

REVIEW KORTIKOSTEROID INDUKSI SINDROM PSIKOTIK

CORTICOSTEROID INDUCED PSYCHOTIC SYNDROME: A REVIEW

Martanty Aditya

Info Artikel

Sejarah Artikel

Diterima 4 April 2016
Disetujui 18 Mei 2016
Dipublikasikan 16 Juni 2016

Kata Kunci:

Steroid psikotik,
kortikosteroid

Keywords:

*Steroid psychotic,
corticosteroid*

Abstrak

Latar belakang: Indikasi penggunaan kortikosteroid semakin meningkat, diikuti pula dengan efek samping yang semakin banyak. Salah satunya adalah steroid psikotik. **Tujuan:** Mereview potensi kortikosteroid dalam menginduksi terjadinya psikotik. **Metode:** Penelusuran menggunakan mesin pencari dengan melihat kesesuaian dan relevansi dari 5 laporan kasus, 7 *review*, 10 *systematic review* dan 3 *meta analysis* dengan sumber artikel, tahun penerbitan dan asal dari sumber artikel. **Hasil:** Efek psikotik kortikosteroid pada beberapa penelitian tidak dapat digeneralisasikan karena variasi jumlah dosis dan lama waktu pemberian sehingga tidak dapat memprediksi kejadian steroid induksi psikosis. Selain itu juga penggunaan steroid dihubungkan dengan data subyektif misalnya riwayat penyakit, usia dan jenis kelamin ataupun dari rute pemberian sediaan kortikosteroid. Penggunaan kortikosteroid jangka panjang pada kondisi tertentu juga dapat menurunkan angka mortalitas. Berdasarkan *review* artikel ini juga diketahui bahwa penggunaan kortikosteroid sebagai terapi tambahan pada flu dan pilek tidak dapat dibuktikan efektivitasnya. **Simpulan dan saran:** Belum didapatkan bukti yang cukup untuk mengidentifikasi efek samping kortikosteroid induksi psikotik sehingga diperlukan *systematic review* dengan mengurangi bias hasil *review*.

Abstract

Background: The increased use of Corticosteroid is followed by the increasing side effects. One is steroid psychotic. **Objectives:** Identify the potency of corticosteroid inducing psychotic syndrome. **Methods:** Discovery using search engine and look at the suitability and relevance among 5 case reports, 7 *review*, *systematic review* and 3 *meta-analysis* from article source, year of publication and the source those articles **Main Results:** Corticosteroids effect in several studies cannot be generalized due to variation of doses and duration of administration so that it cannot predict the incidence of steroid induced psychosis. In addition, the use of steroids is associated with subjective data such as history of the disease, age and gender or route of administration dosage of corticosteroids. Long-term corticosteroid use in certain circumstances also can reduce mortality. Based on this article, it is also known that the effectiveness of corticosteroids use as adjunctive therapy in the cold and flu cannot be proven. **Conclusion and Recommendation:** There has not been obtained sufficient evidence to identify the side effects of corticosteroid induced psychotic necessitating *systematic review* to reduce bias results of a *review*.

Korespondensi :

Staf Pengajar Program Studi Farmasi Universitas Ma Chung Malang. E-mail: martanty.aditya@machung.ac.id

PENDAHULUAN

Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan bahwa pemanfaatan pelayanan kesehatan tradisional (yankestrad) yang menggunakan ramuan termasuk di dalamnya jamu sekitar 49% dimana propinsi yang tertinggi yaitu Jawa Timur sekitar 65,2%¹. Namun yang terjadi pada racikan jamu ini, sering ditambahkan pula bahan kimia obat (BKO) ke dalam obat tradisional tersebut. Penelitian yang dilakukan di Bandung pada 40 sampel jamu yang berbeda di dapatkan bahwa 14 diantaranya mengandung senyawa kortikosteroid². Contoh bahan tambahan yang sering digunakan adalah senyawa analgesik non steroid anti inflamasi contohnya adalah natrium diklofenak dan piroksikam, ataupun steroid anti inflamasi misalnya prednisone dan deksametason. Penambahan dari senyawa tersebut diindikasikan untuk pegal linu, encok maupun rematik³. Selain itu beberapa contoh senyawa kortikosteroid lainnya adalah hidrokortison, kortison, betametason, metilprednisolon, dan triamsinolon⁴.

Kortikosteroid sudah banyak digunakan sejak tahun 1940an sebagai antiinflamasi dan gangguan autoimun. Selain itu kortikosteroid juga digunakan untuk terapi alergi dan gangguan pada pernafasan terutama untuk terapi asma^{5,6} atau penyakit obstruksi pulmonar kronik (COPD)⁴, gangguan pada kulit, saluran pencernaan, sebagai anti proliferasi⁷. Pemakaian yang digunakan secara luas ini, diikuti pula dengan efek samping yang banyak. Beberapa contoh efek samping yang dihubungkan karena pemakaian kortikosteroid misalnya dapat menyebabkan gangguan tulang seperti osteoporosis⁵ dan fraktur, supresi adrenal, hiperglikemia, penyakit kardiovaskular, dislipidemia, hipertensi, gangguan neuropsikiatri dan imunosupresi^{4,7,8}. Adapun

yang dimaksud dengan gangguan neuropsikiatri misalnya depresi, mania, agitasi, ketidakstabilan suasana hati, cemas, insomnia, katatonia, depersonalisasi, perasaan bahagia yang berlebihan atau *delirium*, demensia dan psikotik. Angka kejadian steroid induksi psikotik yaitu sekitar 2% pada orang dewasa⁹. Psikosis steroid adalah suatu sindrom dengan gejala seperti depresi, hipomania, iritabilitas, ansietas, insomnia, keresahan, kelelahan, gangguan memori dan penurunan konsentrasi serta fokus⁹. Tujuan dari artikel ini adalah melakukan *review* untuk melihat kemungkinan terjadinya kortikosteroid induksi psikotik.

METODE PENCARIAN DATA

Artikel Review yaitu melakukan pencarian data melalui *search engine* dengan kata kunci "*corticosteroid induced psychotic*" kemudian melihat pada sumber data COCHRANE. Setelah keluar berbagai artikel penelitian, maka pemilihan dilakukan berdasarkan kesesuaian dan relevansi antara tujuan dari artikel ini dengan sumber artikel, tahun penerbitan dan asal dari sumber artikel yang dijadikan sebagai acuan pustaka. Dari hasil pencarian didapatkan 5 laporan kasus, 7 *review*, 10 *systematic review* dan 3 *meta analysis* yang kemudian dibahas kedalam artikel *review* ini.

HASIL REVIEW

Pelepasan glukokortikoid endogen dapat memberikan respon stres secara fisik maupun fisiologi. Rilis dari senyawa glukokortikoid akan meningkatkan kadar *Corticotrophin-Releasing Hormone* (CRH) dan *Arginine Vasopressin* (AVP). Kedua hormon tersebut akan mengaktifkan sistem saraf simpatis dan *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) aksis. Selain itu pada bagian hipokampus dan amigdala yang mengatur

respon stres secara khusus, juga memiliki reseptor glukokortikoid. Translokasi kompleks reseptor steroid ke nukleus pada neuron dengan reseptor glukokortikoid akan mengubah transkripsi gen dan perubahan tersebut akan menghasilkan neurotransmitter termasuk dopamin^{8,10} dan serotonin serta neuropeptida yaitu somatostatin dan beta endorfin. Kadar serotonin yang meningkat pada celah sinapsis akan memengaruhi suasana hati pasien yang diterapi dengan agen kortikosteroid¹⁰.

Pemberian prednison dapat menurunkan kadar kortikotropin, norepinefrin dan menginduksi pelepasan glutamat serta menimbulkan akumulasi efek yang akan memicu toksisitas neuronal¹¹. Efek samping yang paling serius adalah terjadinya krisis adrenal karena adanya supresi fungsi HPA aksis pada penggunaan kortikosteroid dosis tinggi⁵. Kortikosteroid akan menekan fungsi

HPA aksis dan menurunkan produksi hormon kortikotropin dengan umpan balik yang sama yaitu menghambat produksi glukokortikoid endogen dan menyebabkan terjadinya supresi adrenal. Uji yang dilakukan untuk mengukur HPA aksis adalah kadar kortisol di pagi hari dan ekskresi urin bebas kortisol⁵. Respon HPA ini tidak terjadi pada pasien yang mendapat dosis kortikosteroid <10mg/hari dan pada penggunaan jangka panjang¹².

Hasil survey menunjukkan bahwa kejadian psikosis steroid yaitu 1,3%, 4,6% dan 18,4% secara berturut-turut pada dosis 40mg/hari, 40-80mg/hari dan 80mg/hari¹⁰. Kondisi ini juga dibuktikan pada *review* yang dilakukan oleh Manson dkk dimana terdapat hubungan antara dosis yang terakumulasi dengan kejadian yang tidak diharapkan⁴. Selain itu terdapat laporan kasus yang dihubungkan dengan steroid induksi psikotik seperti pada Tabel 1.

Tabel 1. Laporan kasus steroid induksi psikotik

Usia (tahun)	Jenis kelamin	Diagnosis	Dosis Steroid	Gejala klinis
12	Laki-laki	Sindrom nefrotik	Prednison 2 mg/kg/hari	Delusi, suara monoton, emosi yang tidak tampak, kualitas dan jumlah kata-kata yang minim. Hubungan sosial yang rendah ⁹
67	Laki-laki	Rematik polimyalgia	Metil prednisolon 80 mg injeksi	Insomnia, berbicara dengan cepat, marah, agitasi, paranoid, nafsu makan dan berat badan turun ¹⁷
44	Perempuan	Sinusitis	Prednison 60 mg tablet/hari	Mania ¹⁸
24	Perempuan	Sistemik lupus eritematosus (SLE)	Prednison 1 mg/kg/hari (BB 65 kg)	Disorientasi, tidak kooperatif, halusinasi ¹⁹
45	Perempuan	Nyeri punggung area servikal dan lumbar	Deksametason 4 mg injeksi i.m	Perasaan tidak nyaman, cemas, perasaan menyenangkan ²⁰

Tabel 1 didukung dengan dengan suatu *systematic review* tentang penggunaan kortikosteroid jangka pendek pada anak-anak yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah, supresi HPA aksis^{5,13}, peningkatan berat badan, hiperglikemia dan penurunan mineralisasi kalsium yang dapat menyebabkan terjadinya osteoporosis¹³. Hasil penelitian dalam mengetahui terapi prednison pada kondisi kronik terhadap suasana hati dan memori didapatkan hasil meningkatnya gejala depresi terjadi pada pemberian dosis 16mg/hari dengan lama pemberian rata-rata 92 bulan¹⁴. Selain itu pula terdapat laporan yang berhubungan dengan penggunaan kortikosteroid mengenai angka mortalitas dimana dari 13 penelitian (*systematic review*) yang menguji penggunaan kortikosteroid sebagai terapi tambahan pada kondisi flu didapatkan tingginya angka kejadian mortalitas (*odds ratio* (OR) 3,06 dan 95% *confidence interval* (CI) 1,58-5,92). Selain itu dari 3 penelitian diantaranya dilaporkan pula meningkatnya infeksi nosokomial karena penggunaan terapi kortikosteroid.

Berdasarkan data di atas diketahui bahwa belum terdapat bukti yang cukup meyakinkan tentang efektivitas penggunaan kortikosteroid untuk indikasi flu¹⁵. Selain itu pula penggunaan kortikosteroid untuk kondisi pilek hasil *systematic review* diketahui bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara durasi lamanya sakit tenggorongkan dan batuk pada pasien yang menggunakan kortikosteroid intranasal dibandingkan dengan plasebo. Selain itu, tidak ada perbedaan signifikan tentang efek samping dari dua hasil penelitian tersebut¹⁶. Berdasarkan kedua hasil tinjauan sistematik tersebut sebaiknya pada pasien yang mendapatkan kortikosteroid untuk terapi flu maupun pilek perlu mendapatkan informasi yang lengkap mengenai indikasi

kortikosteroid serta efek samping yang mungkin terjadi pada penggunaan jangka panjang dengan indikasi flu dan pilek.

Apabila dihubungkan antara penggunaan kortikosteroid dengan riwayat penyakit yang mungkin terjadi lagi yaitu pada kondisi infark miokard, dan bila dihubungkan dengan usia dan jenis kelamin maka risiko yang paling adalah fraktur⁴. Selain itu hasil *review* terhadap 87 artikel, 44 laporan kasus, 37 penelitian prospektif dan 6 penelitian retrospektif tidak menunjukkan adanya perubahan perilaku setelah pemberian kortikosteroid injeksi²¹. Penelitian yang berbeda pula, namun dengan rute pemberian yang sama yaitu injeksi kortikosteroid untuk indikasi tendonitis, didapatkan nilai *number needed to harm* (NNH) adalah 26 dengan efek yang tidak diharapkan adalah nyeri yang terbesar kemudian atrofi kulit dan kemudian depigmentasi²². Pada rute yang berbeda pula yaitu terhadap penggunaan kortikosteroid intranasal hasil dari *systematic review* dan *meta analysis* pada 6 penelitian tidak didapatkan perbedaan efek samping yang signifikan ($P=0,83$). Contoh efek samping yang terjadi adalah sakit kepala, epistaksis, iritasi saluran hidung dan faringitis²³. Selain itu diketahui pula bahwa pada penggunaan steroid sistemik untuk terapi faringitis akut²⁴ dan COPD²⁵ diketahui bahwa peningkatan risiko absolut sekitar 13,9% (NNH=7), dimana yang termasuk bahayanya adalah hiperglikemia dan diare. Begitu juga pada terapi menggunakan formeterol dan salmeterol tidak didapatkan terjadinya efek yang tidak diharapkan secara signifikan²⁶.

Penggunaan kortikosteroid untuk terapi sakit tenggorokan juga tidak ditemukan efek samping secara signifikan yang dapat memengaruhi terhambatnya aktivitas kerja atau sekolah²⁷. Penggunaan kortikosteroid bermanfaat pada terapi jangka panjang untuk

kondisi khusus dimana hal ini telah dibuktikan pada beberapa *systematic review*. Misalnya *systematic review* pada 3 penelitian dengan 91 subyek yang mendapatkan kortikosteroid jangka panjang untuk terapi multipel sklerosis, didapatkan hasil bahwa penggunaan metilprednisolon dosis tinggi secara periodik dihubungkan dengan penurunan signifikan risiko cacat fisik pada 5 tahun *relapsing-remitting* (RR) (OR 0,26, 95% CI 0,10-0,66). Dari 3 penelitian tersebut lebih lanjut terdapat 1 pasien yang mengalami glomerulonefritis akut dan 1 pasien yang mengalami osteoporosis yang parah²⁸. Selain itu juga penggunaan kortikosteroid dengan indikasi meningitis bakteri akut, didapatkan bahwa penggunaan kortikosteroid pada 24 penelitian menunjukkan rendahnya angka mortalitas (RR 0,74, 95% CI 0,53-1,05, P=0,09). Selain itu juga penggunaan kortikosteroid pada meningitis bakteri akut di negara maju dapat menurunkan hilangnya pendengaran yang parah (RR 0,51, 95% CI 0,35-0,75) dan gangguan saraf jangka pendek (RR 0,64, 95% CI 0,48-0,85)²⁹.

Berdasarkan beberapa *systematic review* ini dapat diketahui bahwa dosis kortikosteroid tidak dapat memprediksi onset, keparahan dan tipe dari psikotik. Hal ini juga dibuktikan dengan *review*, bahwa pada penggunaan kortikosteroid oral dengan indikasi asma akut dimana variasi dosis dan dengan lama pengamatan antara 7 hari sampai dengan 6 bulan didapatkan bahwa kejadian masuk rumah sakit atau efek samping yang serius jarang sekali terjadi, sehingga sulit untuk menyimpulkan bahwa lama atau pendeknya jangka waktu pemberian serta tinggi atau rendahnya dosis lebih baik atau lebih aman³⁰. Selain itu diketahui pula bahwa setengah dari kejadian depresi mayor pada pasien yang tidak diterapi dengan glukokortikoid didapatkan adanya

hiperaktivitas sistem HPA dan meningkatnya produksi kortisol atau menurunnya penekanan terhadap sekresi kortisol yang dibuktikan dengan hasil tes stimulasi deksametason atau *dexamethasone stimulation test*¹⁰.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil pembahasan di atas, belum didapatkan bukti yang cukup tentang efek samping steroid induksi psikotik. Hal ini dikarenakan jumlah dosis dan lama waktu pemberian tidak dapat memprediksi kejadian steroid induksi psikosis. Selain itu juga penggunaan steroid dihubungkan dengan data subyektif misalnya riwayat penyakit, usia dan jenis kelamin ataupun dari rute pemberian sediaan kortikosteroid. Penggunaan kortikosteroid jangka panjang pada kondisi tertentu juga dapat menurunkan angka mortalitas. Berdasarkan *review* artikel ini juga diketahui bahwa penggunaan kortikosteroid sebagai terapi tambahan pada flu dan pilek tidak dapat dibuktikan efektivitasnya.

SARAN

Bukti yang cukup belum didapatkan untuk mengidentifikasi efek samping kortikosteroid induksi psikotik sehingga diperlukan *systematic review* dengan menambah jumlah artikel terkait.

REFERENSI

1. Kementrian Kesehatan RI. 2013. Riset Kesehatan Dasar (RISKERDAS) 2013. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta.
2. Widyawati, E., Rusdi, B., dan Maulana, I.T. 2015. Identifikasi Kandungan Kortikosteroid dalam Kandungan Jamu Pegal Linu yang Beredar di Empat Pasar Kota Bandung. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba* 2015.

3. Badan Pengawasan Obat dan Makanan. 2006. Bahaya Bahan Kimia Obat (BKO) yang Dibubuhkan Kedalam Obat Tradisional (Jamu). <http://www.pom.go.id>. 2 Mei 2016.
4. Manson, S.C., Brown, R.E, Cerulli, A., dan Vidaurre, C.F. 2009. The Cumulative Burden of Oral Corticosteroid Side Effects and the Economic Implications of Steroid Use. *Respiratory Medicine*.
5. Dahl, R. 2006. Systemic Side Effects of Inhaled Corticosteroids in Patients with Asthma Review. *Respiratory Medicine*.
6. Wood-Baker, R., Walters, J., dan Walters, E.H. 2007. Systemic Corticosteroids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Overview of Cochrane Systematic Reviews. *Respiratory Medicine*.
7. Liu, D., Ahmet, A., Ward, L., Krishnamoorthy, P., Mandelcorn, E.D., Leigh, R., Brown, J.P., Cohen, A., dan Kim, H. 2013. A Practical Guide to the Monitoring and Open Access Management of the Complications of Systemic Corticosteroid Therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*.
8. Shilpa, K., Sneha, G., Ramarao, N.V, dan Nadendla, R.R. 2014. Corticosteroid Induced Disorders – An Overview. *International Journal of Allied Medical Sciences and Clinical Research (IJAMSCR)*
9. Bag, O., Erdoğan, I., Onder, Z.S., Altinoz, S., dan Ozturk, A. 2012. Steroid-induced Psychosis in a Child: Treatment with Risperidone. *General Hospital Psychiatry*
10. Dubovsky, A.N., Arvikar, S., Stern, T.A., dan Axelrod, L. 2012. The Neuropsychiatric Complications of Glucocorticoid Use: Steroid Psychosis Revisited. *Psychosomatics*
11. Ciriaco, M., Ventrice, P., Russo, G., Scicchitano, M., Mazzitello, G., Scicchitano, F., dan Russo, E. 2013. Corticosteroid-related Central Nervous System Side Effects. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*.
12. Shaikh, S., Verma, H., Yadav, N., Jauhari, M., dan Bullangowda, J. 2012. Applications of Steroid in Clinical Practice: A Review. *International Scholarly Research Network (ISRN) Anesthesiology*.
13. Aljebab, F., Choonara, I., dan Conroy, S. 2015. Systematic Review of the Toxicity of Short-Course Oral Corticosteroids in children. *Arch Dis Child*
14. Brown, E.S., Vera, E., Frol, A.B., Woolston, D.J., dan Johnson, B. 2007. Effects of Chronic Prednisone Therapy on Mood and Memory. *J Affect Disord*.
15. Rodrigo, C., Leonardi-Bee J., Nguyen-Van-Tam J., dan Lim W.S. 2016. Corticosteroids as Adjunctive Therapy in the Treatment of Influenza (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
16. Hayward, G., Thompson, M.J., Perera, R., Del Mar, C.B., Glasziou, P.P., dan Heneghan C.J. 2012. Corticosteroid for the Common Cold. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*.
17. Benyamin, R., Vallejo, R., Kramer, J., dan Rafeyan, R. 2008. Corticosteroid Induced Psychosis in the Pain Management Setting. *Pain Physician*.
18. Panwar, V., dan Lassi, K. 2011. Stable Bipolar Patient Switched to Mania following Clinical Doses of Prednisone. *Hindawi*.
19. Varghese, G.H., Alexander, H., Swethalekshmi, dan Tom, N.R. 2015. Case Report on Steroid Induced

-
- Psychosis. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*.
20. Prottengeier, J., Leucht, S., dan Birkholz, T. 2014. Short-lived delirium caused by single-shot corticosteroids. *International Journal of Case Reports and Images*.
 21. Brinks, A., Koes, B.W., Volkers, A.C.W., Verhaar, J.A.N., dan Bierma-Zeinstra, S.M.A. 2010. Adverse effects of extra-articular corticosteroid injections: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders*.
 22. Gaujoux-Viala, C., Dougados, M., dan Gossec, L. 2009. Efficacy and Safety of Steroid Injections for Shoulder and Elbow Tendonitis: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Ann Rheum Dis*.
 23. Hayward, G., Heneghan, C., Perera, R., Thompson, M. 2012. Intranasal Corticosteroids in Management of Acute Sinusitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Family Medicine*.
 24. Fu, J., dan Green, G. 2015. Corticosteroid for acute pharyngitis. <http://www.thennt.com>. 2 Mei 2016.
 25. Walters, J.A., Tan D.J., White C.J., Gibson P.G., Wood-Baker R., dan Walters E.H. 2014. Systemic Corticosteroids for Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
 26. Cates, C.J., dan Lasserson, T.J. 2010. Regular Treatment with Formoterol and an Inhaled Corticosteroid Versus Regular Treatment with Salmeterol and an Inhaled Corticosteroid for Chronic Asthma: Serious Adverse Events. *Sao Paulo Med J*.
 27. Hayward, G., Thompson, M., Heneghan, C., Perera, R., Del Mar, C., dan Glasziou, P. 2009. Corticosteroids for Pain Relief in Sore Throat: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ*.
 28. Ciccone, A., Beretta, S., Brusaferrri, F., Galea, I., Protti, A., dan Spreafico, C. 2008. Corticosteroids for the Long-Term Treatment in Multiple Sclerosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
 29. Brouwer, M.C., McIntyre, P., de Gans, J., Prasad, K., dan van de Beek, D. 2010. Corticosteroids for Acute Bacterial Meningitis (Review). *Cochrane database of systematic reviews*.
 30. Normansell, R., Kew, K.M., dan Mansour, G. 2016. Different Oral Corticosteroid Regimens for Acute Asthma. *Cochrane database of systematic reviews*.