

STEROID PADA COVID-19

Fariz Nurwidya¹, Itsna Arifatuz Zulfiyah²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia –
RSUP Persahabatan

²Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga –
RSUD Dr. Soetomo
Email: fariz.nurwidya@ui.ac.id

Abstrak

Pada pasien Corona virus infection disease (COVID)-19 dengan gejala berat ditemukan kadar sitokin proinflamasi yang tinggi dibandingkan dengan pasien bergejala ringan hingga sedang. Agen imunomodulator utama yang telah diketahui memiliki berbagai manfaat sekaligus efek samping adalah kortikosteroid. Tujuan artikel tinjauan pustaka ini adalah untuk mengelaborasi penggunaan kortikosteroid pada pasien COVID-19. Metode penulisan ini adalah deskripsi naratif berdasarkan panduan Organisasi Kesehatan Dunia, Perhimpunan Dokter Paru Indonesia dan berbagai penelitian uji klinis pada pasien COVID-19. Hasil penelusuran bukti ilmiah menunjukkan bahwa kortikosteroid telah diindikasikan untuk berbagai macam penyakit, yang secara umum dapat dibagi menjadi penyakit infeksi dan inflamasi, penyakit alergi dan autoimun. Kortikosteroid bekerja dengan mekanisme yang kompleks, yang terdiri dari mekanisme genomik dan nongenomik. Pada COVID-19, kortikosteroid digunakan secara sistemik dan dapat diberikan melalui rute oral atau injeksi. Berdasarkan berbagai bukti ilmiah dari uji pra-klinis dan uji klinis yang meneliti aspek indikasi, mekanisme kerja, efek samping, interaksi obat, dan penggunaan pada kelompok khusus, disimpulkan bahwa steroid efektif dan aman digunakan pada pasien COVID-19 membutuhkan suplementasi oksigen pada perawatan di rumah sakit.

Kata kunci: steroid, inflamasi, COVID-19, indikasi

STEROID IN COVID-19

Abstract

In patients with severe coronavirus infection disease (COVID-19), there is an increased pro-inflammatory cytokine levels as compared to those with mild to moderate degree. The main immunomodulatory agent that have been known to provide efficacy as well as side effects are corticosteroids. The purpose of this literature review is to elaborate the use of corticosteroid in COVID-19 patients. The methods applied in the current review is a narrative description of existing guideline from World Health Organization, Indonesian Society of Respiriology and several clinical trials in patients with COVID-19. The results of this literature review suggest that corticosteroids are indicated in several diseases, that generally classified as infectious diseases, inflammatory diseases, allergic disorder and autoimmune diseases. Corticosteroids mechanism of actions are complex that includes genomic mechanism and non-genomic mechanism. In Covid-19, corticosteroids have been used systemically and can be given through oral route or injection. Based on the current scientific evidences from pre-clinical and clinical result that studies the aspects of indication, mechanisms of action, side effects, drug interactions and the application in special groups, it is concluded that corticosteroid is effective and safe for hospitalized COVID-19 patients who need supplementary oxygen.

Keywords: Steroid, inflammation, COVID-19, indications.

Pendahuluan

Respons imun tubuh merupakan determinan penting dalam infeksi SARS-CoV-2. Fase pertama dari COVID-19 ditandai oleh demam, batuk, dan jumlah virus yang tinggi. Fase berikutnya disebut dengan fase pulmonal. Fase pulmonal merupakan inflamasi paru yang persisten saat jumlah virus mulai menurun. Fase terakhir merupakan respons hiperinflamasi tidak terkontrol yang menyebabkan sindroma disfungsi multiorgan dengan risiko mortalitas yang tinggi.¹ Pada pasien terkonfirmasi tanpa gejala atau bergejala ringan, respons imunitas normal melalui antibodi penetralisir dapat mengeliminasi virus hingga tuntas dan menyebabkan respons inflamasi yang singkat.² Akan tetapi, respons imunitas pada pasien COVID-19 yang bergejala berat dan kritis seringkali tidak efektif dan berlebihan, yang menyebabkan kerusakan paru progresif dalam bentuk sindroma distress pernapasan akut dan disfungsi multiorgan.³

Setelah terbentuk ikatan antara protein SARS-CoV-2 dengan reseptor enzim pengkonversi angiotensin tipe 2 (ACE-2),

berbagai sitokin dan kemokin proinflamasi dihasilkan. Sitokin dan kemokin ini kemudian mengaktifkan berbagai sel imunitas lainnya, seperti monosit, makrofag, hingga limfosit T ke lokasi infeksi untuk memulai inflamasi yang lebih banyak.⁴ Berbagai penelitian menunjukkan tingginya kadar sitokin proinflamasi pada pasien COVID-19 dengan gejala berat dibandingkan dengan pasien bergejala ringan hingga sedang.⁵ Dengan mengetahui peran respons imun tubuh dalam patogenesis COVID-19, modulasi respons imun dipikirkan menjadi salah satu elemen terpenting dalam tata laksana COVID-19. Agen imunomodulator utama yang telah diketahui memiliki berbagai manfaat sekaligus efek samping adalah kortikosteroid.⁶ Selain kortikosteroid, beberapa terapi lain yang secara spesifik ditargetkan pada sitokin tertentu juga sedang dikembangkan.⁷

Metode

Tinjauan pustaka ini merupakan narasi deskriptif yang menghimpun berbagai bukti ilmiah hasil penelitian dan publikasi resmi

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.

Pembahasan

Indikasi pada berbagai penyakit

Kortikosteroid merupakan analog sintetis dari hormon steroid endogen tubuh yang diproduksi oleh korteks kelenjar adrenal, yang terdiri dari glukokortikoid dan mineralokortikoid. Setiap kortikosteroid memiliki derajat efek glukokortikoid dan mineralokortikoid yang berbeda. Glukokortikoid utamanya berperan dalam metabolisme dan memiliki efek immunosupresi, antiinflamasi, dan vasokonstriksi. Mineralokortikoid berperan dalam regulasi elektrolit dan keseimbangan cairan tubuh melalui efek transpor ion pada sel epitel tubulus renal.⁸ Akan tetapi pada praktiknya, kortikosteroid umumnya digunakan untuk merujuk obat yang memiliki efek glukokortikoid. Glukokortikoid memegang peran penting terhadap hampir seluruh metabolisme dalam tubuh. Oleh sebab itu, kortikosteroid merupakan salah satu kelas obat yang paling banyak diresepkan secara global. Kortikosteroid telah diindikasikan untuk berbagai macam penyakit, yang secara umum dapat dibagi menjadi penyakit infeksi dan inflamasi, penyakit alergi dan autoimun, syok, hiperkalsemia, promosi ekskresi air, hipoglikemia patologis, supresi sekresi adrenokortikal yang berlebih, pencegahan penolakan donor organ, penyakit neurologis, penyakit kulit, dan terapi pengganti hormon.^{8,9}

Pada dua infeksi *coronavirus* pandemi sebelumnya, MERS dan SARS, kortikosteroid dihubungkan dengan perlambatan eliminasi virus.^{10,11} Pada pneumonia berat yang disebabkan oleh virus influenza, terapi kortikosteroid dilaporkan menyebabkan keluaran klinis yang lebih buruk, meliputi infeksi bakteri sekunder dan kematian.¹² Penggunaan kortikosteroid pada pasien dengan penyakit kritis dengan sindroma distres pernapasan akut dilaporkan memiliki hasil yang tidak konsisten. Tujuh uji

klinis terkontrol yang dirandomisasi melaporkan bahwa terapi kortikosteroid dapat menurunkan mortalitas pasien dan durasi penggunaan ventilasi mekanis dibandingkan dengan plasebo.¹³ Hasil penelitian ini, bersama dengan pengetahuan mengenai peran respon imun tubuh terhadap beratnya gejala COVID-19 membuat kortikosteroid menjadi salah satu terapi COVID-19 yang dikembangkan.

Indikasi pada COVID-19

Pada tanggal 2 September 2020, *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan penggunaan kortikosteroid sistemik untuk pasien COVID-19 dengan gejala berat dan kritis.¹⁴ Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa pemberian kortikosteroid sistemik dosis tinggi dapat menurunkan mortalitas pasien COVID-19 yang bergejala berat dan kritis.¹⁵⁻¹⁷ Akan tetapi, berbeda dengan dosis tinggi, kortikosteroid dosis rendah dilaporkan tidak memiliki efek yang signifikan dalam eliminasi virus SARS-CoV-1.⁶

Selain itu, WHO juga merekomendasikan untuk tidak menggunakan kortikosteroid sistemik untuk pasien COVID-19 dengan gejala ringan dan sedang.¹⁴ Berbeda dengan rekomendasi sebelumnya, rekomendasi kedua dari WHO ini didasarkan hanya dari sebuah RCT di Inggris yang melaporkan bahwa mortalitas 28 hari pemberian kortikosteroid tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol.¹⁶ Hal ini didukung oleh tinjauan sistematis yang dilakukan oleh Shuto et al.¹⁸ yang menyimpulkan bahwa penggunaan kortikosteroid pada pasien COVID-19 bergejala sedang dapat menyebabkan lebih banyak pasien berprogres menjadi gejala berat sekaligus durasi demam, perawatan di rumah sakit, dan waktu eliminasi virus yang lebih lama.¹⁸

Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja kortikosteroid pada COVID-19 masih belum banyak diketahui. Akan tetapi, secara umum, kortikosteroid

bekerja dengan mekanisme yang kompleks, yang terdiri dari mekanisme genomik (*genomic*) dan nongenomik (*nongenomic*). Mekanisme genomik merupakan mekanisme yang dimediasi oleh reseptor glukokortikoid, yang menyebabkan efek antiinflamasi dan immunosupresi paling banyak. Reseptor glukokortikoid ini terletak di dalam sitoplasma sel. Setelah berikatan dengan kortikosteroid, ikatan ligan-reseptor ini akan bertranslokasi ke nukleus dan menghambat ekspresi dan translasi gen untuk leukosit dan beberapa sel struktural. Hal ini menyebabkan berkurangnya sitokin dan kemokin proinflamasi, sekaligus enzim lain yang berkaitan dengan respons inflamasi. Mekanisme nongenomik terjadi lebih cepat dan dimediasi melalui interaksi antara reseptor glukokortikoid intrasel dengan reseptor glukokortikoid yang terikat membran. Dalam waktu beberapa detik hingga menit reseptor diaktivasi, efek kaskade dimulai, yang meliputi inhibisi fosfolipase A2. Fosfolipase A2 merupakan enzim yang berperan penting dalam produksi sitokin proinflamasi. Pada dosis yang lebih tinggi, kortikosteroid juga dapat menghambat produksi limfosit sel B dan sel T.^{8,9}

Farmakokinetik

Kortikosteroid dapat diberikan dalam bentuk parenteral, oral, inhalasi, topikal, injeksi, atau rektal, bergantung pada penyakit.⁸ Pada COVID-19, kortikosteroid digunakan secara sistemik dan dapat diberikan melalui rute oral atau injeksi.¹³ Waktu paruh, durasi aksi, dan frekuensi administrasi kortikosteroid berbeda bergantung pada jenisnya. Kortikosteroid kerja panjang, misalnya deksametason, memiliki waktu paruh 36-72 jam sehingga dapat diadministrasikan sekali dalam sehari. Kortikosteroid kerja sedang, misalnya prednison dan metilprednisolon, memiliki waktu paruh antara 12-36 jam sehingga dapat diadministrasikan sebanyak satu hingga dua kali sehari. Terakhir, kortikosteroid jangka pendek, misalnya hidrokortison, memiliki waktu paruh 8-12 jam dan dapat

diadministrasikan dalam dosis yang terbagi menjadi dua hingga empat kali sehari.¹³

Dosis pada COVID-19

Berdasarkan pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3, kortikosteroid diberikan pada pasien COVID-19 dengan gejala berat dan kritis berupa deksametason 6 mg setiap 24 jam selama 10 hari.¹⁹ Deksametason merupakan kortikosteroid dengan efek glukokortikoid yang paling kuat.⁸ Apabila tidak tersedia, prednison, metilprednisolon, dan hidrokortison dapat digunakan sebagai alternatif deksametason. Dosis dari setiap jenis kortikosteroid yang direkomendasikan oleh *National Institute of Health* (NIH) pada tahun 2019 dapat dilihat pada Tabel 1. Hidrokortison umumnya diberikan pada pasien COVID-19 dengan syok. Tidak seperti kortikosteroid yang sebelumnya diteliti pada pasien dengan sindroma distres pernapasan akut, deksametason memiliki aktivitas mineralokortikoid yang rendah sehingga hanya menyebabkan efek yang minimal terhadap keseimbangan natrium dan volume cairan tubuh.¹³

Tabel 1. Dosis harian berbagai kortikosteroid¹³

Kortikosteroid	Dosis
Deksametason	6 mg/24 jam
Prednison	40 mg/12-24 jam
Metilprednisolon	32 mg/12-24 jam
Hidrokortison	160 mg/6-12 jam

Efek Samping

Kortikosteroid bekerja pada hampir seluruh sistem organ dalam tubuh sehingga dapat menyebabkan efek samping yang banyak. Efek samping yang muncul dapat berkaitan dengan dosis dan durasi kumulatif penggunaan. Efek samping yang paling banyak dilaporkan adalah osteoporosis, fraktur, supresi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal, sindroma Cushing, diabetes dan hiperglikemia, miopati, glaukoma dan katarak, gangguan psikiatri, immunosupresi dan infeksi sekunder, penyakit kardiovaskular,

serta efek samping gastrointestinal dan dermatologi. Secara umum, kortikosteroid sintetis, seperti deksametason, betametason, prednison, dan metilprednison, cenderung menyebabkan efek Cushing dan aksis hipotalamus-pituitari-adrenal yang lebih banyak.⁸ Efek samping ini umumnya muncul akibat penggunaan kortikosteroid dalam jangka waktu yang lama. Efek samping akibat penggunaan steroid jangka pendek adalah hiperglikemia, gangguan tekanan darah, edema, perdarahan gastrointestinal, gangguan psikiatri, gangguan penyembuhan luka, peningkatan risiko infeksi, dan gangguan elektrolit yang terdiri dari hipokalemia dan hiperkalemia.⁹ Dalam suatu studi, penggunaan jangka pendek kortikosteroid didefinisikan sebagai 30 hari atau kurang, dan didapatkan peningkatan rasio tingkat kejadian sepsis (5.30), tromboembolisme vena (3.33) dan fraktur (1.87) yang bisa reda kembali dalam 31-90 hari.²⁰

Pemberian kortikosteroid pada COVID-19 hanya diberikan selama 10 hari dan efek samping yang ditemukan pada pasien tidak banyak dilaporkan. Beberapa penelitian menyebutkan hiperglikemia, infeksi sekunder, efek psikiatri, dan nekrosis avaskular sebagai efek samping yang ditemukan pada pasien COVID-19. Akan tetapi, pada pemberian dalam dosis rendah, efek samping ini tidak ditemui.^{6,13}

Interaksi Obat

Kortikosteroid merupakan penginduksi sitokrom P450 (CYP) 3A4 sedang. Oleh karena itu, penggunaan kortikosteroid dapat mengurangi konsentrasi dan efikasi berbagai macam obat yang juga merupakan substrat CYP3A4. Klinis harus memerhatikan regimen pengobatan pasien untuk menilai kemungkinan interaksi antar obat yang diberikan pada pasien.^{6,13} Interaksi pemberian kortikosteroid sistemik dengan obat lain dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Interaksi kortikosteroid dengan obat lainnya⁹

Obat	Interaksi	Kategori
Inhibitor ACE	Antagonis aksi hipotensi dari inhibitor ACE	Moderat
Amfoterisin B	Peningkatan risiko hipokalemia	Moderat
Agen antidiabetes	Antagonis efek penurunan glukosa darah; hiperglikemia	Minor
Antihipertensi	Antagonis efek hipotensi	Moderate
Karbamazepin	Peningkatan metabolisme kortikosteroid	Mayor
Kobikistat dan ritonavir	Peningkatan konsentrasi kortikosteroid	Mayor
Estrogen	Peningkatan konsentrasi kortikosteroid	Moderat
Jus anggur	Peningkatan konsentrasi kortikosteroid	Minor
Agonis β_2	Peningkatan risiko hipokalemia	Moderat
Ketokonazol dan itrakonazol	Peningkatan konsentrasi kortikosteroid	Moderat
OAINS, termasuk salisilat	Peningkatan risiko perdarahan gastrointestinal	Minor
Fenobarbital	Peningkatan metabolisme kortikosteroid	Mayor
Rifampisin	Peningkatan metabolisme kortikosteroid	Mayor
Vaksin	Penurunan efek vaksin	Moderat
Warfarin	Peningkatan atau penurunan efek warfarin	Moderat
Siklosporin	Peningkatan konsentrasi siklosporin	Mayor

Penggunaan pada Kelompok Khusus

Betametason dan deksametason telah diketahui dapat menembus plasenta dan digunakan untuk mengurangi komplikasi prematur pada wanita hamil yang berisiko mengalami kelahiran prematur. Dengan mengetahui keuntungan terapi deksametason jangka pendek untuk mengurangi mortalitas ibu dan risiko komplikasi neonatus, NIH merekomendasikan deksametason untuk diberikan pada perempuan hamil dengan COVID-19 yang menggunakan ventilasi mekanis atau membutuhkan suplementasi oksigen tanpa ventilasi mekanis.¹³

Keamanan dan efektivitas deksametason dan kortikosteroid lainnya pada pasien anak tidak banyak dievaluasi. Berbagai penelitian dan uji klinis juga mengeksklusikan sejumlah pasien pediatri. Deksametason mungkin bermanfaat bagi pasien pediatri dengan COVID-19 yang membutuhkan ventilasi mekanis. Penggunaan deksametason pada pasien yang membutuhkan suplementasi oksigen selain dari ventilasi mekanis harus dipertimbangkan dengan pendekatan masing-masing kasus. Penelitian tambahan dibutuhkan untuk mengevaluasi penggunaan kortikosteroid pada tatalaksana COVID-19 pada pasien pediatri, termasuk sindroma inflamasi multisistem pada anak (*multisystem inflammatory syndrome in children/MIS-C*).¹³

Kesimpulan

Perjalanan penyakit COVID-19 bisa terjadi hiperinflamasi dikarenakan badai sitokin. Diperlukan terapi farmakologi yang sesuai untuk bisa menekan inflamasi pada durasi waktu yang tepat. Steroid diindikasikan pada pasien COVID-19 derajat berat dengan durasi waktu terukur yang diharapkan bisa menurunkan derajat inflamasi pasien.

Daftar Pustaka

1. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529–39.
2. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Veen W, Brüggemann M, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75(7):1564–81.
3. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363–74.
4. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb Pathog*. 2021;150:104673.
5. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirer W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021;11(1):316–29.
6. Cano EJ, Fonseca Fuentes X, Corsini Campioli C, O'Horo JC, Abu Saleh O, Odeyemi Y, et al. Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes. *Chest*. 2021;159(3):1019–40.
7. Quirch M, Lee J, Rehman S. Hazards of the Cytokine Storm and Cytokine-Targeted Therapy in Patients With COVID-19: Review. *J Med Internet Res*. 2020;22(8):e20193.
8. Hodgins A, Sharman T. Corticosteroids. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [diunduh 17 Maret 2021]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/>
9. Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir Care*. 2018;63(6):655–70.
10. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757–67.
11. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. Low D, editor. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343.
12. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Mar 7 [diunduh 20 Maret 2021]. Tersedia dari: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010406.pub2>
13. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. National Institutes of Health; 2021 [diunduh 17 Maret 2021]. Tersedia dari: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
14. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19: Living guidance [Internet]. WHO; 2020 [diunduh 17 Maret 2021]. Tersedia dari: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020>

- Dexamethasone for Inpatients With COVID-19 in a National Cohort. *JAMA Netw Open*. 2023;6(4):e238516.
16. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704.
 17. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1307-1316.
 18. Shuto H, Komiya K, Yamasue M, Uchida S, Ogura T, Mukae H, et al. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2020;10(1):20935.
 19. Burhan E, Susanto AD, Isbaniah F, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, et al. Pedoman Tatalaksana COVID-19. 3rd ed. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2020.
 20. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG, Stein JD, Marks RM, Ayanian JZ, Nallamothu BK. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1415.