

Studi Literatur Dampak Kortikosteroid Pada Wanita Hamil Dan Pertumbuhan Janin

Reza Dino Mahardika^{1*}, Feni Oetari², Rusdi^{3*}, Rini Puspitaningrum⁴

^{1,2,3,4} Magister Pendidikan Biologi, Universitas Negeri Jakarta, Indonesia.

*Email corresponding author: rezadino12@gmail.id

Abstract

Synthetic corticosteroids have an important role in the medical world. Corticosteroids are used in the treatment of anti-inflammatory, skin diseases and autoimmunity. The use of corticosteroid drugs is limited to pregnant women. The use of corticosteroid drugs in this study was limited to pregnant women. The effect of corticosteroids that can increase blood pressure is at risk of causing preeclampsia in pregnant women. In addition, corticosteroids have the potential to interfere with the physiological processes of the placenta. However, corticosteroid drugs have a positive impact on the female fetus, such as increasing surfactant formation and lung development in the fetus.

Keywords: Corticosteroid; Effect; Fetus; Pregnant women

Abstrak

Kortikosteroid yang dibuat secara sintesis berperan penting dalam dunia medis. Kortikosteroid digunakan dalam pengobatan antiinflamasi, penyakit kulit dan autoimunitas. Penggunaan kortikosteroid pada penulisan ini dibatasi pada wanita hamil. Wanita hamil dan janin yang dikandung sangat rentan terhadap obat kortikosteroid. Efek kortikosteroid yang dapat meningkatkan tekanan darah beresiko menyebabkan preeklampsia pada wanita hamil. Selain itu kortikosteroid berpotensi mengganggu proses fisiologis plasenta. Meskipun demikian, obat kortikosteroid memiliki dampak positif terhadap wanita hamil, seperti meningkatkan pembentukan surfaktan dan perkembangan paru-paru pada janin.

Kata Kunci: Dampak; Janin; Kortikosteroid; Wanita Hamil

1. PENDAHULUAN

Kortikosteroid merupakan derivat hormon kortikosteroid yang dihasilkan oleh kelenjar adrenal. Kortikosteroid hormonal dapat digolongkan menjadi glukokortikoid dan mineralokortikoid. Golongan glukokortikoid alami contohnya kortisol dan kortison dan golongan glukokortikoid sintetik, misalnya prednisolon, triamsinolon, dan betametason. Golongan mineralokortikoid contohnya aldosterone (Johan, 2015). Kortikosteroid digunakan sangat luas dalam pengobatan berbagai penyakit salah satunya yaitu obat anti inflamasi yang banyak digunakan dalam penatalaksanaan asma. Obat ini diberikan baik yang bekerja secara topikal maupun secara sistemik (Damayanti & Pudyastuti, 2020).

Obat kortikosteroid salah satunya yaitu kortikosteroid inhalasi yang bermanfaat pada saat kehamilan untuk mencegah dan mengontrol serangan asma. Pada Ibu hamil penggunaan kortikosteroid inhalasi untuk dosis sedang dan rendah perlu dipertimbangkan keamanannya karena termasuk dalam kategori C. Serangan asma berat yang tidak dapat dikontrol dengan menggunakan pengobatan lain tidak ada respon maka dapat diberikan obat kortikosteroid oral dengan mengombinasikan obat pengontrol lain. Kortikosteroid oral dapat menghambat proses inflamasi karena merupakan reseptor glukokortikoid. Kortikosteroid memiliki efek samping yaitu sakit kepala, tekanan darah meningkat, hiperglikemia, akan tetapi apabila kortikosteroid oral ini tidak digunakan pada penderita asma akut tidak dapat dikontrol yang akan membahayakan janin (Damayanti & Pudyastuti, 2020).

Penggunaan kortikosteroid yang memiliki kontroversial yang memiliki efek samping yaitu gangguan pada pertumbuhan.

Penelitian yang dilakukan oleh Mahendra and Suryawan, (2007) obat kortikosteroid inhalasi dalam jangka panjang memiliki efek dapat menghambat pertumbuhan. Dosis kortikosteroid inhalasi yang diberikan dalam frekuensi yang besar dan lama memiliki pengaruh efek samping yang besar dalam menghambat pertumbuhan yang linier. Kortikosteroid inhalasi lain pada mekanisme yang berbeda menyebabkan osteopenia dan pengurangan massa tulang. Kortikosteroid juga memiliki efek langsung dan tidak langsung, pada efek langsung kortikosteroid menyebabkan formasi dan resorpsi tulang, adapun efek tidak langsung pada hiperparatiroid sekunder, absorpsi kalsium usus, reabsorpsi kalsium tubulus ginjal, hipofisis gonadal dan hipofisis adrenal. Proses pembentukan tulang secara keseluruhan akan menurun karena proses apoptosis osteoklas dan osteoblas dan proses osteoklastogenesis pada sumsum tulang pada ditekan oleh adanya kortikosteroid (Mahendra, et al., 2007).

Glukokortikoid merupakan golongan kortikosteroid yang berperan penting dalam jaringan janin. Pada perkembangan janin normal konsentrasi glukokortikoid yang beredar relatif rendah. Akan tetapi glukokortikoid merupakan faktor penghambat pertumbuhan janin atau intrauterin. Penghambatan pertumbuhan janin dapat membuat janin yang mengalami hambatan pertumbuhan selama intrauterin sehingga pertumbuhan tidak sesuai usia kehamilan dengan berat badan lahir dibawah persentil 10 (Dimiati, 2007). Adapun tujuan dari penulisan ini untuk mengetahui dampak obat kortikosteroid pada wanita hamil dan pertumbuhan janin dari berbagai literatur.

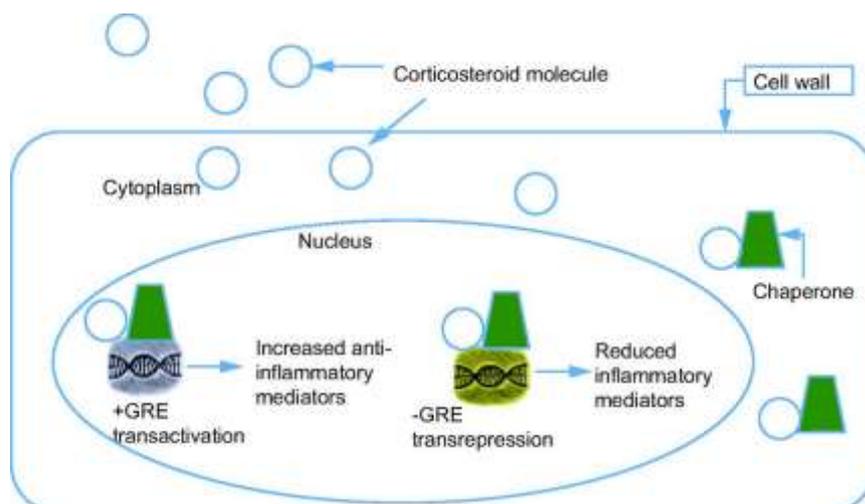
2. METODE

Penulisan ini mengenai dampak obat kortikosteroid pada pertumbuhan janin dengan menggunakan metode yaitu kajian pustaka atau studi pustaka. Berbagai literatur dan referensi yang berkaitan dengan penulisan ini dikumpulkan dan dianalisis secara deskriptif sehingga menjadi rangkaian artikel ilmiah.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Kortikosteroid adalah salah satu kelompok hormon steroid yang dibentuk oleh kelenjar adrenal di bagian korteks. Dua kelas utama kortikosteroid, glukokortikoid dan mineralokortikoid, terlibat dalam berbagai proses fisiologis, termasuk response stress, respons imun, dan regulasi peradangan, metabolisme karbohidrat, katabolisme protein, kadar elektrolit darah, dan perilaku (Nussey & Whitehead, 2001). Keterlibatan kortikosteroid dalam bermacam proses fisiologis dimanfaatkan dalam dunia medis untuk pengobatan. Sehingga mendorong produksi kortikosteroid secara sintesis.

Kortikosteroid sintetis sudah lama digunakan untuk mengobati berbagai penyakit. Kortikosteroid sebagai obat dapat dilakukan secara topikal dan sistemik. Obat yang mengandung kortikosteroid yang bekerja secara topikal memiliki efek terhadap beberapa penyakit. Seperti pada penyakit kulit (2015). Kortikosteroid memodifikasi fungsi sel epidermis dan dermal serta leukosit yang berpartisipasi dalam penyakit kulit proliferasi dan inflamasi. Setelah melewati membran sel, kortikosteroid bereaksi dengan protein reseptor di sitoplasma untuk membentuk kompleks reseptor steroid. Kompleks ini bergerak ke dalam nukleus, di mana ia mengikat DNA. Proses pengikatan kemudian mengubah transkripsi messenger RNA (mRNA). Sehingga dapat merangsang atau menghambat sintesis protein tertentu. Gambarannya seperti pada Gambar 1.



Gambar 1. Mekanisme kerja kortikosteroid sebagai antiinflamasi (Williams, 2018)

Kortikosteroid diketahui merangsang produksi glikoprotein yang disebut lipocortin. Lipocortin yang terbentuk menghambat aktivitas fosfolipase A2, yang melepaskan asam arakidonat, prekursor prostanoid dan leukotrien, dari fosfolipid. Sebaliknya, kortikosteroid menghambat mRNA yang bertanggung jawab untuk

pembentukan interleukin-1. Tindakan kortikosteroid ini pada metabolisme asam arakidonat dan pembentukan interleukin-1 menghasilkan efek antiinflamasi, immunosupresif, dan antimitogenik (Kragballe, 1989). Pada Tabel 1 berikut merupakan efek kortikosteroid pada beberapa penyakit kulit (Johan, 2015).

Tabel 1. Kelainan kulit yang merespon kortikosteroid secara topikal

Kelompok	Dermatosis Responsif Kortikosteroid
Pigmentary	Vitiligo
Papulosquamous	Lichen planus, Psoriasis
Dermatitis	Lichen simplex chronicus, pompholyx, Atopic dermatitis, prurigo, seborrhoeic dermatitis, cumulative insult dermatitis, nummular eczema, allergic contact dermatitis
Auto-immune	Morphoea, dermatomyositis, Lupus erythematosus
Vesiculo-bullous	Pemphigus foliaceus, bullous pemphigoid, cicatricial pemphigoid
Lainnya	Eruption of pregnancy, insect bite reactions, , pyoderma gangrenosum, lichen sclerosis et atrophicus, keloid early stage of cutaneous T-cell lymphoma, polymorphic, alopecia areata,

3.1. Mekanisme Kerja Glukokortikoid dan Mineralokortikoid

Glukokortikoid yang merupakan salah satu jenis kortikosteroid bekerja di dalam tubuh dengan cara merangsang proses glikoneogenesis dan penghematan glukosa di dalam tubuh (Gupta & Bhatia, 2008). Peningkatan glukosa di dalam darah karena proses glikoneogenesis meningkatkan tekanan darah, selain itu

glukokortikoid merangsang vaskular untuk aktif terhadap norepinefrin dan angiotensin-II (Gupta & Bhatia, 2008) sehingga pembuluh darah menyempit. Peningkatan tekanan darah tersebut dapat menyebabkan pre-eklamsia, khususnya pada wanita hamil (Rusdi, et al., 2012).

Glukokortikoid juga berperan sebagai anti-vitamin D. Sehingga pengendapan kalsium pada tulang menurun dan meningkatkan kadar kalsium urin yang

dihasilkan ginjal (Gupta & Bhatia, 2008). Selain penurunan pengendapan kalsium tulang karena sifat anti-vitamin D, protein pada tulang juga dikatabolisme pada proses glukoneogenesis. Hal tersebut membuat pertumbuhan tulang terhambat.

Berbeda dengan glukokortikoid, mineralokortikoid berperan dalam penyerapan kembali ion natrium, hydrogen dan potassium pada nefron ginjal sehingga keseimbangan elektrolit terjaga (Putri & Wisan, 2020). Peningkatan natrium berlebihan di dalam darah cairan ekstraseluler meningkat sehingga terjadi alkalosis dan hipokalemia. Tetapi, bila kekurangan mineralokortikoid membuat pengeluaran natrium di ginjal meningkat.

Sehingga kadar natrium di dalam darah menurun dan dapat menimbulkan hipoatremia, asidosis dan hiperkalemia (Putri & Wisan, 2020).

Jika secara umum kortikosteroid dibedakan menjadi glukokortikoid dan mineralokortikoid. Pengelompokan kelas kortikosteroid dapat didasarkan pada struktur molekul penyusun obat tersebut. Kortikosteroid dibagi menjadi empat kelas, yaitu: Grup A yang terdiri dari tipe Hydrocortisone; Grup B terdiri dari tipe Triamcinolone Acetonide; Grup C terdiri dari tipe Betamethasone; dan Grup D terdiri dari tipe Betamethasone dipropionate dan Methylprednisolone aceponate. Berikut contoh jenis kortikostreoid tiap kelas pada Tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi Kortikosteroid

Grup A (Hydrocortisone Types)	Grup B (Triamcinolone Acetonide type)	Grup C (Betamethasone type)	Grup D	
			D1 (Betamethasone dipropionate type)	D2 (Methylprednisol one aceponate type)
Hydrocortisone	Triamcinolone	Betamethasone	Beclomethasone	Methylprednisol
Methylprednisolone	diacetate	Desoximetasone	dipropionate	one aceponate
Tixocortol pivalate	Triamcinolone	Desoxymethasone	Betamethasone-	Hydrocortisone-
Prednisolone	acetoneide	Fluprednidene	17-valerate	17- buteprate
Prednisolone	Triamcinolone	acetate	Clobetasone	Hydrocortisone-
acetate	acetoneide	Halomethasone	butyrate	17-aceponate
Prednisolone	Fluocinolone	Fluocortolone	Clobetasol	Hydrocortisone-
caproate	acetoneide		propionate	17- butyrate
Prednisone			Diflorasone	Prednicarbate
Fludrocortisone			diacetate	
acetate				

3.2. Hubungan kortikosteroid dengan plasenta

Kortisol, glukokortikoid alami pada manusia, sangat penting untuk embriogenesis. Namun, pada sebagian besar spesies, kadar glukokortikoid ibu jauh lebih tinggi daripada pada janin yang sedang berkembang (Fowden, et al., 2008). Pengeluaran glukokortikoid alami dan sintetis diatur terutama oleh 11 β -hidroksisteroid dehidrogenase tipe 2 (11 β HSD2). Enzim ini diekspresikan dalam jaringan selektif aldosteron dan

plasenta dan dikodekan oleh gen HSD11B2. 11 β HSD2 mengubah glukokortikoid aktif seperti kortisol dan prednisolon menjadi metabolit tidak aktifnya: kortison dan prednison (Singh, et al., 2012). Sekitar 90% kortisol diubah menjadi kortison. Namun, 11 β HSD2 kurang efisien dalam metabolisme kortikosteroid sintetis, mengakibatkan paparan janin yang lebih besar terhadap kortikosteroid aktif (Singh, et al., 2012). Namun, tetap ada konversi signifikan kortikosteroid sintetis short-acting menjadi metabolit tidak aktif. Studi klinis telah melaporkan 8 sampai 10 kali

lipat konsentrasi prednisolon janin yang lebih rendah dibandingkan prednisolon ibu setelah pemberian intravena ibu (Heimel, et al., 2005). Tingkat glukokortikoid janin endogen dipertahankan pada tingkat yang jauh lebih rendah daripada tingkat ibu; dengan demikian, bahkan transfer kecil kortikosteroid sintetik melintasi plasenta dapat memiliki efek perkembangan yang merugikan. Penting untuk mengevaluasi potensi hasil kehamilan atau kelahiran yang merugikan selama masa kritis ini dalam perkembangan manusia.

3.3. Hubungan kortikosteroid pada hasil kehamilan dan melahirkan

Kekhawatiran tentang keamanan kortikosteroid pada kehamilan muncul pada tahun 1950-an menyusul laporan celah mulut pada keturunan tikus hamil yang diobati dengan kortikosteroid. Hubungan antara kortikosteroid dan celah mulut juga diamati dalam studi epidemiologi, meskipun perkiraan sangat bervariasi dan hasilnya telah telah tidak konsisten (Skuladottir, et al., 2014).

Mekanisme kerja kortikosteroid dapat meningkatkan tekanan darah (hipertensi). Hipertensi menjadi salah satu faktor yang dapat meningkatkan angka kematian pada kelainan kardiovaskular dan juga gagal ginjal stadium terakhir (Sutters, 2017).

Kortikosteroid secara sistemik meningkatkan risiko pre-eklampsia (Chakravarty, et al., 2005). Kortikosteroid (prednisone) pada dosis tinggi dapat menyebabkan retensi natrium dan tekanan darah tinggi. Penelitian dari Palmsten (Palmsten, et al., 2013) menunjukkan bahwa wanita yang baru pertama menggunakan kortikosteroid selama kehamilan mengalami peningkatan risiko pre-eklampsia relatif terhadap mereka yang menggunakan kortikosteroid di tahun lalu sebelum hamil. Faktor-faktor yang terkait

dengan karakteristik penyakit bawaan seperti autoimun pada awal antara pertama kali pengguna dan pengguna sebelumnya diduga tingkat keparahan penyakit dapat membiaskan perkiraan pengguna pertama kali.

Walau demikian, peran kortikosteroid pada wanita hamil memiliki dampak positif. Pemberian kortikosteroid pada wanita hamil secara antenatal dapat menurunkan kemungkinan persentase kematian bayi berkisar 31% dan RDS (*respiratory distress syndrome*). Kortikosteroid yang diberikan pada wanita hamil ketika perkembangan paru-paru janin belum matang memiliki dampak meningkatnya pembentukan fosfolipid surfaktan di dalam sel pneusit II sehingga tingkat maturasi pada paru-paru lebih baik (Ayu & Dewi, 2017).

Cara kerja kortikosteroid yaitu berinduksi dengan enzim-enzim lipogenik pada proses pembentukan fosfolipid surfaktan dan mencegah penggabungan fosfatidilkolin sehingga tidak terjadi saturasi. Kortikosteroid mendorong pembentukan antioksidan dan juga protein surfaktan. Kortikosteroid secara fisiologi meningkatkan kinerja, meningkatkan kapasitas maksimal paru-paru, dan juga meningkatkan respon paru-paru ketika diberi terapi surfaktan setelah melahirkan (Ayu & Dewi, 2017).

4. KESIMPULAN

Kortikosteroid sintesis memberikan dampak besar terhadap penurunan efek inflamasi, penyakit kulit, dan alergi. Penggunaan kortikosteroid dibatasi pada wanita hamil. Kortikosteroid diduga dapat mengganggu perkembangan janin dan kesehatan wanita hamil tersebut. Kortikosteroid meningkatkan tekanan darah dan berpengaruh terhadap preeklampsia, membahayakan wanita hamil dan janin.

Pemberian kortikosteroid pada wanita hamil juga memiliki dampak positif dengan menurunkan potensi RDS (*respiratory distress syndrome*) pada janin. Kortikosteroid juga meningkatkan perkembangan paru-paru dan pembentukan surfaktan.

REFERENSI

- Ayu, R. & Dewi, R., 2017. Peran kortikosteroid dalam pematangan paru intrauterin. *Majrity*, 6(3), pp. 142-147.
- Chakravarty, E. F. et al., 2005. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *ELSEVIER*, 192(6), pp. 1897-1904.
- Damayanti, T. & Pudyastuti, S., 2020. Asma Pada Kehamilan: Mekanisme dan Implikasi Klinis. *Jurnal Respirologi Indonesia*, 40(4), pp. 251-261.
- Dimiati, H., 2007. Pertumbuhan Janin Terhambat Sebagai Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskular. *Jurnal Kardiologi Indonesia*, 28(1).
- Djuanda, A., Effendi, E., Bramono, K. & Indriatmi, W., 2015. *Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Edisi ke-7*. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Fowden, A. L., Forhead, A. J., Coan, P. M. & Burton, G. J., 2008. The placenta and intrauterine programming. *Wiley*, 20(4).
- Gupta, P. & Bhatia, V., 2008. Corticosteroid physiology and principles of therapy. *The Indian Journal of Pediatrics*, 75(10).
- Heimel, P. J. v. R. et al., 2005. Corticosteroids, pregnancy, and HELLP syndrome: a review. *Gynecol Surv*, 60(1), pp. 57-70.
- Johan, R., 2015. Penggunaan Kortikosteroid Topikal yang Tepat. *CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT*, 42(2), pp. 308-312.
- Kragballe, K., 1989. Topical corticosteroids: mechanisms of action. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*.
- Mahendra, I. B., Soetjningsih & Suryawan, B., 2007. Pengaruh Kortikosteroid Inhalasi terhadap Pertumbuhan. *Sari Pediatri*, 9(3), pp. 196-200.
- Nussey, S. & Whitehead, S., 2001. *Endocrinology: An Integrated Approach*. s.l.:Oxford: BIOS Scientific Publishers.
- Palmsten, K. et al., 2013. Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs During Pregnancy and Risk of Preeclampsia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(11), pp. 1730-1738.
- Putri, J. G. & Wisan, A. B., 2020. Efek Samping Terapi Kortikosteroid Sistemik Jangka Panjang pada Pasien Lupus Erimatosus Sistemik dan Tatalaksana Dermatologi. *Cermin Dunia Kedokteran*, 47(2).
- Rietschel, R. L., Fowler, J. F. & Fisher, A. A., 2007. *Fisher's contact dermatitis*. s.l.:BC Decker, Hamilton.
- Singh, R. R., Cuffe, J. S. M. & Moritz, K. M., 2012. Short- and long-term effects of exposure to natural and synthetic glucocorticoids during development. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 39(11).
- Skuladottir, H. et al., 2014. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 100(6), pp. 499-506.
- Sutters, M., 2017. *Systemic Hypertension*. New York:McGraw Hill: Current Medical Diagnosis and Treatment.
- Williams, D. M., 2018. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir Care*, 63(3), pp. 655-670.