkk (2008), dan Yuliasih (2007), kortikosteroid oral utama yang diberikan untuk mengendalikan aktivitas penyakit SLE adalah prednison. Pemberian prednison lebih dipilih karena lebih mudah untuk mengatur dosisnya (Isbagio *et al.*, 2006).

Berdasarkan Tabel 5 dapat dilihat bahwa 75% pasien SLE menggunakan metilprednisolon sebagai terapi oral kortikosteroid. Kemungkinan alasan penggunaan metilprednisolon lebih dipilih oleh dokter-dokter di RSUD Pasar Rebo karena efek rentensi cairan dari metilprednisolon lebih rendah dibandingkan prednison (Nancy, 2012).

## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian, dapat disimpulkan bahwa:

1. Pasien SLE yang didapatkan sebanyak 23 pasien, yang diantaranya 19 wanita dan 4 pria

yang termasuk yang berusia produktif.

2. Gambaran efek samping kortikosteroid pada pasien wanita didapatkan 12 diantaranya didagnosis gastritis, 5 pneumonia, 2 hiperglikemia, dan 3 lainnya tidak mengalami efek samping kortikosteroid
3. Dari 23 pasien, 19 diantaranya menggunakan terapi metilprednisolon dan 4 lainnya menggunakan prednison sebagai terapi oral kortikosteroid.

## DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017. *Diabetes Care*. 2017;40(suppl):s1.
- DiPiro J.T., Wells B.G., Schwinghammer T.L. and DiPiro C. V., 2015, *Pharmacotherapy Handbook*, Ninth Edition., McGraw-Hill Education Companies, Inggris.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI Lupus Erythematosus Sistemik. <http://www.depkes.go.id/resource/download/pusdatin/infodatin/Infodatin-Lupus-2017.pdf> diakses pada 10 November 2018 pukul 22.00 WIB.
- Judha, M., & Setiawan, D. I. 2015. *Apa dan Bagaimana Penyakit Lupus? (Sistemik Lupus Eritematosus)*. Yogyakarta: Gosyen Publisng.
- Heffner L.J., Schust D.J., 2008, *At a Glance, Sistem Reproduksi Edisi Kedua*, Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2017, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI

Lupus Erythematosus Sistemik.  
<http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/Infodatin-Lupus-2017.pdf> diakses pada 10 November 2018 pukul 22.00 WIB.

- Rahul Reddy Stephen Jae Kim. 2011. Critical appraisal of ophthalmic ketorolac in treatment of pain and inflammation following cataract surgery. Dovepress 5: 751-758
- G Garcí'a-Guevara, R Ri'os-Corzo, A Dí'az-Mora, M Lo'pez-Lo'pez, J Herna'ndez-Flores, H Fragoso-Loyo, JA'vila-Va'zquez, AL Pulido-Ramí'rez, E Carrillo-Maravilla, J Jabez-Ocampo<sup>2</sup>, J Sifuentes-Osornio<sup>1</sup>, L Llorente<sup>2</sup> and Y Atisha-Fregoso. 2018. Pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. *Epidemiology, microbiology and outcomes*. SageJournals 27(12):1953-1959.
- Garenne, M. 2015. *Demographic Evidence of Sex Differences in Vulnerability to Infectious Disease*. *J Infect Dis* 211(2): 331-332
- Wilcox, Gisela. 2005. Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev* 26(2): 19-39.
- Garawi, F., Devries, K., Thorogood, N., & Uauy, R. 2014. *Global differences between women and men in the prevalence of obesity: is there an association with gender inequality?* *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(10), 1101-1106. doi:10.1038/ejcn.2014.86