
Pengaruh Kortikosteroid Inhalasi terhadap Pertumbuhan

IB Mahendra, Soetjningsih, Bikin Suryawan

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RS Sanglah Denpasar

Pertumbuhan normal dipengaruhi oleh berbagai faktor termasuk faktor endokrin, lingkungan, nutrisi dan pengaruh genetik. Gangguan pada pola pertumbuhan merupakan indikator penting adanya gangguan medis yang serius. Gangguan pertumbuhan akibat penggunaan kortikosteroid inhalasi dalam waktu yang lama telah menjadi perdebatan para praktisi. Meskipun pengaruh kortikosteroid terhadap penghambatan pertumbuhan telah lama diketahui namun mekanismenya tidak sepenuhnya diketahui. Kortikosteroid inhalasi dalam menekan pertumbuhan tergantung besar dosis dan lamanya pengobatan serta frekuensi pemberiannya. (**Sari Pediatri** 2007; 9(3):196-200).

Kata kunci : kortikosteroid inhalasi, pertumbuhan anak, gangguan pertumbuhan.

Satu di antara efek samping yang masih kontroversial tentang penggunaan kortikosteroid inhalasi pada anak adalah gangguan pertumbuhan.¹ Beberapa studi telah dilakukan untuk mengetahui kegunaan dan risiko obat tersebut terutama dalam menghambat pertumbuhan anak pada penggunaan jangka panjang.^{2,3}

Besarnya pengaruh kortikosteroid inhalasi dalam menghambat pertumbuhan linier tergantung besarnya dosis dan lama serta frekuensi pemberiannya.⁴ Selama dekade terakhir kortikosteroid inhalasi telah digunakan

pada penanganan asma. Meskipun banyak data yang menunjukkan efikasinya, namun tingkat keamanannya masih sering dipertanyakan. Banyak dokter spesialis anak masih mengkhawatirkan efek samping penggunaan kortikosteroid inhalasi jangka panjang terutama pada pertumbuhan. Hal ini mengakibatkan kortikosteroid inhalasi masih sedikit digunakan pada anak-anak di berbagai negara. Di Amerika hanya 9% dari kortikosteroid inhalasi yang diresepkan untuk anak-anak penderita asma yang berusia kurang dari 12 tahun.⁵ Di Indonesia belum terdapat data mengenai besarnya penggunaan kortikosteroid inhalasi di masyarakat.

Dalam tulisan ini dibahas bioavailabilitas, manifestasi sistemik steroid inhalasi, pengaruhnya terhadap metabolisme dan densitas tulang, serta pengaruhnya terhadap pertumbuhan janin, anak-anak, dan masa pubertas.

Alamat korespondensi

Dr. IB Mahendra, Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak, FK Unud/RS Sanglah Denpasar, Jalan P Nias, Denpasar. Tel. (0361)227911-227915 Pes. 128. Fax. (0361)244038

Sediaan kortikosteroid inhalasi

Pada umumnya kortikosteroid inhalasi dipergunakan untuk mencegah dan mengatasi penyakit asma. Kortikosteroid inhalasi yang paling sering digunakan adalah beklometason.⁶ Sediaan kortikosteroid yang sering kita kenal antara lain tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Sediaan kortikosteroid inhalasi

| <i>Nonproprietary name</i> | <i>Trade name</i> |
|-----------------------------|----------------------|
| Beclomethasone dipropionate | Beclovent, Vancercil |
| Budesonide | Pulmicort, Rhinocort |
| Flunisolide | Aerobid, Nasalide |
| Fluticasone | Flixotide |
| Mometason furoat | Elocon |
| Triamcinolone acetonide | Kenalog |

Dikutip dari Brand PLP. Eur Respir J 2001; 164: 521-35 dan Schimmer BP, Parker KL. The pharmacological basis of therapeutics. Edisi ke-10. New York: McGraw Hill, 2001. h. 1649-78.

Bioavailabilitas kortikosteroid inhalasi

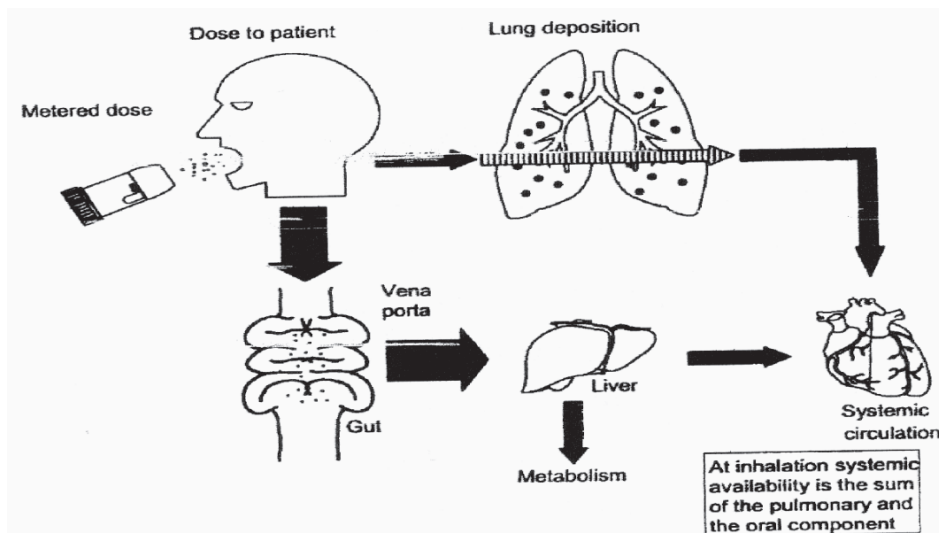
Bioavailabilitas merupakan ukuran kecepatan absorpsi obat dan jumlah obat tersebut yang diabsorpsi. Kortikosteroid inhalasi yang mencapai saluran pernapasan terminal akan mengalami absorpsi secara sempurna ke sirkulasi. Hal penting pada pemakaian kortikosteroid inhalasi adalah bioavailabilitas obat yang

ditelan. Faktor ini penting pada anak karena jumlah obat yang ditelan lebih besar daripada yang dihirup (Gambar 1).^{5,6}

Pada saat obat diabsorpsi akan terjadi efek secara sistemik yang tergantung dari jumlah obat yang diabsorpsi, potensi, dan farmakokinetik obat.^{5,7,8} Sehingga dalam memberikan kortikosteroid inhalasi sebaiknya dalam dosis di bawah dari dosis yang menimbulkan efek sistemik. Tidak banyak yang diketahui berapa lama efek sistemik akan muncul, oleh karena itu harus kumur-kumur setelah inhalasi, namun dikatakan efek akan lebih nyata pada awal pemberian.⁵

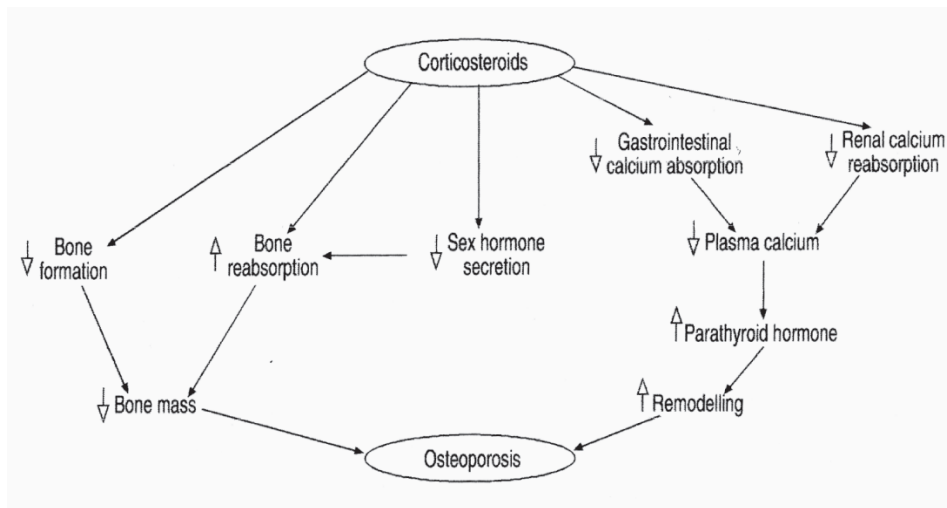
Pengaruh kortikosteroid inhalasi pada metabolisme tulang

Kortikosteroid inhalasi seperti juga kortikosteroid lainnya dapat menyebabkan pengurangan massa tulang dan osteopenia melalui beberapa mekanisme yang berbeda.^{5,9-11} Efek langsung yaitu pada formasi dan resorpsi tulang. Efek tidak langsung melalui kerja pada poros hipofisis-gonadal dan hipofisis-adrenal, absorpsi kalsium usus, reabsorpsi kalsium tubulus ginjal, dan hiperparatiroid sekunder (Gambar2).^{2,5,9} Kortikosteroid menekan proses osteoblastogenesis pada sumsum tulang dan memacu proses apoptosis osteoblas dan osteoklas yang akan menurunkan proses pembentukan tulang secara keseluruhan.¹²



Gambar 1. Availibilitas sistemik kortikosteroid inhalasi.

Dikutip dari Pedersen S Am J Respir Crit care Med 2001; 164: 521-35.



Gambar 2. Efek kortikosteroid pada metabolisme tulang.
Dikutip dari Allen DB.², Pedersen S⁵, Efthimiou J, Barnes PJ⁹.

Pengaruh kortikosteroid inhalasi pada densitas tulang

Peningkatan densitas mineral tulang berlangsung cepat selama 3 tahun pertama kehidupan, kemudian melambat selama masa anak-anak dan meningkat cepat lagi selama pubertas.¹³ Penurunan densitas tulang pada pasien asma yang diterapi dengan kortikosteroid inhalasi dosis tinggi selama 6 bulan telah ditunjukkan dalam penelitian retrospektif. Namun penelitian retrospektif lainnya menyatakan tidak terdapat perbedaan bermakna pada densitas tulang antara pasien asma yang mendapatkan dan tidak mendapatkan steroid inhalasi, walaupun dosis steroid inhalasi kumulatif berhubungan dengan reduksi yang kecil terhadap densitas tulang belakang lumbal.⁹

Pengaruh kortikosteroid inhalasi pada pertumbuhan

Telah diketahui bahwa pengobatan kortikosteroid jangka panjang baik kortikosteroid eksogen ataupun endogen, menyebabkan gangguan pertumbuhan linier secara bermakna pada anak. Kapasitas kortikosteroid inhalasi dalam menekan pertumbuhan tergantung besar dosis dan lamanya pengobatan serta frekuensi yang diberikan.^{1,4,14} Penekanan pertumbuhan terutama terjadi setelah 6 bulan pengobatan.¹² Meskipun pengaruh kortikosteroid terhadap penghambatan pertumbuhan telah lama diketahui namun meka-

nismenya tidak sepenuhnya diketahui.⁴

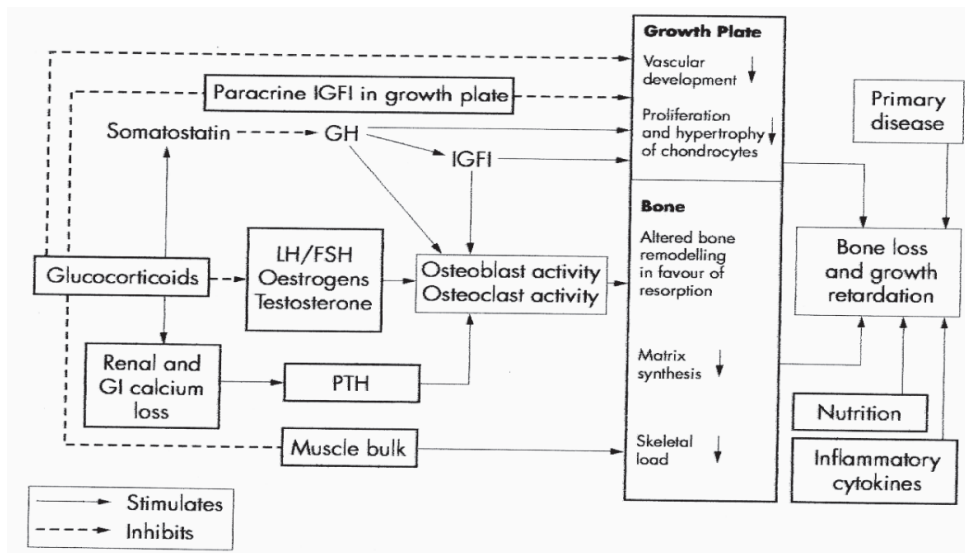
Diperkirakan kortikosteroid dapat menimbulkan gangguan pertumbuhan oleh karena efek langsung pada *growth plate* (GP).^{2,3} Kortikosteroid akan menurunkan proliferasi kondrosit secara reversibel dalam waktu yang cukup lama. Penelitian secara invitro menunjukkan bahwa terdapat aktivitas somatotropik lokal pada *growth hormone* (GH) dan *insulinlike growth factor-1* (IGF-1) dapat berpengaruh melalui beberapa mekanisme yang berbeda, termasuk adanya perubahan pada aktivitas GH *binding protein*, penurunan regulasi pada reseptor GH, dan penurunan produktivitas dan aktivitas IGF-1 (gambar 3).¹²

Pengaruh kortikosteroid inhalasi pada pertumbuhan janin

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengetahui penggunaan kortikosteroid inhalasi pada ibu hamil dan pengaruhnya terhadap pertumbuhan janin. Ternyata tidak terdapat hubungan yang bermakna antara penggunaan steroid inhalasi dengan angka kejadian bayi lahir dengan kecil masa kehamilan dan rata-rata berat badan lahir bayi.¹⁵

Pengaruh kortikosteroid inhalasi pada pertumbuhan masa anak-anak

Faktor primer penentu pertumbuhan pada masa anak-anak adalah GH, sehingga hambatan sekresi GH oleh



Gambar 3. Mekanisme glukokortikoid menghambat pertumbuhan.

Dikutip dari Mushtag T, Ahmed SF¹².

kortikosteroid akan mempengaruhi pertumbuhan pada anak-anak.¹⁶ Kortikosteroid inhalasi bersama dengan faktor lainnya dapat menyebabkan pemendekan tubuh sebesar 0,3 –1,8 cm per tahun pada anak-anak.¹²

Penelitian jangka panjang mengenai pemberian budesonid inhalasi pada anak dengan asma menunjukkan pengurangan pertumbuhan pada kelompok kortikosteroid inhalasi sekitar 1 cm, terutama pada tahun pertama pengobatan.^{17,18} Doull dkk,¹⁹ mendapatkan pertumbuhan anak yang diterapi kortikosteroid inhalasi reguler mengalami hambatan pertumbuhan setelah 6 minggu pengobatan, dan pada umumnya setelah 18 minggu pengobatan.

Pengaruh kortikosteroid inhalasi pada pertumbuhan masa pubertas

Pertumbuhan pada masa pubertas ditentukan oleh GH dan steroid seks, dikatakan berperan terhadap tinggi badan sampai 50%. Konsentrasi IGF-1 dan *insulin-like growth factors binding proteins-3* (IGFBP-3) meningkat selama masa pubertas.¹⁶

Tinkeman dkk (dikutip dari Allen),² menemukan pengurangan sampai 1,5 cm/tahun dalam masa pertumbuhan prapubertas anak yang diterapi dengan beklometason 400 ug/hari. Sharek dkk,²⁰ dalam studi meta-analisis tentang beklometason dan flutikason mendapatkan secara bermakna menghambat pertumbuhan linier. Skoner dkk (dikutip dari Allen),² dalam

studi tersamar ganda, randomisasi, paralel grup pada 100 anak-anak prapubertas yang diterapi dengan beklometason 168 ug 2 intranasal x sehari atau plasebo selama 1 tahun menunjukkan perbedaan bermakna pada tinggi badan dibandingkan plasebo. Perbedaan ini nyata pada 1 bulan awal pengobatan.²

Penutup

Kortikosteroid inhalasi dapat menyebabkan pengurangan massa tulang dan osteopenia melalui beberapa mekanisme yang berbeda. Kapasitas pemberian kortikosteroid inhalasi untuk menekan pertumbuhan tergantung besar dosis dan lamanya pengobatan serta frekuensi kortikosteroid inhalasi yang diberikan.

Daftar Pustaka

1. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroid on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:967-76.
2. Allen DB. Inhaled corticosteroid therapy for asthma in preschool children: growth issues. *Pediatrics* 2002; 109:373-80.
3. Reed CE. Comparison of aerosol beclomethasone and oral theophylline as primary treatment of chronic asthma: III Advers effects. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;

- 86:202.
4. Boersma B, Wit JM. Catch-up growth. *Endocrine Rev* 1997; 18:646-61.
 5. Pedersen S. Do inhaled corticosteroid inhibit growth in children. *Am J Respir Crit care Med* 2001; 164:521-35.
 6. Brand PLP. Inhaled corticosteroids reduce growth. Or do they. *Eur Respir J* 2001; 17:287-94.
 7. Kannisto S, Korppi M, Remes K, Voutilainen. Adrenal suppression evaluated by a low dose adrenocorticotropic test and growth in asthmatic children treated with inhaled steroids. *J Clin End Metab* 1999; 85:652-7.
 8. Carlsen KH, Gerritsen J. Inhaled steroid in children: adrenal suppression and growth impairment. *Eur Respir J* 2002; 19:985-8.
 9. Efthimiou J, Barnes PJ. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. *Eur Respir J* 1998; 11:1167-77.
 10. Reid IR. Glucocorticoid effects on bone. *J Clin End Met* 1998; 83:1860-1.
 11. Woodcock A. Effects of inhaled corticosteroids on bone density and metabolism. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:456-9.
 12. Mushtag T, Ahmed SF. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child* 2002; 87:93-6.
 13. Styne DM, Glaser NS. *Endocrinology*. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, penyunting. *Nelson essentials of pediatrics*. Edisi ke-4. Philadelphia: WB Saunders, 2002. h. 711-66.
 14. Avioli LV. Glucocorticoid effect on statural growth. *J Rheumatol* 1993; 32:27-30.
 15. Gardner J. Inhaled steroid therapy does not reduce fetal growth (diakses tgl 16 februari 2006). Diperoleh dari: URL: <http://www.aaaai.org/>.
 16. Clayton PE, Gill MS. Normal growth and its endocrine control. Dalam: Brook CG, Hindmarsh PC, penyunting. *Clinical pediatric endocrinology*. Edisi ke-4. London: Blackwell Science, 2001. h. 95-114.
 17. The childhood asthma management program research group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Eng J Med* 2000; 343:1054-63.
 18. Agertoft L, Pederson S. Effect of long long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Eng J Med* 2000; 343:1064-9.
 19. Doull JM, Campbell MJ, Holgate ST. Duration of growth suppressive effects of regular inhaled corticosteroids. *Arch Dis Child* 1998; 78:172-3.
 20. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroid on linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 106:1-8.