

PENDEKATAN DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA MIOPATI TERINDUKSI STEROID

Niken Wahyuningsih¹, Bambang Setyohadi²

¹ Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia –
RSUPN Cipto Mangunkusumo

² Divisi Rematologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia –
RSUPN Cipto Mangunkusumo

ABSTRAK

Miopati terinduksi steroid memiliki karakteristik adanya kelemahan otot dalam satu atau beberapa bulan setelah pemberian atau peningkatan terapi steroid. Gejala yang umum terjadi adalah adanya kelemahan otot proksimal secara bertahap selama periode beberapa minggu yang diikuti dengan perusakan otot. Kelemahan yang diakibatkan oleh miopati terinduksi steroid akan mulai membaik dalam tiga atau empat minggu setelah pengurangan dosis yang memadai. Elektromiografi dan biopsi otot dapat membantu untuk menegakkan diagnosis. Penatalaksanaan pada keadaan yang mendasari kelebihan steroid sangat bermanfaat.

Kata Kunci: Diagnosis, tata laksana, miopati terinduksi steroid

ABSTRACT

Steroid-induced myopathy is characterized by muscle weakness that occurred in one or several months after steroid therapy. The common symptoms are proximal muscles weakness that occurred gradually in several weeks and followed by muscle defects. Muscle weakness due to steroid-induced myopathy will recover in three to four weeks after reduction of steroid doses. Electromyography and muscle biopsy can aid to diagnose this condition. Treatment is focused to manage the condition that underlying the excess of steroid.

Keywords: diagnosis, treatment, steroid-induced myopathy

Address for correspondence :

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FK UI-
RSCM, Jl.Diponegoro no. 71, Jakarta 10430,
Indonesia.

E-mail: ina.j.chest@gmail.com

How to cite this article :

**PENDEKATAN DIAGNOSIS DAN
TATA LAKSANA
MIOPATI TERINDUKSI STEROID**

PENDAHULUAN

Miopati telah dikenal sebagai efek samping dari terapi kortikosteroid (glukokortikoid) sejak pertama kali diperkenalkan sebagai agen terapeutik pada tahun 1950-an.¹ Miopati dapat timbul pada setiap jenis sediaan kortikosteroid. Risikonya dapat meningkat pada pasien dengan usia lanjut dan pasien dengan kanker atau pasien dengan balans nitrogen yang negatif sebelum terapi dilaksanakan.²

Gejala serupa dapat timbul pada pasien dengan sindrom Cushing. Harvey pada tahun 1932 pertama kali menggambarkan miopati terinduksi steroid dalam sindrom Cushing.³ Ia mencatat bahwa pasien-pasien dengan kondisi kelebihan glukokortikoid endogen mengalami kelemahan dan pengurangan otot proksimal yang berat/parah. Sekitar 60% pasien dengan sindrom Cushing mengalami kelemahan otot.⁴ Seiring dengan meningkatnya penggunaan glukokortikoid untuk mengatasi kondisi medis yang berat, glukokortikoid eksogen menjadi penyebab paling sering dari miopati terinduksi obat.⁵ Meskipun

penggunaan glukokortikoid untuk tujuan apapun dapat menyebabkan miopati, miopati lebih sering terlihat pada penggunaan glukokortikoid terflorinasi seperti deksametason, triamsinolon dan betametason.⁶

Tata laksana klinis miopati steroid termasuk rumit karena tidak ada metode untuk mendeteksi onset proses miopati sebelum tampak gejala klinis. Penemuan klinis kelemahan otot dan inspeksi klinis ukuran otot merupakan cara diagnostik yang paling sering digunakan dalam menegakkan diagnosis miopati terinduksi steroid, kadang disertai kombinasi dengan elektromiografi (EMG). Evaluasi spesifik terhadap diagnosis dan tatalaksana untuk gangguan otot pada pasien dengan miopati terinduksi steroid akan dieksplorasi lebih lanjut dalam ulasan ini.

DEFINISI

Miopati terinduksi steroid adalah miopati toksik non-inflamasi yang terjadi akibat pajanan glukokortikoid baik eksogen maupun endogen.⁷ Glukokortikoid dapat menyebabkan atrofi otot rangka, baik saat diberikan sebagai obat untuk

tatalaksana berbagai kondisi medis maupun saat sebagai hormon endokrin yang dikeluarkan oleh tubuh saat terjadi kondisi stres seperti sepsis, kaheksia, kelaparan, asidosis metabolik dan insulinopenia berat.⁸ Paparan kronik terhadap steroid oral dosis tinggi telah diketahui dapat meningkatkan risiko miopati terinduksi steroid. Penelitian menunjukkan bahwa pemberian prednison 30 mg/hari atau lebih maupun dosis sebanding dari kortikosteroid lain, berhubungan dengan peningkatan risiko miopati. Miopati steroid dapat terjadi sebagai kelemahan dan atrofi otot proksimal yang mengenai ekstremitas bawah dibandingkan atas.⁷

Glukokortikoid sintetik apapun dapat menyebabkan miopati, namun glukokortikoid yang terfluorinasi seperti deksametason, beklometason dan triamsinolon lebih mungkin menimbulkan kelemahan otot dibandingkan yang tidak terfluorinasi seperti prednisolon maupun hidrokortison.^{7,9} Pengobatan dengan glukokortikoid non-fluorinasi, terutama metilprednisolon, juga dapat menyebabkan kelemahan otot akut

dalam kondisi stress seperti *acute spinal cord injury* atau *acute respiratory distress syndrome*.⁵

EPIDEMIOLOGI

Miopati terinduksi steroid merupakan gangguan yang sering ditemukan sebagai akibat dari penggunaan kortikosteroid yang luas di dalam praktek klinik sehari-hari. Sekitar 2,4%-21% pasien yang mendapatkan terapi kortikosteroid kronik akan mengalami miopati.¹⁰ Insidens sebenarnya dari kelemahan yang diinduksi steroid memiliki jumlah yang tinggi apabila kasus ringan juga turut disertakan.¹¹ Mayoritas pasien dalam pengobatan kortikosteroid kronik akan mengalami penurunan torsi dan kekuatan otot.¹² Kasus miopati terinduksi kortikosteroid dilaporkan terjadi pada anak-anak, orang dewasa dari berbagai usia, dengan kelompok wanita dan usia yang lebih lanjut merupakan kelompok yang lebih rentan.¹³ Perempuan lebih rentan mengalami miopati steroid karena pemberian glukokortikoid dibandingkan laki-laki, namun belum diketahui pasti penyebabnya.⁷ Pasien-pasien dengan penyakit

kanker lebih rentan mengalami miopati terinduksi steroid karena steroid sebagian besar merupakan bagian dari terapi kanker. Sekitar 60% pasien berkembang mengalami kelemahan proksimal, tipikal dalam 2 minggu pertama terapi steroid.¹⁴ Kurangnya aktivitas juga meningkatkan risiko kelemahan otot pada pasien yang mendapat kortikosteroid.¹⁵

Otot-otot pernapasan pada berbagai populasi juga sering terkena imbasnya, seperti pada populasi pasien kanker dan pasien dengan penyakit pernapasan.¹⁶ Suatu studi observasional yang meneliti 36 pasien dengan penyakit pernapasan (pada umumnya penyakit asma) menunjukkan bahwa 65% pasien yang menggunakan steroid harian selama lebih dari 1 tahun dilaporkan mengalami kelemahan pada tungkai. Sebanyak 20% dari subjek penelitian ini menunjukkan gejala objektif kelemahan otot. Mayoritas pasien dalam studi ini menggunakan steroid inhalasi. Hal ini tidak menyokong pandangan bahwa steroid inhalasi lebih aman daripada steroid per-oral.¹⁷ Penelitian lain menunjukkan bahwa kortikosteroid inhalasi jarang

berhubungan dengan miopati. Jika terjadi miopati, gejala dapat mengalami perbaikan dengan menghentikan pemberian steroid.⁵

PATOFISIOLOGI

Glukokortikoid dapat menyebabkan miopati pada otot melalui beberapa proses. Glukokortikoid dapat menyebabkan perubahan proses metabolisme protein, yaitu melalui kerja anti-anabolik dengan mengurangi sintesis protein dan katabolisme protein otot yaitu melalui peningkatan proteolisis otot.^{7,17} Darvedet dkk meneliti metabolisme protein otot pada mencit dewasa dan mencit usia lanjut. Penelitian ini menemukan bahwa atrofi otot disebabkan oleh pemecahan protein pada mencit dewasa dan berkurangnya sintesis protein pada mencit yang usianya lebih tua. Mekanisme patologi otot lainnya termasuk perubahan metabolisme karbohidrat, perubahan pada mitokondria, gangguan elektrolit, dan/atau penurunan eksitabilitas sarkolema.¹⁸

Mekanisme inhibisi sintesis protein terjadi melalui berbagai cara: (1) glukokortikoid menghambat

transport asam amino ke dalam otot sehingga mengurangi sintesis protein; (2) perubahan aktivitas transkripsi dan gangguan regulasi aktivitas faktor inti yang terlibat dalam inisiasi peptida (seperti penurunan efisiensi translasi); (3) gangguan aksis hipofisis-gonad dan penurunan pembentukan ekspresi otot dari reseptor androgen; (4) Inhibisi kerja stimulasi insulin, *insulin-like growth factor-I* (IGF-I) dan asam amino (terutama leusin) pada mekanisme fosforilasi *eIFaE-binding protein 1* (4E-BP1) dan protein ribosom S6 kinase 1 (S6K1); (5) Inhibisi miogenesis melalui penurunan pembentukan miogenin, faktor transkripsi yang dibutuhkan untuk diferensiasi sel satelit menjadi serabut otot; (6) Peningkatan pembentukan miostatin, suatu bagian dari golongan *transforming growth factor-β* yang merupakan pengatur negatif dari pertumbuhan otot.^{7,17} *eIFaE-binding protein 1* dan S6K1 merupakan dua faktor yang mempunyai peran penting dalam sintesis protein dengan mengatur kerja inisiasi translasi mRNA.¹⁷

Mekanisme katabolisme protein terjadi melalui aktivasi

sistem proteolitik yaitu sistem ubiquitin-proteasome (UPS), sistem lisosomal (cathepsins) dan sistem *calcium-dependent* (calpains). Glukokortikoid menyebabkan degradasi protein terutama pada protein miofibrin yang terlihat dari peningkatan ekskresi *3-methyl histidine*.¹⁷ Terdapat berbagai jalur sinyal pada atrofi otot yang disebabkan oleh glukokortikoid, yaitu peningkatan faktor transkripsi FOXO, inhibisi mTOR, inhibisi GSK3β dan peningkatan interaksi protein antara p300 dan C/EBPβ. Paparan glukokortikoid pada otot akan meningkatkan ekspresi gen FOXO. Peningkatan ekspresi FOXO akan menyebabkan atrofi otot. Glukokortikoid juga dapat menghambat mTOR yaitu suatu kinase yang berperan dalam fosforilasi 4E-BP1 dan S6K1. Penekanan mTOR menyebabkan penurunan fase inisiasi translasi mRNA sehingga terjadi penurunan sintesis protein. GSK3β dapat menghambat translasi faktor transkripsi eukariotik *2B-dependent* sehingga dapat menekan sintesis protein. Glukokortikoid meningkatkan interaksi protein

antara p300 dan C/EBP β yang meningkatkan aktivitas transkripsi C/EBP β . Peningkatan aktivitas ini menginduksi proteolisis otot yang diatur oleh aktivitas p300-histon asetil transferase.¹⁷

Pada miopati terinduksi steroid, ekstremitas distal, okulobulbar, otot wajah, sensasi dan refleks regangan otot tidak mengalami gangguan. Sebagian besar pasien menunjukkan tampilan Cushingoid yang khas dengan edema wajah dan peningkatan jaringan lemak tubuh; (7) Atrofi otot terinduksi glukokortikoid melibatkan serabut otot glikolitik berkedut cepat/*fast twitch* atau serabut otot tipe II, terutama IIx dan IIb. Serabut otot tipe IIb adalah yang paling utama terlibat sedangkan hanya sedikit atau tidak ada pengaruh sama sekali yang muncul pada serabut otot tipe I (oksidatif).¹⁷ Serabut tipe IIb bersifat kurang aktif jika dibandingkan dengan tipe IIa atau tipe I dan perbedaan dari pola aktivitas normal ini berkontribusi terhadap lebih beratnya atrofi terinduksi steroid pada serabut tipe IIb. Hal ini menyebabkan otot glikolitik berkedut cepat seperti

tibialis anterior lebih rentan terhadap atrofi otot yang diinduksi oleh glukokortikoid dibandingkan otot oksidatif seperti otot soleus. Mekanisme keterlibatan serabut otot yang spesifik ini tidak diketahui.¹⁷

Glukokortikoid juga dapat menyebabkan atrofi otot dengan mengubah produksi faktor pertumbuhan yang mengendalikan perkembangan massa otot secara lokal.¹⁷ Beberapa penelitian menyatakan bahwa hormon pertumbuhan dan IGF-I mempunyai efek anabolik pada dewasa, termasuk pada usia lanjut. Hormon-hormon ini mensitmulasi sintesis protein otot pada keadaan tertentu.¹⁹ Protein IGF-1 menstimulasi perkembangan massa otot dengan meningkatkan sintesis protein dan miogenesis serta mengurangi proteolisis dan apoptosis. Glukokortikoid diketahui dapat menghambat produksi IGF-1 oleh otot.¹⁷ Pemberian glukokortikoid secara bermakna menurunkan efek stimulasi oleh insulin dan IGF-I pada sintesis protein otot sebesar 25,9% dan sebesar 58,1% pada mencit dewasa. Penurunan ini lebih besar pada usia lanjut yaitu 49,3% dan 100%.¹⁸ Glukokortikoid juga menstimulasi produksi miostatin oleh otot. Miostatin menghambat perkembangan massa otot dengan cara menekan respons regulasi

proses proliferasi dan diferensiasi sel-sel satelit dan sintesis protein.^{17,20}

PENDEKATAN DIAGNOSIS

Riwayat Penyakit dan Penggunaan Steroid

Pasien dengan masalah miopati terinduksi steroid umumnya mengeluhkan ketidakmampuan untuk bangun dari kursi yang rendah, menaiki tangga dan melakukan aktivitas sehari-hari. Ketidakmampuan ini umumnya terjadi secara progresif. Cushing pertama kali memperhatikan bahwa pasien dengan kelebihan glukokortikoid endogen mengalami kelemahan dan pengurangan otot proksimal.³ Kelemahan otot berat ditemukan pada 2,4% hingga 21% pasien dengan pemberian glukokortikoid eksogen.¹¹ Berkurangnya massa otot perifer yang bermakna juga dapat mengikuti kelemahan otot. Sebaliknya, pasien umumnya merasakan bahwa tidak ada kelainan pada kekuatan pada tangan dan kaki serta otot wajah dan sfingter.⁷

Miopati steroid terdiri dari dua tipe, akut dan kronik. Bentuk kronik atau klasik dari miopati terinduksi

steroid terjadi setelah penggunaan kortikosteroid jangka panjang dan mempunyai tampilan yang lebih berat. Miopati yang akut lebih jarang terjadi, berhubungan dengan rabdomiolisis dan timbul mendadak selama pemberian kortikosteroid dosis tinggi.¹⁵ Bentuk akut paling sering muncul pada unit perawatan intensif (ICU) yang ditandai dengan kelemahan progresif dan cepat dari kelompok otot proksimal serta distal. Pada miopati yang akut, kelemahan otot secara umum dan rabdomiolisis dapat terjadi. Banyak pasien yang mengalami penyakit ini berada dalam ventilasi mekanis dan mendapat penyekat neuromuskular.⁵ Imobilisasi, zat seperti kurare untuk penyekat neuromuskular, steroid dosis tinggi, defisiensi nutrisi dan sepsis konkuren berkontribusi terhadap awitan cepat dari kelemahan dan pengurangan otot, terkadang dianggap sebagai miopati penyakit akut.¹¹ Miopati umumnya terjadi 5-7 hari sejak awal pemberian terapi glukokortikoid dosis tinggi. Gejala akut lain dapat berupa amiotrofi, penurunan atau tidak terdapatnya refleks regang otot, kelemahan di keempat ekstremitas,

sensibilitas yang masih normal dan fungsi syaraf kranial yang masih baik.¹¹

Pada miopati kronik kelemahan otot muncul dengan tidak diketahui jelas awitannya.⁵ Miopati kronik dapat menyebabkan atrofi otot yang mengalami regresi dalam waktu mingguan hingga bulanan.²¹ Pola keterlibatan ototnya sama dengan pasien yang mengalami miopati akibat steroid iatrogenik dan kelebihan glukokortikoid endogen.¹¹ Miopati berkembang perlahan dan biasanya tidak nyeri atau nyeri ringan. Kelemahan pertama kali muncul di proksimal dan otot distal jarang mengalami gejala. Gejala pada otot-otot gelang panggul lebih berat dibandingkan di lengan; dan otot-otot yang mendapat inervasi saraf kranial serta otot sfingter biasanya tidak ikut terlibat.⁵ Pasien yang memperoleh steroid kurang dari 4 minggu jarang mengalami miopati akibat steroid meskipun ada variasi yang cukup luas mengenai dosis dan durasi pemberian steroid yang berhubungan dengan miopati terinduksi glukokortikoid.²²

Penilaian Kekuatan Otot

Miopati yang terinduksi steroid dapat menyebabkan atrofi serabut otot tipe II.²³ Evaluasi kerusakan otot pada pasien miopati steroid dapat dilakukan dengan uji otot manual. Uji otot manual terdiri dari penilaian semikuantitatif yaitu kekuatan otot diberikan tingkatan secara subjektif. Tingkatan terendah mengindikasikan tidak ada kontraktilitas dan tingkatan tertinggi menunjukkan pergerakan normal. Kuantifikasi langsung dari kekuatan otot isometrik juga dapat dipakai untuk menilai kerusakan otot. Metode ini merupakan metode yang sederhana, valid, dapat diandalkan dan mempunyai hubungan prediktif yang kuat terhadap kapasitas fungsional. Lebih lanjut, tersedia data normatif dari pengukuran kekuatan isometrik.²⁴

Khaleeli dkk melakukan beberapa penelitian mengenai miopati pada pasien dengan sindrom Cushing. Khaleeli dkk menemukan kelemahan otot kuadrisep bilateral pada pasien dengan sindrom Cushing endogen dan eksogen.²⁵ Publikasi lain dari Khaleeli dkk meneliti sekelompok kecil pasien dengan sindrom Cushing sebelum dan

setelah pembedahan. Khaleeli menemukan bahwa intervensi pre ke pasca meningkat pada kekuatan isometrik maksimal kuadrisep. Peningkatan ini paralel dengan pemulihan atrofi otot.²⁶

Biopsi Otot

Temuan histopatologi yang paling sering pada keadaan miopati terinduksi steroid yaitu atrofi serabut otot tipe 2 dan kekurangan nekrosis atau regenerasi yang tampak jelas.²⁴ Biopsi otot dapat menunjukkan atrofi serabut otot tipe II, terutama serabut otot glikolitik *fast-twitch* (tipe IIB).^{27,28} Atrofi serabut oksidatif (tipe I) juga dapat diamati, walaupun pada tingkat yang lebih rendah. Serabut otot tipe I dapat menunjukkan penurunan ukuran dan droplet lipid pada miopati steroid berat.²⁴ Beberapa faktor dapat mempengaruhi patologi otot, seperti durasi penyakit, durasi/dosis glukokortikoid, kadar basal aktivitas fisis, status klinis dan nutrisi.⁷ Perburukan atau koreksi kelebihan glukokortikoid dapat disertai perubahan penemuan biopsi.²⁴ Namun perlu diketahui bahwa penemuan biopsi yang dilaporkan diatas juga

dapat ditemukan pada kondisi lain yang ditandai dengan atrofi serabut tipe 2, seperti pada penuaan, proses neuropatik, *muscle wasting* dari penyakit kronik. Hal ini menunjukkan bahwa pada pemeriksaan biopsi otot, sensitivitas uji tinggi namun spesifisitasnya rendah.^{29,30}

Elektromiografi

Elektromiografi (EMG) jarum umumnya normal pada sebagian besar pasien miopati steroid. Umumnya hanya ditemukan pengurangan ringan pada amplitudo potensial aksi unit motorik. Aktivitas spontan derajat rendah dapat diobservasi pada sebagian kecil pasien.²⁴ Beberapa laporan kasus menemukan bahwa pada miopati steroid akut dapat ditemukan abnormalitas pada EMG seperti aktivitas spontan abnormal (gelombang tajam positif dan potensial fibrilasi), rekrutmen awal, dan unit motorik yang polifasik dan kecil. Dapat pula ditemukan terjadinya neuropati yang berkaitan setelah pemberian kortikosteroid dosis tinggi.³¹ Pada subjek yang sehat, setelah pemberian

glukokortikoid jangka pendek dan juga pada pasien dengan penyakit Cushing, ditemukan suatu pelambatan konduksi serabut otot yang berhubungan dengan atrofi serabut otot yang diinduksi oleh glukokortikoid.²⁴

Abnormalitas elektrofisiologis yang sama dapat pula ditemukan pada berbagai fisiologis lainnya (seperti imobilisasi) maupun patologis (seperti penuaan, penggunaan obat-obatan, kelainan neuromuskular) konduksi yang menurunkan ukuran serabut otot. Hal ini menyebabkan sensitivitas uji EMG tinggi namun spesifisitasnya rendah sehingga pemeriksaan EMG tidak dapat direkomendasikan untuk penilaian gangguan otot yang berkaitan dengan glukokortikoid dalam praktek klinis sehari-hari. Penelitian konduksi hantaran saraf motorik dan sensorik umumnya normal dan juga penelitian stimulasi repetitif tidak menunjukkan perubahan yang bermakna pada pasien miopati steroid.²⁴

Pemeriksaan Laboratorium

Beberapa pemeriksaan laboratorium dapat dilakukan untuk

membantu diagnosis miopati terinduksi steroid walaupun tidak spesifik. Pada miopati terinduksi steroid kronik, kadar kreatinin kinase di serum umumnya dalam rentang normal. Ekskresi kreatinin pada urin meningkat drastis dapat melebihi tampilan klinis miopati dalam beberapa hari. Mioglobinuria dan rabdomiolisis umumnya tidak ditemukan. Pada miopati terinduksi steroid yang akut, sebagian besar pasien mempunyai kadar kreatinin kinase serum yang tinggi dan mioglobinuria.²² Penelitian oleh Khaleeli dkk menemukan bahwa pasien dengan sindrom Cushing mengalami peningkatan rasio 3-MH/kreatinin dan penurunan aktivitas kreatinin kinase plasma.²⁵ Hal ini disebabkan oleh peningkatan degradasi protein otot yang meningkatkan rasio 3-MH/kreatinin dan penurunan sintesis protein otot yang menurunkan kadar kreatinin kinase dan mioglobin yang bersirkulasi. Ekskresi urin dari 3-MH dipengaruhi oleh asupan daging dari diet dan peningkatan kadarnya dapat pula terjadi akibat toksisitas otot rangka yang diinduksi oleh obat, sedangkan penurunan kadar yang

bersirkulasi dari protein otot dapat ditutupi oleh kerusakan otot akibat latihan.²⁴ Pemeriksaan enzim-enzim otot menunjukkan hasil normal.^{5,9} Berdasarkan hal-hal tersebut dapat disimpulkan bahwa, saat ini tidak ada penanda laboratorium yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi miopati terinduksi steroid, menilai progresivitasnya dan memantau responsnya terhadap intervensi.²⁴

Pemeriksaan Radiologis

Beberapa modalitas radiologis dapat dipakai untuk membantu diagnosis miopati terinduksi steroid. Khaleeli dkk menemukan bahwa pada pasien dengan sindrom Cushing, terdapat peningkatan pre dan post intervensi pada area potong lintang pada otot paha dan betis yang diinvestigasi melalui CT *scan*.²⁶ Penelitian lain oleh Miller dkk tahun 2011 menyatakan bahwa pada CT *scan* pasien dengan hiperkortisolisme dan kontrol sehat, area potong lintang dan densitas otot psoas lebih rendah pada grup hiperkortisolisme dibandingkan kontrol.³² Ulasan dari Minetto dkk tahun 2017 menemukan hubungan negatif bermakna antara

densitas otot psoas dan kortisol bebas urin. Namun, penggunaan *CT scan* untuk penilaian ukuran otot seperti pada area potong lintang otot dan struktur seperti penilaian densitas otot membutuhkan biaya yang tinggi dan pajanan radiasi yang tidak perlu.²⁴

Metode lain untuk penilaian miopati adalah MRI yang telah digunakan untuk diagnosis dan tindak lanjut miopati inflamasi. MRI juga dapat dipakai untuk penilaian sarkopenia karena memungkinkan untuk menilai ukuran otot dan infiltrasi lemak otot.²⁸ Namun sejauh ini belum ada penelitian yang dilakukan untuk menilai manfaat MRI untuk diagnosis dan pemantauan miopati steroid.²⁴ Pemeriksaan ultrasonografi (USG) otot juga dapat digunakan dalam diagnosis miopati terinduksi steroid. Pemeriksaan USG otot kuantitatif dapat menilai perubahan massa otot (seperti penurunan ketebalan) dan struktur (seperti peningkatan intensitas gema) dari otot rangka apendikularis dan penyembuhannya setelah resolusi dari keadaan hiperkoriesolemik. Penelitian oleh Minetto dkk tahun 2018 menyatakan

bahwa pemeriksaan otot melalui pengukuran ketebalan otot dan intensitas gema melalui USG merupakan metode yang dapat digunakan mendeteksi perubahan massa otot dan struktur pada pasien dengan miopati steroid.³³

TATALAKSANA

Terapi miopati terinduksi steroid membutuhkan penatalaksanaan etiologi yang mendasari dari kondisi kelebihan glukokortikoid. Berbagai terapi seperti suplementasi kalium, fenitoin, vitamin E dan steroid anabolik merupakan terapi potensial untuk miopati terinduksi steroid, namun tidak ada yang terbukti dapat mencegah atau memperbaiki kelemahan otot akibat steroid. Pengurangan dosis steroid, pemberian regimen steroid berselang hari dan mengganti steroid menjadi jenis non-flourinasi dapat memperbaiki kelemahan otot pada keadaan miopati terinduksi steroid yang disebabkan oleh penyebab eksogen.^{11,34} Setelah pemberian glukokortikoid dihentikan, peningkatan kekuatan otot akan muncul pada 3-4 minggu

kemudian.¹¹ Asupan protein yang cukup sangat berguna untuk mencegah percepatan gejala menjadi lebih berat.¹⁰

Terapi fisis dapat berguna untuk mencegah dan mengatasi kelemahan otot pada pasien yang memperoleh glukokortikoid.³⁵⁻³⁶ Latihan aerobik dan latihan resistensi dapat membantu mencegah kelemahan atau menurunkan keparahan miopati. Tidak ada rekomendasi khusus untuk terapi miopati terinduksi steroid dan latihan dapat dilakukan sesuai dengan kemampuan pasien. Latihan *range-of-motion* baik pasif, aktif dengan bantuan maupun aktif serta latihan peregangan dapat mencegah kotraktur sendi. Latihan dengan pergerakan rendah lebih dipilih dibandingkan latihan intensif yang dapat membahayakan pasien. Latihan resistensi ditujukan pada otot dengan kekuatan anti gravitasi yang lebih baik, contohnya seperti mobilitas di tempat tidur, aktivitas keseimbangan, latihan perpindahan dan latihan keseimbangan.³⁷

Beberapa penatalaksanaan eksperimental yang telah digunakan pada miopati terinduksi

glukokortikoid mencakup IGF-1, asam amino rantai cabang (BCAA – *branched chain amino acids*), kreatin, androgen (seperti testosteron) dan glutamin namun penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk mengetahui manfaat dari terapi-terapi tersebut.^{5,8}

KESIMPULAN

Miopati terinduksi steroid ditandai dengan terjadi kelemahan otot dalam satu atau beberapa bulan setelah pemberian atau peningkatan terapi steroid, timbulnya tanda-tanda *cushingoid* lain, dan level enzim serum otot yang normal atau menurun. Miopati terinduksi steroid dapat timbul pada inisiasi terapi sistemik dan juga pada terapi kronik ketika dosis ditingkatkan. Pasien-pasien yang terkena umumnya menunjukkan pelemahan otot proksimal secara bertahap selama periode beberapa minggu yang diikuti dengan perusakan otot.

Tes yang paling definitif untuk membuktikan hal tersebut adalah dengan mengurangi dosis steroid, apabila penyakit penyebab memungkinkan hal tersebut, dan dengan mengamati respons kekuatan

otot. Kelemahan yang diakibatkan oleh miopati terinduksi steroid akan mulai membaik dalam tiga atau empat minggu setelah pengurangan dosis yang memadai. Elektromiografi dan biopsi otot dapat membantu untuk menegakkan diagnosis. Risiko miopati terinduksi steroid dapat meningkat pada pasien-pasien usia lanjut dan kekurangan gizi dan pada pasien-pasien dengan penyakit kanker. Penatalaksanaan etiologi yang mendasari kelebihan steroid sangat bermanfaat pada kasus ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bunim JJ, Ziff M, McEwen C. Evaluation of prolonged cortisone therapy in rheumatoid arthritis: a four year study. *Am J Med.* 1955;18(27).
2. Afifi AKBRA, Harvey JC. Steroid myopathy. *Clinical, histologic and cytologic observations.* *Johns Hopkins Med J.* 1968; 123(158).
3. Cushing H. The basophil adenoma of the pituitary body and thier clinical manifestation. *Johns Hopkins Med J.* 1932;50(137).
4. Stewart PM, Krone NP. The Adrenal Cortex. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:479-544.
5. Pereira RM, Freire de Calvalho J. Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine.* 2011;78:41-4.
6. Anagnos A, Ruffi RL, Kaminski H. Endocrine myopathies. *Neurol Clin.* 1997; 15:673-96.
7. Minetto MA, Lanfranco F, Motta G, Allasia S, Arvat E, D'Antona G. Steroid myopathy: some unresolved issues. *J Endocrinol Invest.* 2011; 34:370-5.
8. Schakman O, Kalista S,

- Barbe C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45(10): 2163-72.
9. Pasnoor M, Barohn RJDMM. Toxic myopathies. *Neurol Clin.* 2014; 32(3): 647-viii.
 10. Rothstein JM, Delitto A, Sinacore DR, Rose SJ. Muscle function in rheumatic disease patients treated with corticosteroids. *Muscle Nerve.* 1983; 6:128-35.
 11. Alsheklee A, Kaminski HJ, Ruff RL. Neuromuscular manifestations of endocrine disorders. *Neurol Clin.* 2002; 20:35-58.
 12. Bowyer SLLMP, Hollister JR. Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 76:234-42.
 13. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup MS, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. *Ann Intern Med.* 1980; 92:365-9.
 14. Levin OS, Polunina AG, Demyanova MA, Isaev FV. Steroid myopathy in patients with chronic respiratory diseases. *J Neurol Sci.* 2014; 338(1-2):96-101.
 15. Inder WJ, Jang C, Obeyesekere VR, Alford FP. Dexamethasone administration inhibits skeletal muscle expression of the androgen receptor and IGF-1 implications for steroid-induced myopathy. *Clin Endocrinol.* 2010; 73(1):126-32.
 16. Levin OS, Polunina AG, Demyanova MA, Isaev FV. Steroid myopathy in patients with chronic respiratory diseases. *J Neurol Sci.* 2014; 338(1-2):96-101.
 17. Schakman O, Gillson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol.* 2008; 197(1):1-10.
 18. Darvedet D, Sornet C, Savary I, Debras E, Patureau-Mirand P, Grizard J. Glucocorticoid effects on insulin- and IGF-I-

- regulated muscle protein metabolism during aging. *J Endocrinol.* 1998; 156(1):83-9.
19. Welle S. Growth hormone and insulin-like growth factor-I as anabolic agents. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998; 1(3):257-62.
20. Artaza JN, Bhasin S, Mallidis C, Taylor W, Ma K, Gonzalez-Cadavid NF. Endogenous expression and localization of myostatin and its relation to myosin heavy chain distribution in C2C12 skeletal muscle cells. *Journal of Cellular Physiology.* 2002; 190:170-9.
21. Van Balkom RH, van Der Heijden HF, van Herwaarden CL, Dekhuijzen PN. Corticosteroid induced myopathy of the respiratory muscles. *Neth J Med.* 1994; 45:114-22.
22. Askari A, Vignos PJJ, Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med.* 1976; 61(4):485-92.
23. Minetto MA, Botter A, Lanfranco F, Baldi M, Ghigo E, Arvat E. Muscle fiber conduction slowing and decreased levels of circulating muscle proteins after short-term dexamethasone administration in healthy subjects. *J Endocrinol Metab.* 2010; 95(4):1663-71.
24. Minetto MA, D'Angelo V, Arvat E, Kesari S. Diagnostic work-up in steroid myopathy. *Endocrine.* 2017:1-5.
25. Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K, McPhail G, Rennie MJ, Round J, et al. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin Endocrinol.* 1983; 8:155-66.
26. Khaleeli AA, Betteridge DJ, Edwards RH, Round JM, Ross EJ. Effect of treatment of Cushing's syndrome on skeletal muscle structure and function. *Clin Endocrinol.* 1983; 19:547-56.
27. Dekhuijzen PN, Decramer M. Steroid-induced myopathy

- and its significance to respiratory disease: a known disease rediscovered. *Eur Respir J.* 1992; 5(8): 997-1003.
28. Danon MJ, Schliselfeld LH. Study of skeletal muscle glycogenolysis and glycolysis in chronic steroid myopathy, non-steroid histochemical type-2 fiber atrophy, and denervation. *Clin Biochem.* 2007; 40(1-2):46-51.
29. D'Antona G. The effect of ageing and immobilization on structure and function of human skeletal muscle fibers. *J Physiol.* 2003; 552:499-511.
30. Weber MA. Morphology, metabolism, microcirculation, and strength of skeletal muscles in cancer-related cachexia. *Acta Oncol.* 2009; 48:116-24.
31. Ahlbeck K, Fredriksson K, Rooyackers O. Signs of critical illness polyneuropathy and myopathy can be seen early in the ICU course. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53(6):717-23.
32. Miller BS. A quantitative tool to assess degree of sarcopenia objectively in patients with hypercortisolism. *Surgery.* 2011; 150:1178-85.
33. Minetto MA, Caresio C, D'Angelo V, Lanfranco F, Ghizzoni L, Roatta S, et al. Diagnostic evaluation in steroid-induced myopathy: case report suggesting clinical utility of quantitative muscle ultrasonography. *Endocrine Research.* 2018:1-11.
34. Hollister JR. The untoward effects of steroid treatment on the musculoskeletal system and what to do about them. *J Asthma.* 1992; 29(6):363-8.
35. La Pier TK. Glucocorticoid-induced muscle atrophy. The role of exercise in treatment and prevention. *J Cardiopulm Rehabil.* 1997; 17:76-84.
36. Braith RW, Welsch MA, Mills RMJ, Keller JW, Pollock ML. Resistance exercise prevents glucocorticoid-induced