

GLUKOKORTIKOID

*Kelompok Biokimiaawi Yang Memainkan Peran Kunci
Dalam Pemograman Fetus Pada Penyakit Orang Dewasa*

**GLUKOKORTIKOID:
Kelompok Biokimiawi Yang Memainkan
Peran Kunci Dalam Pemograman Fetus
Pada Penyakit Orang Dewasa**

UU No 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Pelindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- i Penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- ii Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- iii Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- iv Penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

**GLUKOKORTIKOID:
Kelompok Biokimiawi Yang Memainkan
Peran Kunci Dalam Pemograman Fetus
Pada Penyakit Orang Dewasa**

Ismail

Penerbit



CV. MEDIA SAINS INDONESIA
Melong Asih Regency B40 - Cijerah
Kota Bandung - Jawa Barat
www.penerbit.medsan.co.id

**GLUKOKORTIKOID:
Kelompok Biokimiawi Yang Memainkan Peran Kunci
Dalam Pemograman Fetus Pada Penyakit Orang
Dewasa**

Ismail

Editor:

Rintho R. Rerung

Tata Letak:

Rizki Rino Pratama

Desain Cover:

Rintho R. Rerung

Ukuran:

A5 Unesco: 15,5 x 23 cm

Halaman:

iii, 54

ISBN:

978-623-6290-46-0

Terbit Pada:

Mei, 2021

Hak Cipta 2021 @ Media Sains Indonesia dan Penulis

Hak cipta dilindungi undang-undang. Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit atau Penulis.

PENERBIT MEDIA SAINS INDONESIA

(CV. MEDIA SAINS INDONESIA)

Melong Asih Regency B40 - Cijerah

Kota Bandung - Jawa Barat

www.penerbit.medsan.co.id

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa atas tersusunnya Book Chapter yang memfokuskan pada peranan glukokortikoid dalam programming fetus pada fase konsepsi. Book chapter ini dibuat bertujuan untuk menjadi referensi bagi Mahasiswa dan Dosen khususnya di Perguruan Tinggi Ilmu Kesehatan dalam rangka mengintegrasikan program mata kuliah ilmu biomedik dasar dalam kurikulum dengan beberapa faktor determinan yang berkaitan dengan gangguan pertumbuhan dan perkembangan fetus (janin) dalam masa kehamilan seorang ibu. Book Chapter ini hadir untuk menjawab fenomena yang bersifat natural yang mendasari seorang ibu hamil dapat mengalami berbagai macam masalah kesehatan atau penyakit selama masa kehamilan, salah satu di antaranya adalah faktor biokimia berupa gangguan produksi dan distribusi hormone glukokortikoid dari ibu hamil ke janin/ fetus yang ada dalam kandungan melalui transplasenter.

Penyusunan Book Chapter *Glukokortikoid : kelompok biokimia yang memainkan peran penting dalam pemrograman janin penyakit dewasa* Edisi 1 adalah merupakan langkah awal Penulis untuk berpartisipasi mewujudkan peningkatan derajat kesehatan masyarakat khususnya pada kelompok rentan (*vulnerable*) ibu hamil melalui upaya deteksi ini adanya masalah genetik yang dapat menghambat pertumbuhan dan perkembangan janin/ fetus di masa kehamilan.

Penulis sangat menyadari bahwa penyusunan book chapter ini tidak dapat terwujud dengan baik tanpa bantuan dan partisipasi dari berbagai pihak. Oleh karenanya Penulis menghaturkan banyak terima kasih kepada Penerbit Media Sains Indonesia yang telah

bersedia menjadi mitra bestari kami khususnya dalam penerbitan buku ini.

Kepada para pembaca yang tertarik membaca buku ini, kami ucapkan terima kasih. Buku ini tidak terlepas dari kesalahan dan kekurangan dikarenakan keterbatasan Penulis dari berbagai hal, untuk itu penulis mohon maaf. Kami mengharapkan masukan dan saran guna penyempurnaan buku ini di masa mendatang.

Bandung, Juni 2021

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
BAB 1 PENGANTAR	1
A. Penemuan Glukokortikoid Dimulai 160 Tahun yang Lalu.....	1
B. Karakteristik Glukokortikoid.....	2
BAB 2 RESPON JARINGAN TERHADAP GLUKOKORTIKOID.....	13
A. Respon Jaringan (Matur) Dewasa Terhadap Glukokortikoid.....	13
B. Respon Jaringan Fetus (Belum Dewasa) Terhadap Glukokortikoid	18
BAB 3 PEMROGRAMAN FETUS PADA PENYAKIT ORANG DEWASA	37
A. Usulan Mekanisme Pemrograman Fetus Pada Penyakit Orang Dewasa	40
BAB 4 KESIMPULAN.....	53
DAFTAR PUSTAKA.....	55

BAB 1

PENGANTAR

A. Penemuan Glukokortkoid Dimulai 160 Tahun yang Lalu

Glukokortikoid merupakan sub-kelas dari kortikosteroid. Sub-kelas lain dari kortikosteroid adalah mineralokortikoid. Dalam sejarahnya, penemuan glukokortikoid telah dimulai pada permulaan abad lalu. Bahkan, glukokortikoid sudah terlihat saat belum ditemukan. Di tahun 1849, Thomas Addison, yang merupakan seorang dokter di Guy's Hospital di London, mengamati bahwa pasien tertentu menunjukkan sekumpulan keadaan klinis yang khas, seperti anemia, kelemahan, warna kulit gelap yang aneh dan berakhir dengan kematian.(Pearce, 2004) Ia mempresentasikan pengamatannya dalam 11 kasus pada pertemuan perhimpunan medis London Selatan. Di tahun 1855, ia menerbitkan sebuah monografi berjudul (*On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-Renal capsules*). (Ellis, 2009; Graner, 1985) 100 tahun kemudian, Dr. Philip Hench, bekerja sama dengan Edward Kendall, Profesor Kimia Fisiologis, di Mayo Clinic yang merupakan layanan

penyakit reumatik pertama, berhasil mengekstraksi “substansi X” dan pada 21 September 1948 suntikan pertama substansi X diberikan pada seorang perempuan berusia 29 tahun yang menderita artropati yang parah dan erosif dan keluar dari rumah sakit setelah 4 hari pengobatan. Dr. Hench kemudian menamai substansi X ini Kortison (Cortisone) dan mendapatkan Nobel bersama profesor Kendall di tahun 1950. (M, 2002)

B. Karakteristik Glukokortikoid

Glukokortikoid (GC) masuk dalam kelompok hormon steroid yang mengikat pada reseptor glukokortikoid, yang ada hampir di semua sel. (Nørgaard & Poulsen, 1991) Ini adalah alasan mengapa GC memainkan berbagai peran fisiologis penting pada tubuh manusia dan vertebrata lain. (G. P. Chrousos & Kino, 2009; Zanchi et al., 2010) Mereka memainkan peran penting dalam modulasi dan regulasi metabolisme, (Dallman MF, Strack AM, Akana SF, Bradbury MJ, Hanson ES, Scribner KA, 1993) reaksi sistem imun, (Da Silva, 1999; Gaillard, 2001) dan yang lebih signifikan, mereka penting untuk pertumbuhan dan kognisi yang normal. (Giannopoulos, 1975)

1. *Karakteristik biokimia*

Untuk mengetahui bagaimana GC memiliki banyak kegunaan, penting untuk mengetahui

struktur dan jalur sintesis mereka. GC merupakan salah satu kelompok hormon steroid. Semua hormon steroid berasal dari kolesterol. Ini meliputi: hormon seks (Testosterone, estrone (E1), estradiol (E2), estriol (E3), dan progesterone), hormon korteks adrenal (Cortisone, glukokortikoid utama dan Aldosterone, the mineralokortikoid utama) selain vitamin D. Penting untuk mengetahui bahwa androgen merupakan prekursor sintesis estrogen yang dimediasi utamanya oleh enzim cytochrome P 450 spesifik bernama aromatase. Tiap hormon steroid ini bisa jadi merupakan produk atau prekursor pada saat bersamaan. Ini adalah alasan mengapa kecacatan dalam sintesis salah satu hormon steroid akan mengakibatkan gangguan dalam sintesis hormon lain. Contohnya, dalam *congenital adrenal hyperplasia* (CAH), sebuah cacat gen resesif autosomal enzim 21-hydroxylase, sintesis aldosterone dan jalur kortisol akan terblokir. Akibatnya, semua prekursor akan diarahkan menuju jalur androgen yang tidak melibatkan 21-hydroxylase dan akhirnya mengakibatkan produksi androgen berlebih (Gambar 1). Fetus dengan penyakit bawaan ini akan terekspos androgen tingkat tinggi pada usia kehamilan 3 bulan atau selama periode

penting diferensiasi seksual. Akibatnya Fetus perempuan akan membentuk alat kelamin ambigu atau alat kelamin eksternal laki-laki di bawah pengaruh androgen adrenal. Namun, ini dihubungkan dengan berbagai tingkat GC dan defisiensi mineralokortikoid. Dalam kasus yang berat akan terjadi pemborosan garam dengan sodium dan potasium rendah dalam serum karena defisiensi aldosterone.(Iavazzo et al., 2011) Saat ini, semua neonatus di banyak negara dilakukan pemindaian CAH dengan mengukur 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) dalam sampel darah filter-paper saat berumur satu minggu. 17-OHP yang tinggi mengindikasikan bayi yang terkena. Baru-baru ini, ada percobaan klinis menjanjikan dalam diagnosis dan perawatan prenatal kondisi tersebut dengan memberikan suntikan dexamethasone pada ibu untuk mencegah meningkatnya sekresi Adreno-Cortico-Tropic Hormone (ACTH) dan adrenal androgen.(Evans et al., 1985; Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC, Wei JQ, 1995; Speiser et al., 1990; Strachan et al., 1989)

2. *Karakteristik fisiologis*

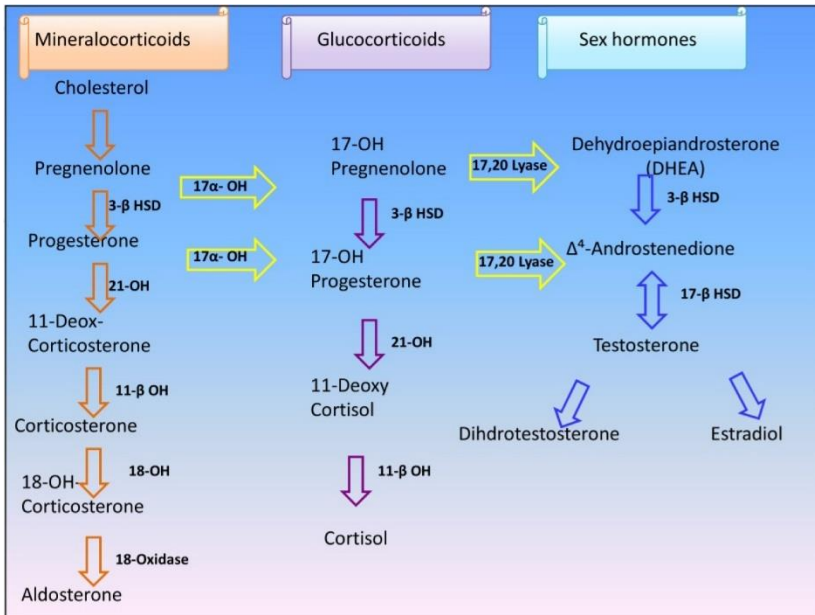
GC utamanya dibutuhkan untuk energi sedangkan mineralokortikoid dibutuhkan

untuk keseimbangan mineral. GC mengatur berbagai proses selular, molekuler dan fisiologis penting dalam tubuh manusia seperti pertumbuhan, reproduksi, metabolisme esensial, respons imun dan reaksi inflamasi, dan juga sistem saraf pusat dan fungsi kardiovaskular. (Bamberger et al., 1995; G. A. Chrousos et al., 1993; G. P. Chrousos et al., 2004; Galon et al., 2002; Reul et al., 2015) Agar semua peran ini terpenuhi, adrenal GC dianggap sebagai cincin yang beruntai dengan cincin-cincin lain untuk membentuk rantai terintegrasi yang bekerja secara bersamaan, rantai ini adalah axis hypothalamus-pituitary-adrenal.

a. *Axis hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA axis)*

HPA axis berfungsi sebagai master yang mengontrol sistem tubuh utama dan dianggap sebagai jalur penghubung utama antara sistem saraf pusat dan sistem endokrin. Axis ini mengatur sebagian besar fungsi fisiologis dan juga mempertahankan homeostasis dalam stres akut. Pada situasi yang terakhir, otak akan memberi sinyal stres ke *paraventricular nucleus* (PVN) dalam

hypothalamus yang kemudian mengeluarkan *corticotrophin releasing hormone* (CRH). CRH kemudian berpindah melalui sistem portal hypophyseal ke kelenjar pituitari dan merangsang konversi pro-opiomelanocortin menjadi ACTH dan juga sekresinya dari pituitari anterior ke sirkulasi sistemik. ACTH merupakan regulator utama adrenal cortical steroidogenesis. ACTH akan mendorong sintesis adrenal steroid (GC dan androgen) dalam zonae fasciculate dan reticularis dari adrenal cortex (Gambar 1). ACTH sendiri berada di bawah pengaruh penghambatan umpan balik negatif yang dilakukan oleh level plasma GC yang bebas bersirkulasi (Gambar 2).



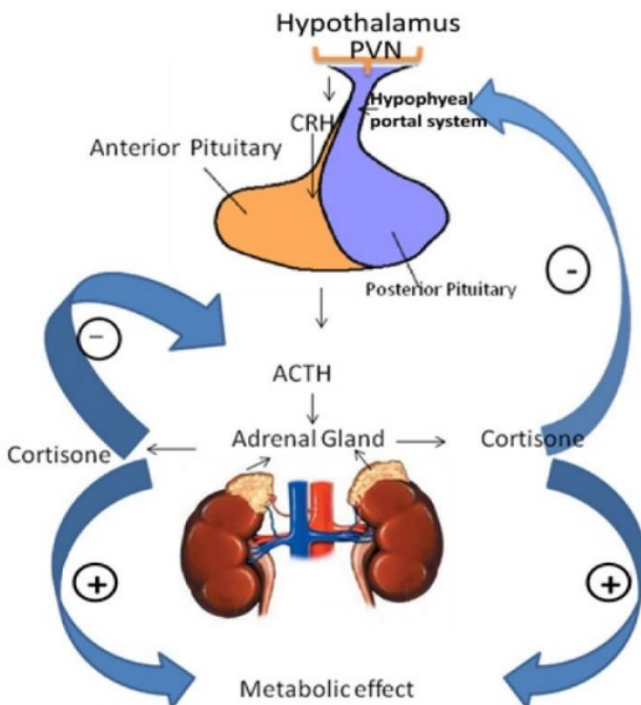
Gambar 1. Steroidogenesis kelenjar adrenal. Sintesis steroid adrenal dimulai dengan transfer kolesterol baik dari darah atau dari droplet lemak kelenjar adrenal kelenjar menjadi mitokondria di mana ia akan dikonversi menjadi pregnenolone. Dalam zona glomerulosa pregnenolone akan dihidroksilasi untuk kortikosteron dan selanjutnya dioksidasi ke aldosteron di mana seperti pada zona fasciculate dan zona reticularis itu akan dihidroksilasi menjadi kortisol atau mengalami pembelahan untuk membentuk adrenal androgen utama (DHEA). HSD: Hydroxysteroid Dehydrogenase, OH:

Hydroxylase,(Charmandari et al., 2002). Sintesis adrenal androgen meningkat sekitar usia 8 tahun,dari gonad dan pubertas secara independen, dan bertanggung jawab atas pertumbuhan rambut kemaluan dan aksila dan kelenjar adneksa

b. Mekanisme molekuler dari aksi GC

Sekresi GC dari zona fasciculata karena stimulasi ACTH bukanlah merupakan proses kelanjutan melainkan memiliki pola spesifik yang dikenal sebagai ritme sirkadian. Saat GC bersirkulasi, 95% dari GC akan terikat ke protein pembawa: 80-90% ke *corticosteroid binding globulin* (CBG) dan 10-15% ke albumin, menyisakan sekitar 5% sebagai kortisol aktif tak terikat.(Cameron et al., 2010) Kortisol bebas ini merupakan salah satu yang memediasi efek biologis GC karena ini mampu menyebar melalui membran sel dengan bebas. GC dimetabolisme di hati dengan reduksi diikuti oleh konjugasi yang membuatnya larut dalam air dan siap untuk ekskresi ginjal dalam urin. Hati dan ginjal sama-sama mengandung enzim 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase

(11 β -HSD). Ada dua isoform dari enzim ini yang mengkatalis reaksi yang berlawanan. 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-2 (11 β -HSD 2) akan menonaktifkan kortisol dengan mengonversinya menjadi kortison. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase-1 (11 β -HSD 1) akan mengoversi kortison tidak aktif menjadi kortisol. Hasil bersihnya akan menentukan level plasma dari kortisol aktif dalam tubuh.[24]



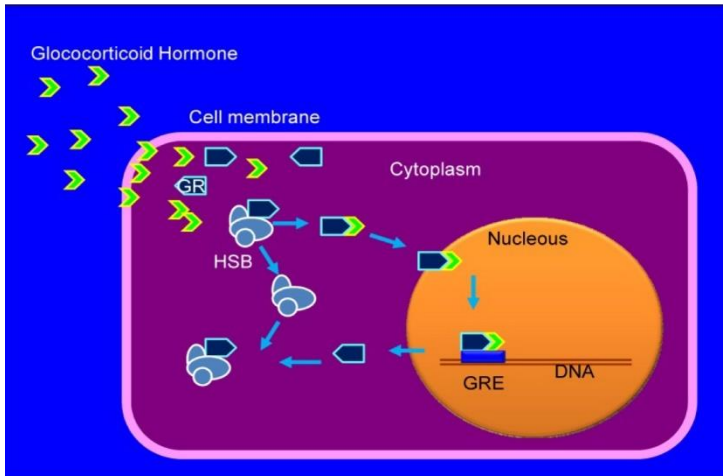
Gambar 2. Gambaran skematik hipothalamic-pituitary adrenal axis. PVN: Paraventrikular Nukleus, CRH: Corticotrophin melepaskan hormon, ACTH: Hormon adrenocorticotropic, (-) Inhibisi, (+) stimulasi

Saat GC bebas menyebar melalui membran plasma dari sel target, mereka akan mengikat ke reseptor intracytoplasmic yang disebut *glucocorticoids receptor* (GR). Kompleks GR-GC kemudian berpindah ke nukleus dan mengikat ke *glucocorticoids responsive element* (GRE) dalam promotor gen target (Gambar 3).

GR manusia adalah protein 94 kDa yang masuk dalam reseptor nuklear yang disebut superfamili asam Steroid/Thyroid/Retinoic dan memiliki ciri khas sebagai faktor transkripsi bergantung-ligan yang menginduksi atau menekan ekspresi gen target. GC juga mampu mengubah ekspresi gen dari gen target secara terpisah dari pengikatan DNA, melalui interaksi faktor transkripsi lain, seperti nuclear factor- κ B, activator protein-1, p53 dan transduser sinyal dan aktivator transkripsi. (Nicolas C.

Nicolaidis, Zoi Galata, Tomoshige Kino, George P. Chrousos, 2010)

Menariknya, ada dua isoform GR, alpha (α) dan beta (β). (Duma et al., 2006; Hollenberg, Stanly. M Weinberger et al., 1985) GR- α mampu mengikat ke glukokortikoid dan ke GC responsive element (GRE) dari regio promotor DNA pada gen target. Namun, GR- β tidak memiliki kemampuan untuk mengikat ke GC tapi peran utamanya diduga adalah menghambat aksi GR- α dengan interferensi kompetitif pada titik target GRE. (Bamberger et al., 1995) Ditemukan bahwa variasi dalam ekspresi GR- β bertanggung jawab atas sensitivitas dan resistensi jaringan terhadap GC. Secara klinis, kondisi patologis seperti hipertensi, artritis reumatoid, lupus eritematosus sistemik, penyakit jantung iskemik dan *nasal carriage* *Staphylococcus aureus* berhubungan overekspresi protein GR- β . (Chung et al., 2009)



Gambar 3. Representasi bagaimana hormon glucocorticoid masuk ke sel dan mengikat reseptor glucocorticoids intraseluler (GR). Sampai mengikat GR mereka memisahkan diri dari heat shock proteins (HSP). Kompleks reseptor glucocorticoids memasuki inti dan mengikat elemen responsif glukocorticoids (GRE) di promotor gen responsif (Nicolas C. Nicolaides, Zoi Galata, Tomoshige Kino, George P. Chrousos, 2010). Terakhir, GR keluar dari nukleus dan kembali bersama dengan HSP di sitoplasma

BAB 2

RESPON JARINGAN TERHADAP GLUKOKORTIKOID

Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya bahwa GR ada di hampir semua sel manusia, maka kita tidak perlu heran saat mengamati modulasi peristiwa molekuler, seluler, metabolik dan peristiwa biologis lain yang diketahui sebagai respons terhadap kelebihan atau kekurangan GC. Meskipun demikian, untuk lebih memahami hubungan kompleks ini dan perbedaan besar dalam persamaan respons pengobatan, kami mengategorikan jaringan manusia menjadi jaringan manusia dewasa atau matur dan jaringan Fetus atau manusia belum matang.

A. Respon Jaringan (Matur) Dewasa Terhadap Glukokortikoid

Sel dan jaringan dewasa memiliki ciri terdiferensiasi penuh dan matang. Oleh karena itu, fungsi mereka adalah yang paling terpengaruh.

1. *Sistem imun*

Sudah jelas bahwa penggunaan medis GC pertama 60 tahun yang lalu adalah untuk inflamasi dan penyakit autoimun. (P & In, n.d.)

GC sintesis memiliki pengaruh signifikan terhadap imunitas selular dan humeral. Mereka menginduksi produksi dan sekresi imunoglobulin sel plasma dan karena itu meningkatkan imunitas humoral.(Cupps et al., 1984) Sehubungan dengan imunitas selular, GC menginduksi limfositosis sel-T,(Sbiera et al., 2011) apoptosis basofil dan neutrofilia dengan meningkatkan pelepasan sumsum tulang neutrofil polimorfik dan mengurangi migrasi mereka ke titik inflamasi.(Cox, 1995; Nakagawa et al., 1999) Selain itu, GC meningkatkan fagositosis dan memaksimalkan kemampuan pembersihan jaringan terhadap mikroorganisme dan antigen asing.(Van der Goes et al., 2000) Baru-baru ini diketahui bahwa GC dapat menjalankan manipulasi fungsi-imun mereka pada level ekspresi gen. Galon dan kolega menemukan bahwa GC secara signifikan menekan sitokin proinflamasi (IL1b, TNFa, IL-6, IL-8, IL- 12, IL-18) dan ekspresi gen kemokin sedangkan ekspresi gen sitokin anti-inflamasi (IL-10 and TGFb) di-up-regulasi.(Galon et al., 2002)

2. *Sistem muskuloskeletal*

Diketahui dari riwayat panjang penggunaan GC bahwa dosis GC tinggi berkepanjangan

mengakibatkan berkurangnya mineralisasi tulang yang diikuti oleh osteoporosis. Akibatnya, pembentuk tulang akan terhambat dan resorpsi meningkat.(Adler RA, 1994; Canalis, 1996; Lane & Lukert, 1998; Lukert & Raisz, 1990; Manolagas & Weinstein, 1999) Keroposnya tulang terjadi selama beberapa minggu pertama perawatan dan membaik setelah berhentinya perawatan.(Pocock et al., 1987; D. M. Reid et al., 2000; I. R. Reid & Heap, 1990) Selain itu, osteoporosis yang diinduksi GC bisa dicegah dengan suplementasi kalsium dan vitamin D dengan rangkaian perawatan GC.(Vermaat H, 2008) GC sintesis juga akan menyebabkan miopati proksimal yang bergantung pada dosis dan juga akan membaik setelah perawatan dihentikan.(Sun L, Trausch-Azar JS, Muglia LJ, 2008) Perawatan GC meningkatkan risiko *femoral head avascular necrosis* lewat mekanisme yang belum diketahui dengan baik, meskipun beberapa bukti awal mengarah pada cedera endotel vena. (Nishimura et al., 1997; Weinstein et al., 2000)

3. *Sistem vaskular*

Penggunaan GC dikaitkan dengan meningkatnya risiko penyakit jantung iskemik dan gagal jantung akibat naiknya kejadian

hipertensi, hiperglikemia, dislipidemia dan obesitas.(Souverein et al., 2004; Wei et al., 2004) Infusi GC rapid khususnya pada pasien dengan komorbiditas renal dan kardiak dihubungkan dengan kematian mendadak. (White et al., 1994)

4. *Level lipid serum*

Ada hasil yang bertentangan dari banyak studi terkait hiperlipideamia yang diinduksi GC. Berg dan Nilsson-Ehle menemukan bahwa GC dapat menginduksi hiperlipideamia melalui supresi ACTH.(Berg & Nilsson-Ehle, 1996) Sedangkan yang lain menemukan bahwa GC dapat menginduksi profil lipid yang menguntungkan pada pasien berusia di atas 60 tahun.(Choi & Seeger, 2005)

5. *Level glukosa serum*

GC merupakan hormon diabetogenik. Pasien yang menerima dosis GC terapeutik memiliki level glukosa plasma yang terganggu dan bahkan pra-diabetes pada individu dengan intoleransi glukosa.(Gurwitz et al., 1994; Miller, S E Neilson, 1964) Hiperglikemia yang diinduksi GC disebabkan utamanya oleh penurunan pembuangan glukosa perifer

bersama dengan peningkatan glukoneogenesis hati.(Olefsky & Kimmerling, 1976)

6. *Sistem saraf pusat*

Penggunaan GC dosis tinggi dalam waktu lama dikaitkan dengan defisit perilaku dan kognitif yang kentara. Gangguan ini lebih lazim pada mereka yang memiliki faktor risiko seperti gangguan kejiwaan yang sudah ada sebelumnya, riwayat keluarga depresi atau alkoholisme.(Minden et al., 1988) Gangguan ini bisa berupa gangguan tidur, insomnia, hingga hipomania, depresi dan psikosis serta gangguan memori.(Keenan et al., 1996) Baru-baru ini, lebih banyak bukti dikumpulkan untuk menegaskan hubungan antara paparan GC tinggi dan gangguan kognisi. Ioannis dan lainnya menemukan bahwa stres kronis, melalui GC endogen tinggi, memicu gangguan kognitif dan penyakit serupa Alzheimer.(de Souza-Talarico et al., 2011)

7. *Sistem gastrointestinal*

Gastritis, tukak lambung, dan perdarahan gastrointestinal terbukti memperumit terapi GC khususnya jika obat non-steroid anti-inflamasi digunakan bersamaan.(Gabriel et al., 1991) Meskipun begitu, Chrousos dan kolega

mengindikasikan bahwa terapi GC mungkin berhubungan dengan pankreatitis akut pada pengguna GC, (G. A. Chrousos et al., 1993) tapi studi yang lebih baru telah membuktikan sebaliknya bahwa GC bukan merupakan faktor etiologis. (Derk & DeHoratius, 2004)

B. Respon Jaringan Fetus (Belum Dewasa) Terhadap Glukokortikoid

Perkembangan intrauterin manusia dibagi utamanya menjadi tiga tahap: Zigot, dari pembuahan hingga implantasi, embrio, dari implantasi sampai 8 minggu dan Fetus, dari 8 minggu sampai cukup bulan. Embrio dan jaringan Fetus dicirikan oleh pembelahan dan pertumbuhan yang cepat sehingga mereka sangat rentan terhadap pengaruh lingkungan dan mudah beradaptasi.

1. Efek jangka pendek overeksposur GC dalam kehidupan Fetus

a. Overeksposur Fetus terhadap GC endogen

GC plasma Fetus sebagian besar berasal dari maternal adrenal. (Mastorakos & Ilias, 2003) Ini pada dasarnya dikarenakan oleh peran penghalang “parsial”, biokimia yang dimainkan oleh plasenta. Plasenta mengandung enzim 11 β -HSD 2 yang bertanggung jawab atas penonaktifan

kortisol maternal menjadi kortison (Bagian 1.2.2) dan karena itu mempertahankan gradien konsentrasi feto-maternal normal dari hormon.(J R Seckl, 2001) Gradien konsentrasi ini bersifat spesifik spesies di mana ini mencapai 180 ng/ml pada manusia; dan hanya 2 dan 15 ng/ml pada domba dan babi.(Fowden & Forhead, 2004) Oleh karena itu, dapat kita asumsikan bahwa eksposur Fetus terhadap GC maternal bergantung, setidaknya sebagian, pada aktivitas plasental dari enzim ini. Ini didukung oleh temuan bahwa rasio kortison/kortisol darah tali pusar manusia, sebagai penanda 11 β -HSD 2 plasenta, dan aktivitas enzim itu sendiri dan ekspresi mRNA lebih rendah pada kehamilan manusia yang dikomplikasi oleh *intrauterine growth restriction* (IUGR)(Dy et al., 2008) dan peningkatan rasio kortisol/kortison tiap unit ditemukan berhubungan dengan tekanan darah sistolik yang lebih tinggi 1,6 mm Hg pada usia 3 tahun.(Huh et al., 2008)

GC sintesis penting untuk maturasi jaringan Fetus yang optimal. GR

diekspresi di otak (Sánchez et al., 2000) yang penting untuk perkembangan neuron, unit pembangun pada CNS, dan juga pembentukan sinapsis dengan memfasilitasi akson yang diinduksi kortison dan renovasi dendrit serta mielinisasi neuron. (Raschke et al., 2008) Perkembangan sistem saraf manusia selama kehidupan Fetus merupakan sebuah proses yang kompleks di mana proliferasi ekstensif neuron terjadi setelah migrasi awal antara kehamilan minggu ke-8 dan -16 (Kostović et al., 2002) sampai 28 minggu, kurang lebih 40% lebih tinggi daripada jumlah neuron total orang dewasa. (Huttenlocher & Dabholkar, 1997) Jumlah neuron yang sangat tinggi ini mulai dihubungkan oleh jaringan ekstensif sinapsis di mana antara 24 dan 34 minggu kehamilan lebih dari 10.000 sinapsis baru terbentuk tiap detik. (Levitt, 2003) Oleh karena itu, eksposur terhadap perubahan level plasma kortison selama tahap-tahap pertumbuhan ini dan kerentanan mampu mengubah struktur dasar dan fungsi dari CNS. (Jonathan R Seckl & Meaney, 2006) HPA axis maternal dan Fetus terpisah

(Gambar 4) di mana kortisol maternal dicegah untuk memasuki kompartemen Fetus oleh 11 β -HSD 2 plasenta sampai kehamilan lanjut di mana enzim plasenta menurun drastis dan memungkinkan kortisol bebas maternal dalam jumlah tinggi untuk meningkatkan paru-paru Fetus, CNS dan maturasi jaringan lainnya.(Murphy & Clifton, 2003) Namun, plasenta mengeluarkan *placental corticotrophin releasing hormone* (P-CRH) yang merupakan sarana interaksi silang utama, atau bahkan satu-satunya, antara HPA axis ibu dan Fetus. Seperti yang disebutkan sebelumnya (Bagian 1.2.2) bahwa kortisol maternal melaksanakan penghambatan umpan balik negatif terhadap pelepasan hipotalamus CRH-nya, kortisol ini menginduksi sekresi P-CRH seiring bertambahnya umur kehamilan (Lowry, 1993) yang kemudian meningkatkan sekresi kortisol adrenal ibu dan Fetus.(Cheng et al., 2000; Curt A Sandman et al., 2011)

Oleh karena itu, stres biologis ibu, seperti kekurangan nutrisi, reaksi imun, hipertensi, atau stres psikologis akan

dikaitkan dengan tingginya kortisol ibu dan P-CRH yang mengganggu perkembangan sistem saraf Fetus dan memengaruhi fungsi kognitif dan neuromuskuler postnatal. P-CRH yang tinggi, sebagai penanda stres maternal, selama tiga bulan ketiga berhubungan dengan respons lemah Fetus terhadap stimulus noval. (C A Sandman et al., 1999) Pasca kelahiran, terjadi reduksi signifikan pertumbuhan fisik dan neuromuskular pada neonatus yang terekspos kortisol maternal yang tinggi dan juga P-CRH selama tiga bulan kedua dan ketiga.(Ellman et al., 2008) Neonatus tersebut juga mengekspresikan respons kortisol yang berkepanjangan terhadap stres, yang mirip dengan efek GC sintesis prenatal.(Davis et al., 2011) Menariknya, defisiensi perilaku, kognitif dan neuromuskuler yang terpapar GC sintesis maternal endogen ini disertai dengan penurunan volume area yang bertanggung jawab atas fungsi-fungsi ini.(Buss et al., 2010; Connolly et al., 2002)

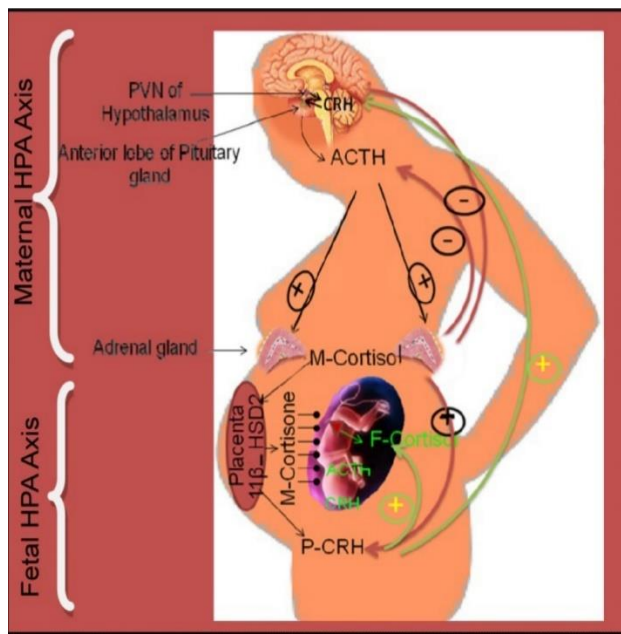
Gangguan sistem imun juga ditemukan pada anak yang terindikasi stres maternal

prenatal dengan insidensi tinggi infeksi kulit, pernafasan dan infeksi umum anak lainnya dan meningkatnya penggunaan antibiotik.(Beijers et al., 2010) Selain itu, berat badan mereka lebih tinggi yang sangat kentara pada usia 10 tahun.(J. Li et al., 2010) Lebih spesifik, CRH maternal yang tinggi selama tiga bulan kedua ditemukan berhubungan dengan adipositas anak pada usia 3 tahun.(Gillman et al., 2006)

b. *Eksposur steroid sintetis antenatal (dexamethasone dan betamethasone)*

Pemberian GC sintentis seperti dexamethasone dan betamethasone pada ibu, yang merupakan substrat yang buruk untuk 11 β -HSD 2,(Diederich et al., 2002) selama kehamilan dapat melintasi plasenta(Anderson et al., 1977) sampai dapat menginduksi perubahan Fetus langsung seperti berkurangnya indeks pulsasi arteri umbilikal dan peningkatan kecepatan(Thuring et al., 2011) seiring dengan supresi sementara pernapasan Fetus dan gerakan Fetus yang mengakibatkan penurunan skor profil biofisik,(Rotmensch et al., 1999) 11 β -HSD

2 diekspresikan utamanya di sitotrofoblas plasenta, progenitor, hanya saat *syncytialization* menjadi *syncytiotrophoblast*. Li dan kolega menemukan bahwa saat *syncytialization* ekspresi faktor transkripsi SP1 dan juga jalur cAMP sangat aktif.(J. N. Li et al., 2011)



Gambar 4. HPA axis Fetus dan ibu adalah dua sistem independen. P-CRH merangsang produksi kortisol ibu dan Fetus. Kortisol ibu menghambat umpan balik negatif pada CRH dan ACTH tetapi memberikan stimulasi umpan balik positif

pada P-CRH. Plasenta 11 β -HSD 2 menonaktifkan kortisol ibu ke dalam kortison dan karenanya sebagian melindungi Fetus dari endogen GC sintesis ibu atas paparan. H: Hipotalamus, P: Hipofisis, HPA: Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal, P-CRH: Plasental Corticotrophin Melepaskan Hormon, ACTH: Adreno-Corticotrophic Hormone, 11 β -HSD 2:11- β Hydroxysteroid dehydrogenase-2, GCs:Glucocorticoids, M-Cortisol: Maternal cortisol, M-Cortisone: M-Cortisone, PVN: Paraventricular nucleus; (-) Inhibition,; (+) Stimulation.

GC merupakan penginduksi ekspresi gen HLA-G yang kuat dalam garis sel choriocarcinoma JEG-3. Molekul HLA-G memainkan peran penting dalam meregulasi antarmuka feto-maternal dan penting dalam melindungi Fetus alogenik dari serangan imun ibu.(Akhter et al., 2012)

Setelah adanya temuan bahwa defisiensi surfaktan pada bayi prematur (kehamilan kurang dari 37 minggu) merupakan penyebab utama *respiratory distress*

syndrome (RDS) di tahun 1959 (Avery, M E Mead, 1959) dan tingginya tingkat mortalitas pada bayi prematur karena kurang matangnya paru-paru,(Dollfus et al., 1990; Wang et al., 2004) penelitian terus dilakukan untuk mencegah kondisi fatal tersebut. Secara klinis, GC telah berhasil digunakan untuk mencegah *respiratory distress syndrome*.(Liggins & Howie, 1972) Setelah itu, banyak studi menemukan bahwa perawatan GC untuk ibu secara signifikan menurunkan kematian neonatal karena menurunnya perdarahan intraventrikular dan necrotising enterocolitis di samping menurunnya RDS.(A Elimian et al., 1999; Roberts et al., 2017) Namun, percobaan acak terkontrol tidak menunjukkan adanya perbedaan efektivitas dexamethasone dan betamethasone dalam menekan tingkat *respiratory distress syndrome*, kebutuhan akan terapi vasopressor, necrotising enterocolitis, retinopathy prematuritas, patent ductus arteriosus, sepsis neonatal, dan mortalitas neonatal, tapi, menurunnya frekuensi perdarahan intraventrikular lebih banyak dikaitkan dengan

dexamethasone dibandingkan betamethasone.(Andrew Elimian et al., 2007)

Saat GC sintetis diberikan selama kehamilan mereka dapat melintasi plasenta dengan bebas karena mereka bukanlah substrat yang baik untuk 11 β -HSD 2(Anderson et al., 1977) dan tidak terikat oleh CBP.(Lotfi et al., 2018) Meskipun mekanisme di mana GC meningkatkan maturitas paru-paru Fetus belum dijelaskan dengan baik, pemberian GC antenatal untuk kelahiran preterm yang berisiko direkomendasikan secara luas oleh banyak institut. Contohnya, National Institutes of Health (NIH) (“Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation,” 1995) mempublikasikan Consensus Development Conference Statement di tahun 1994 tentang penggunaan GC sintensis antenatal (Norberg et al., 2011) dan di tahun 2002, American College of Obstetricians and Gynecologists’ Committee on Obstetric Practice (ACOG) mendukung kesimpulan konferensi konsensus NIH, sedangkan Royal College

of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) mempublikasikan pedoman di tahun 1996(Wynne et al., 2020) tentang penggunaan GC antenatal pada kelahiran prematur yang kemudian diperbarui pada tahun 1999 dan 2004.

Baru-baru ini, ada banyak bukti bahwa GC menginduksi maturitas paru-paru Fetus pada level transkripsional atau pun pasca transkripsional.(Tillis et al., 2011; Venkatesh et al., 1993; Whitsett & Matsuzaki, 2006) Surfaktan paru-paru adalah lipoprotein kompleks yang aksi utamanya adalah mengurangi tekanan permukaan di alveoli, dan karena itu mencegah alveolar kolaps saat ekspirasi. Ada empat tipe protein surfaktan utama, A, B, C dan D.(Liley et al., 1989) GC beraksi utamanya dengan meningkatkan ekspresi Mrna protein-B surfaktan (SP-B) pada level transkripsi dan stabilitasnya pada level pasca transkripsi.(Tillis et al., 2011) Perawatan terdiri dari dua dosis 12 mg betamethasone yang diberikan secara intramuskular tiap 24 jam atau empat dosis 6 mg dexamethasone yang diberikan secara intramuskular tiap 12 jam.

Manfaat optimal didapat 24 jam setelah inisiasi terapi dan bertahan 7 hari. ("Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation," 1995) Baru-baru ini disepakati penggunaan program GC berulang setiap 14 hari untuk mereka yang masih belum melahirkan setelah program pertama. Studi-studi dengan model hewan dan juga manusia tidak menunjukkan manfaat tambahan dari program berulang dibandingkan dengan program GC sintesis tunggal (Guinn et al., 2001; Smith et al., 2000; Wijnberger et al., 2002) dan bahkan bisa berbahaya. (Dunlop et al., 1997; Ogunyemi, 2005; J. D. Stewart et al., 1997; Uno et al., 1990)

Bahkan, program multipel GC antenatal ditemukan berhubungan dengan berkurangnya pengukuran ponderal termasuk berat lahir, tinggi lahir (Mazumder et al., 2008; Norberg et al., 2011; Ogunyemi, 2005; Peltoniemi et al., 2011; Rodríguez-Pinilla et al., 2006) dan lingkaran kepala lahir (Abbasi et al., 2000; Norberg et al., 2011; Rodríguez-Pinilla et al., 2006) dan tekanan darah

bayi yang tinggi dan ketebalan dinding miokardial,(Bloomfield et al., 1998; Mildenhall et al., 2006) dan juga dengan infeksi maternal seperti chorioamnionitis dan endometritis.(Abbasi et al., 2000; Mariotti et al., 2004; Ogunyemi, 2005) Rodriguez-Pinilla juga melaporkan bahwa eksposur antenatal terhadap program steroid tunggal dapat menghasilkan efek serupa dengan program multipel terkait berat dan tinggi lahir tapi tidak lingkar kepala.(Rodriguez-Pinilla et al., 2006)

Sehubungan dengan metabolisme tulang Fetus, ada beberapa studi yang membahas subjek ini. Namun, data yang ada menunjukkan bahwa program steroid antenatal tunggal dan multipel tidak memiliki efek merugikan terhadap metabolisme tulang bayi sebagaimana dibuktikan oleh level serum talipusar carboxy-terminal propeptide prokolagen tipe I, penanda untuk pembentukan tulang, dan cross-linked carboxy-terminal telopeptide prokolagen tipe I, penanda untuk resorpsi tulang. (Korakaki et al., 2007; Lindahl et al., 2009; Saarela et al., 2001)

Dampak pemberian GC maternal secara antenatal terhadap axis hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) neonatal telah diteliti secara ekstensif tetapi datanya masih kontroversial. Sandesh Kiran dan rekan menemukan bahwa program multiple dexamethasone antenatal yang menyebabkan penurunan RDS signifikan tanpa supresi adrenal, menurunkan pertumbuhan atau gangguan perkembangan saraf.(Sandesh Kiran et al., 2007) Namun, Schaffer dan kolega menemukan bahwa program tunggal GC antenatal dapat mengeliminasi kortison plasma akibat stres dan naiknya kortisol pada neonatus saat berumur 4 hari (Schäffer et al., 2009). Di sisi lain, Davis melaporkan bahwa pemberian GC antenatal pada kelahiran prematur yang berisiko dihubungkan dengan peningkatan kortisol plasma akibat nyeri terlepas dari tidak adanya perbedaan level baseline dibandingkan dengan bayi bandingan yang tidak mendapatkan perawatan 24 jam setelah kelahiran.(Davis et al., 2011) Peneliti lain telah menilai dampak program kortikosteroid antenatal pada HPA

axis dengan mengukur 17-OHP neonatal pada bercak darah filter-paper yang diambil 72 dan 96 jam setelah kelahiran, yang biasanya digunakan untuk skrining neonatus untuk CAH (Bagian 1.2.1). (Gatelas et al., 2004) Studi-studi ini mengungkapkan penurunan signifikan 17-OHP darah pada mereka yang menerima program multipel dibandingkan neonatus bandingan yang tidak mendapatkan perawatan. (Gatelas et al., 2004) Fakta ini menimbulkan keraguan atas efektivitas tes skrining tersebut khususnya untuk kelompok neonatus ini karena berkurangnya 17-OHP akibat prenatal steroid bisa salah diinterpretasikan sebagai tes negatif pada bayi yang terkena. Ng dkk. Menemukan bahwa pada setelah kelahiran hari ke-8 dan -14 level ACTH plasma neonatal dan kortison yang diukur setelah dilakukan tes stimulasi human *corticotrophin releasing hormone* (hCRH) sedikit lebih rendah pada mereka yang menerima beberapa kali suntikan dexamethasone secara antenatal dibandingkan dengan neonatus yang tidak menerimanya. Menariknya, ada korelasi negatif antara kortison plasma

dan jumlah suntikan antenatal dexamethasone.(Ng et al., 1999) Temuan-temuan ini merupakan indikasi kuat bahwa terapi steroid antenatal, khususnya program multipel, berpengaruh, meskipun mungkin sementara, terhadap harmoni HPA axis sehingga observasi neonatal harus dilakukan. Model hewan betamethasone prenatal menggunakan marmot melaporkan temuan yang sama bahwa ACTH dan kortisol plasma sama-sama disupresi oleh perawatan betamethasone prenatal. Ini berhubungan dengan penurunan signifikan mRNA reseptor mineralokortikoid hipokampus dan ekspresi protein khususnya pada anak laki-laki, tanpa perbedaan berarti antara GR mRNA dan ekspresi protein.(Owen & Matthews, 2003)

Ditemukan bahwa program steroid prenatal multipel tidak berdampak buruk terhadap maturasi saraf pendengaran ketika diamati 24 jam setelah lahir.(Amin & Guillet, 2007) Namun, penggunaan dexamethasone multipel, bukan betamethasone, dihubungkan dengan

peningkatan ekogenisitas parenkim otak yang persisten pada bayi prematur(Spinillo, Chiara, et al., 2004) dan juga leukomalasia kistik dan keterlambatan perkembangan saraf pada usia 2 tahun.(Spinillo, Viazzo, et al., 2004) Model hewan terapi steroid prenatal memberikan beberapa bukti terkait kemungkinan mekanisme glukokortikoid antenatal mencegah perdarahan intraventrikular pada bayi prematur. Pada tikus, terapi steroid prenatal bisa menginduksi stabilitas dan maturasi kapiler pleksus koroid karena meningkatkan dan integritas ketebalan membran basal, diikuti dengan penurunan perdarahan periventrikular dan intraventrikular.(Liu et al., 2008) Frekuensi dan keparahan perdarahan periventrikular dan intraventrikular semakin menurun dengan diberikannya suntikan vitamin K antenatal bersama program steroid.(Liu et al., 2006)

Data baru lain yang membandingkan kemanjuran program steroid tunggal dengan program multipel menyatakan tidak adanya perbedaan frekuensi

sindrom gangguan pernafasan, perdarahan intraventrikular, necrotizing enterocolitis, sepsis dan mortalitas neonatal pada neonatus yang menerima program betamethasone tunggal ataupun multipel. (Bontis et al., 2011)

Menurut studi yang sama, penggunaan program multipel tidak lebih baik daripada program tunggal. Manfaat yang sama didapat dari penggunaan steroid antenatal tunggal dan multipel untuk mengurangi kebutuhan akan dukungan tekanan darah setelah kelahiran pada bayi prematur ekstrem yang lahir antara umur 24 sampai 28 minggu. (Nair & Omar, 2009)

Atas dasar yang sama, ACOG Committee on Obstetric Practice mempublikasikan gagasannya tentang penggunaan program multipel. Komite merekomendasikan penggunaan program kortikosteroid tunggal untuk semua wanita hamil yang berisiko persalinan prematur pada usia kehamilan 24 sampai 34. Program penyelamat kortikosteroid antenatal tambahan bisa dipertimbangkan jika

program steroid awal diberikan lebih dari 2 minggu lebih awal.(Crane et al., 2003)

c. *Efek jangka panjang overeksposur GC prenatal*

Ada bukti yang terkumpul terkait peran penting yang dimainkan oleh overeksposur Fetus untuk GC endogen atau sintetis dan risiko penyakit metabolik dan kardiovaskular saat dewasa.(Benediktsson et al., 1993; M J Nyirenda et al., 1998) Jawaban kecil untuk gangguan intrauterin ini disebut (pemrograman Fetus Pada Penyakit Orang Dewasa).

BAB 3

PEMROGRAMAN FETUS PADA PENYAKIT ORANG DEWASA

Pemrograman mengacu pada adaptasi fisiologis, metabolis, atau perilaku yang terjadi karena eksposur terhadap atau kekurangan hormon, nutrisi, stres, dan agen lain selama periode penting perkembangan embrio dan Fetus. Gangguan-gangguan ini memodifikasi fungsi organ dan sistem dan bermanifestasi nantinya sebagai risiko penyakit dewasa. (D. J. Barker, 1998; J R Seckl, 1998) Konsep pemrograman muncul dari banyak studi epidemiologi. Contohnya, studi *follow up* sekelompok laki-laki yang lahir selama paceklik Duch di tahun 1944-45 menemukan bahwa eksposur terhadap malnutrisi dalam paruh pertama kehamilan berhubungan erat dengan obesitas ketika dewasa. (Ravelli et al., 1976) Studi-studi selanjutnya mengaitkan berat lahir yang rendah dengan hipertensi, penyakit jantung iskemik, intoleransi glukosa, resistensi insulin, diabetes tipe 2, hyperlipidaemia, hypercortisolaemia, obesitas, penyakit paru obstruktif, gagal ginjal dan gangguan reproduksi saat masa dewasa. (D. J. P. Barker, 1998)

Faktor-faktor yang dapat memprogram risiko penyakit di kemudian hari ada banyak tapi saling berinteraksi dan

meliputi kekurangan gizi,(Erhuma, Salter, et al., 2007) stress(Lazinski et al., 2008) dan gangguan endokrin.(Jonathan R Seckl, 2004) Ditemukan bahwa ibu yang kekurangan gizi mengakibatkan berat lahir Fetus dan plasenta yang rendah yang dihubungkan dengan GC plasma maternal yang tinggi dan ekspresi plasenta 11 β Hydroxysteroid Dehydrogenase-2 yang rendah dan selanjutnya overeksposur Fetus terhadap kortikosteron maternal pada tikus.(Belkacemi et al., 2011) Pola makan rendah protein, contohnya, memprogram terjadinya hipertensi,(Gardner et al., 1997; Langley-Evans, 1997) intoleransi glukosa(Dahri et al., 1991; Pinheiro et al., 2008) dan bahkan kelainan perilaku makan.(Bellinger & Langley-Evans, 2005) Pada manusia, overeksposur Fetus terhadap GC maternal seperti stres psikologis ibu, memprogram munculnya sindrom metabolis dengan BMI dan persentase lemak tubuh yang tinggi, resistensi insulin, dan profil lipid aterogenik pada anak di usia dewasa.(Entringer et al., 2009) Selain itu, anak dewasa yang terpapar stres ibu prenatal, kemudian GC endogen yang tinggi, memiliki keseimbangan T-helper 1 dan 2 yang berbeda dan sitokin yang abnormal dan akhirnya lebih rentan terhadap penyakit autoimun dan asma.(Entringer et al., 2008) Ada juga gangguan performa dan memori kognitif pada anak yang terekspos stres ibu dan GC endogen yang tinggi. Gangguan fungsi mental ini berhubungan dengan HPA axis yang berubah di kemudian

hari di mana ACTH meningkat dan level kortisol plasma menurun.(Entringer et al., 2009)

Menariknya, efek pemrograman yang sama ditemukan saat menggunakan GC sintetis seperti dexamethasone, yang merupakan substrat yang buruk untuk 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-2.(M J Nyirenda et al., 1998; Tang et al., 2011) Eksposur prenatal terhadap GC sintetis mengakibatkan kecemasan dan perilaku mirip depresi pada orang dewasa. Ada perubahan struktur otak dengan peningkatan signifikan volume *bed nucleus of the stria terminalis* dan pada sisi lain ada penurunan volume amigdala karena atrofi dendritis. Dopamin menurun dan reseptor 2 dopamin di-up-regulasi di area ini.(McArthur et al., 2005; Oliveira et al., 2012)

Eksposur dexamethasone selama kehamilan akhir juga dapat mengubah aktivitas jaringan hepatic dan adipos dan ekspresi β -HSD 1mRNA pada monyet marmoset yang kemudian diikuti dengan obesitas dan sindrom metabolik.(Moffat J Nyirenda et al., 2009) Jelas dari data ini bahwa eksposur Fetus terhadap kekurangan gizi, sebagai kejadian stres yang mengakibatkan overeksposur Fetus terhadap GC maternal endogen, dan juga overeksposur terhadap GC sintetis, yang merupakan substrat yang buruk untuk 11 β -HSD 2 plasenta, memiliki jalur mekanistik yang sama dalam pemrograman sindrom metabolik anak di usia dewasa.

A. Usulan Mekanisme Pemrograman Fetus Pada Penyakit Orang Dewasa

Konsep pemrograman dimulai 50 tahun yang lalu(Neel, 1962) dan dibuktikan oleh studi hewan(Erhuma, Bellinger, et al., 2007; Langley-Evans, 1997) dan manusia,(Norberg et al., 2011; Jonathan R Seckl, 2004) namun mekanisme yang terjadi selama kehidupan intrauterin yang terbawa dalam memori tiap molekul, gen, sel, jaringan dan organ sistem tubuh belum sepenuhnya jelas. Banyak hipotesis telah diajukan yang disertai dengan kelebihan dan kelemahannya masing-masing. Ini meliputi modifikasi epigenetik DNA, ekspresi dan regulasi gen yang berubah, disrupsi struktur organ karena variasi dalam jumlah sel dan diferensiasi serta remodeling apoptosis.(R A Waterland & Garza, 1999; Robert A Waterland & Jirtle, 2004) Usulan mekanisme lainnya adalah “hormonal imprinting” di mana eksposur dalam tingkat yang abnormal terhadap hormon tertentu selama periode plastisitas jaringan tertentu dapat menghasilkan kelainan metabolisme seumur hidup.(Csaba, 1980)

1. *Remodeling jaringan*

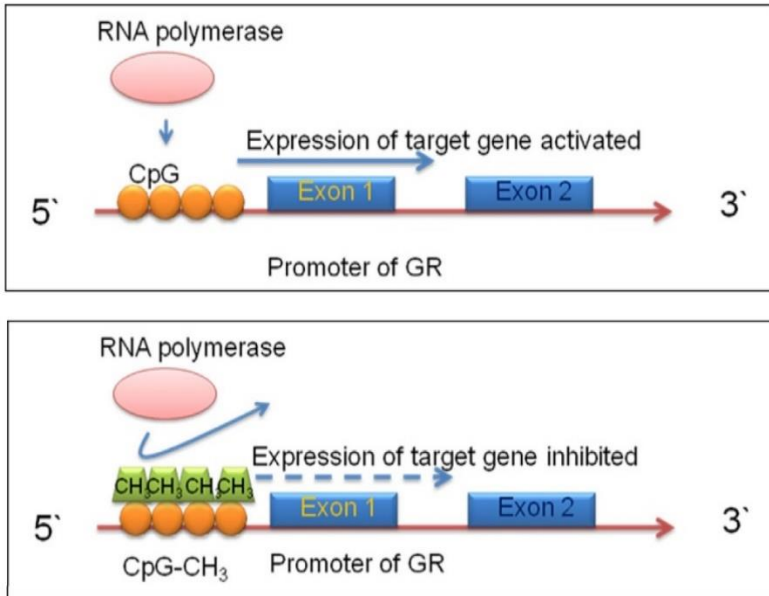
Pada model ibu kekurangan gizi, pemrograman ditemukan berhubungan dengan ukuran organ dan massa sel total yang lebih kecil.(Dahri et al., 1991) Dalam model ini, pemrograman

diabetes, disertai oleh perubahan struktur pankreas, utamanya dengan menurunnya massa sel- β karena menurunnya proliferasi dan meningkatnya apoptosis.(Berney et al., 1997) Dalam model ini kehamilan tikus minggu terakhir diidentifikasi sebagai periode penting pemrograman. Serupa, pemrograman hipertensi dikaitkan dengan menurunnya jumlah nefron dan gangguan keseimbangan elektrolit dan cairan ginjal.(Langley-Evans et al., 1999) GC, yang sintetis ataupun endogen, memediasi efek pemrograman mereka melalui mekanisme yang sama. Seperti yang disebutkan sebelumnya bahwa gangguan psikologis, perilaku dan neuromuskular yang diamati berhubungan dengan berkurangnya volume otak yang bertanggung jawab atas fungsi tertentu tersebut. Selain itu, dexamethasone prenatal mengakibatkan penurunan tajam timus.(Dietert et al., 2003) Oleh karena itu, eksposur antenatal terhadap glukokortikoid di atas batas fisiologis akan mengganggu pertumbuhan dan ukuran akhir organ Fetus yang sedang berkembang dan, akhirnya, kapasitas fungsi mereka yang akan bermanifestasi sebagai penyakit di usia dewasa.

2. *Modifikasi DNA epigenetik*

Fenomena epigenetik mengacu pada perubahan fungsi genomik turunan tanpa mengubah sekuens DNA. (Lorenzen et al., 2012) Modifikasi epigenetik utamanya melibatkan metilasi DNA, modifikasi histone, dan efek miRNA. (Hussain, 2012) Metilasi DNA telah diteliti dengan baik. Dalam kasus ini ada metilasi residu sitosin dalam dinukleotida CpG. Saat metilasi abnormal pulau-pulau CpG terjadi di regio promotor gen ini akan mengakibatkan pemblokiran informasi genetik dan berubahnya fungsi biologis. (Lorenzen et al., 2012) Status metilasi adalah status yang dinamis dan perubahan diamati sejak fertilisasi di mana genom maternal dan paternal mengalami demetilasi ekstensif yang diikuti oleh metilasi selektif tepat sebelum implantasi (Bird, 2002). Perubahan status metilasi ini diduga memainkan peran penting dalam diferensiasi sel dan perkembangan organ. (Burdge et al., 2007) Metilasi DNA menghalangi pengikatan faktor transkripsi ke promotor gen target (Gambar 5) dan karena itu menghalangi ekspresi gen atau mendorong pengikatan *methyl CpG binding protein* (MeCP2) yang merekrut kompleks protein lain

untuk mengikat ke DNA yang mengakibatkan struktur kromatin yang tertutup dan pemblokiran transkripsional.(Burdge et al., 2007)



Gambar 5. Modifikasi epigenetik promotor GR oleh CpG mengubah metilasi.

Pola makan ibu rendah protein selama kehamilan sebagai model eksperimental pemrograman sindrom metabolik seperti fenotipe ditemukan berhubungan dengan perubahan metilasi DNA pada gen kunci. Contohnya, pola makan ibu rendah protein mengakibatkan overekspresi GR dan penurunan ekspresi 11 β -HSD 2 di hati, paru-paru, ginjal dan otak anak.(Bertram et al.,

2001) GC sintesis mengakibatkan ekspresi hepatic dan aktivitas phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK), enzim utama yang bertanggung jawab atas glukoneogenesis dan kemudian memproduksi resistensi insulin pada model ini.(Burns et al., 1997) Menariknya, perubahan-perubahan ekspresi gen target ini berhubungan dengan berubahnya status metilasi di area promotor mereka. Promotor GR ditemukan ter-hipometilasi di jaringan hati pada anak usia 5 minggu.(Lillicrop et al., 2005) Beberapa bukti awal menunjukkan bahwa hipometilasi GR terjadi selama embriogenesis awal bahkan sebelum diferensiasi garis sel, ini karena temuan bahwa hipometilasi GR yang ditemukan di semua jaringan anak yang diperiksa pada model ini.(Burdge et al., 2007) Hipometilasi promotor GR dihubungkan dengan modifikasi histone, karena menurunnya asetilasi, sedikit banyak memfasilitasi transkripsi.(Lillicrop et al., 2007) Suplementasi pola makan protein rendah ibu dengan glisin atau asam folat mencegah terbentuknya sindrom metabolik seperti fenotipe dan juga hipometilasi promotor GR. Serupa, eksposur stres perinatal menyebabkan perubahan respons stres pada anak yang terbukti disertai dengan hipermetilasi promotor

GR pada dinukleotida CpG spesifik di hipokampus anak. Perubahan-perubahan ini hilang pada otak dewasa dengan pemberian *intra-cranial histone deacetylase inhibitor*.(Weaver et al., 2006) Serupa, eksposur Fetus manusia terhadap stres maternal selama tiga bulan kedua dan ketiga dihubungkan dengan meningkatnya metilasi pada sekuens CpG tertentu di akson 1F dari gen GR yang dianalisis pada sel mononuklear darah tali pusat dan pada umur 3 bulan ada hubungan signifikan antara metilasi CpG yang lebih tinggi pada gen GR dan respons kortisol plasma yang lebih tinggi terhadap stres.(Oberlander et al., 2008) Modifikasi DNA epigenetik yang terlihat pada malnutrisi antenatal atau eksposur dexamethasone diturunkan ke generasi kedua,(Drake et al., 2005) namun, pada manusia ini perlu diteliti lebih lanjut. Diduga bahwa eksposur GC, baik yang endogen seperti pada stres psikologis ibu atau kekurangan nutrisi atau karena pemberian GC sintetis antenatal, berujung pada perubahan metilasi DNA melalui pengurangan ketersediaan asam folat.(Terzolo et al., 2004) N5-methyltetrahydrofolate merupakan turunan asam folat dan dianggap sebagai salah donor penting metil, oleh karena itu, kendala

ketersediaan asam folat apa pun juga akan mempengaruhi ketersediaan donor metil.

Semua data penting ini memberi bukti kuat bahwa lingkungan hidup intrauterin memainkan peran penting dalam kehidupan manusia saat dewasa dan bahwa kondisi yang kurang baik akan mempengaruhi unit dasar dalam tubuh, yaitu DNA. Oleh karena itu, fungsi DNA yang berubah melalui modifikasi epigenetik akan membatasi kapasitas penuh fungsional organ-organ kunci dewasa dan akhirnya berubah menjadi penyakit. Pemahaman mekanisme penyakit dapat membuka gerbang menuju ditemukannya penanda awal untuk risiko penyakit dan yang terpenting, strategi terapeutik yang lebih terfokus.

3. *Overeksposur glukokortikoid*

Sebagian besar studi model hewan pemrograman penyakit dan manusia yang meliputi data epidemiologis mengindikasikan bahwa glukokortikoid memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit kardio-metabolik dan neuro-psikologis saat dewasa. Efek merugikan glukokortikoid ini bisa terjadi secara langsung karena glukokortikoid sintetis dan hipersekreasi glukokortikoid maternal

endogen akibat stres atau secara tidak langsung karena jenis-jenis stres lain seperti kekurangan makanan. Terjadinya berat badan rendah, hipertensi, intoleransi glukosa dan resistensi insulin pada anak tikus betina hamil yang diberi makan rendah protein selama kehamilan dikaitkan dengan menurunnya ekspresi dan aktivitas 11β -HSD 2 plasenta yang mengakibatkan masuknya glukokortikoid ibu dalam jumlah tinggi ke kompartemen Fetus dan juga peningkatan sensitivitas organ metabolik seperti hati, ginjal dan jaringan adiposa terhadap glukokortikoid karena tingginya ekspresi GR di organ-organ ini. (Bertram et al., 2001; Langley-Evans et al., 1996) Terjadinya sindrom metabolik seperti fenotipe pada model hewan ini telah direplikasi pada anak manusia yang terekspos glukokortikoid sintetis prenatal karena persalinan prematur berisiko untuk merangsang maturitas paru-paru dan juga pada anak manusia yang terekspos glukokortikoid ibu yang tinggi karena stres maternal selama kehamilan. Oleh karena itu, overeksposur glukokortikoid pada Fetus merupakan jalur pemrograman utama terlepas dari variasi gangguan prenatal. Hipotesis ini memiliki banyak bukti pendukung dari model pola makan protein rendah dan studi manusia

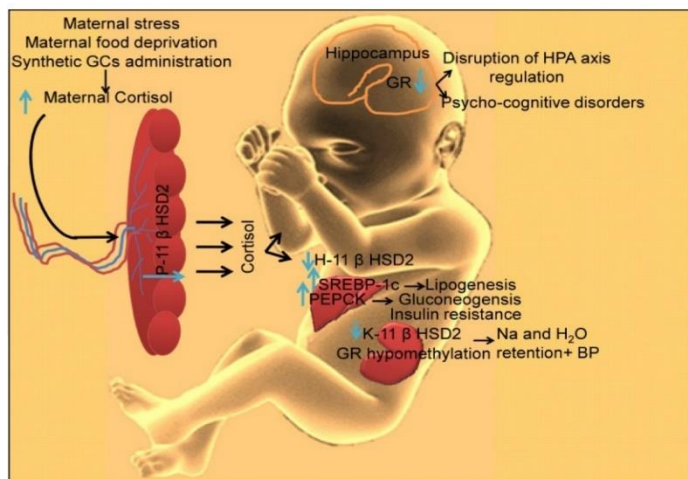
lain. Pada hewan pengerat, tikus betina hamil yang dirawat dengan inhibitor 11 β -HSD 2 plasenta, carbenoxolone, mengakibatkan berat lahir rendah dan hipertensi saat dewasa.(Benediktsson et al., 1993) Hipertensi pada model protein rendah juga tergantung pada glukokortikoid karena adrenaletomi ibu secara signifikan mengurangi tekanan darah untuk mengontrol level dan pengganti kortikosteron mengembalikan kondisi hipertensif yang diamati pada anak-anak yang terekspos tersebut.(Gardner et al., 1997) Pada manusia, aktivitas 11 β -HSD 2 plasenta berkorelasi dengan berat lahir (P. M. Stewart et al., 1995) dan berkurang saat preeklamsia(McCalla et al., 1998) dan Fetus intrauterin yang pertumbuhannya terhambat.(McTernan et al., 2001) Selain itu, mutasi gen 11 β -HSD 2 secara konstan mengakibatkan berat lahir Fetus yang lebih rendah dibandingkan Fetus manusia normal.(Kitanaka et al., 1996) GC ibu yang tinggi berhubungan dengan 11 β -HSD 2 plasenta yang rendah, GC plasma Fetus yang tinggi, ekspresi protein 11 β -HSD 2 hepatic yang rendah dan aktivitas enzim yang menyebabkan overekspresi dan aktivitas enzim glukoneogenesis hepatic utama,

phosphoenolpyruvate kinase (PEPCK), yang dihubungkan dengan resistensi insulin dan intoleransi glukosa. Di ginjal, peran utama 11 β -HSD 2 adalah mencegah GC mengisi dan mengaktifkan reseptor mineralokortikoid (MR),(Martinerie et al., 2012) lihat gambar 6.

Anak yang terekspos GC mengalami ekspresi 11 β -HSD 2 yang rendah dan ekspresi GR yang tinggi dan juga hipometilasi promotor GR di ginjal.(Wyrwoll et al., 2007) Kortisol kemudian akan menjalankan aktivitas mineralokortikoid melalui pengikatan MR di ginjal dan mengakibatkan retensi sodium dan air, hipokalemia, konsentrasi renin dan aldosteron plasma rendah, dan akhirnya hipertensi saat dewasa.(Ferrari et al., 2000) Di otak, defisit kognitif, perubahan memori dan gangguan psikologis pada anak yang terekspos GC dihubungkan dengan penurunan ekspresi GR di hipocampus,(Basta-Kaim et al., 2011) yang dapat menghalangi regulasi umpan balik negatif HPA axis oleh kortisol plasma dan karena itu menghasilkan regulasi abnormal axis neurohormonal krusial ini GC merangsang ekspresi faktor transkripsi lipogenik utama, *Sterol regulatory element binding protein-1c* (SREBP-1c) di hati.(Erhuma et al., 2009) Tikus

transgenik SREBP-1c, dengan overekspresi mRNA dan protein faktor nuklear ini mengalami hiperinsulinemia, hiperglikemia, dan steatosis hati.(Horton et al., 2003; Shimomura et al., 1998)

Menariknya, sindrom metabolik seperti fenotipe yang terjadi pada anak yang terekspos pola makan rendah protein dihubungkan dengan ekspresi abnormal SREBP-1c. mRNA SREBP-1c dan ekspresi protein terbatas dari lahir sampai usia 9 bulan pada anak tikus. Namun, pada usia 18 bulan, overekspresi kentara didapati khususnya di jaringan hepatic dengan kejadian perlemakan hati non-alkoholik, hiperkolestreamia, hipertrigliseridamia, hiperglikemia dan resistensi insulin. (Erhuma, Salter, et al., 2007)



Gambar 6. Glucocorticoids berperan penting dalam pemrograman penyakit dewasa. Paparan prenatal terhadap kadar glucocorticoids ibu yang tinggi terkait dengan penurunan ekspresi dan aktivitas P-11 β HSD2, K-11 β HSD2 dan H11 β HSD2. Di hepar akan menginduksi SREBP-1c dan lipogenesis dan PEPCK dan glukoneogenesis hepar. Pada ginjal, GR hipomethylasi dan penurunan aktivitas K-11 β HSD2 terkait dengan lebih banyak retensi Na dan H₂O dan akhirnya tinggi BP. P-11 β HSD2: Placental 11 β Hydroxysteroid dehydrogenase 2, K: Kidney, H: Hepatic, SREBP-1c: Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c, PEPCK: Phosphoenolpyruvate kinase, Na: Sodium, BP: Blood pressure.

BAB 4

KESIMPULAN

Pemahaman patogenesis gangguan kardio-metabolik dan psiko-kognitif saat ini telah melampaui konsep bahwa penyakit-penyakit tersebut disebabkan oleh faktor perilaku dan lingkungan saat ini. Jelas bahwa kesehatan masa dewasa bermula dari kesejahteraan saat masih berupa Fetus atau bahkan gamet. Masalah lingkungan internal kakek nenek bisa berdampak pada kesehatan manusia di generasi-generasi selanjutnya. Bahkan, faktor-faktor yang ada di awal kehidupan akan meningkatkan kerentanan dan kerawanan individu terhadap kejadian lingkungan yang tidak diinginkan di kemudian hari. Saat ini jelas bahwa kondisi lingkungan yang berbeda di awal kehidupan memiliki jalur pemrograman yang sama. Mekanisme pemrograman mulai terungkap, meliputi modifikasi DNA epigenetik dan status metilasi promotor yang mengakibatkan perubahan ekspresi gen dan juga over eksposur glukokortikoid sebagai mekanisme primer, dan remodeling jaringan dan mengecilnya ukuran organ dan tubuh sebagai mekanisme sekunder. Over eksposur glukokortikoid merupakan pemicu utama dalam pemrograman ini, oleh karena itu, penggunaan klinis glukokortikoid prenatal seperti betamethasone dan dexamethasone untuk merangsang

maturasi paru-paru pada Fetus prematur perlu dievaluasi dengan cermat karena mereka dapat memasuki kompartemen Fetus dengan sangat mudah. Implementasi program rutin glukokortikoid multipel harus dikurangi dan dialihkan untuk kasus-kasus tertentu saja. Jumlah maksimal program dan dosis terapeutik terendah dari tiap program berikutnya harus distandarkan. Namun, glukokortikoid prenatal telah menghasilkan model yang tepat untuk mempelajari efek pemberian langsung hormon pemrograman ini untuk kandidat ibu manusia. Meskipun demikian, studi-studi ini baru mencakup tahap neonatal dan masih membutuhkan penelitian lebih lanjut. Pemahaman tentang bagaimana lingkungan awal kehidupan yang tidak kondusif masih dapat berujung pada patogenesis di usia dewasa sangat penting untuk mengidentifikasi penanda pra penyakit yang dapat diterapkan secara klinis dalam pemeriksaan kesehatan bahkan sebelum penyakit itu sendiri berkembang. Hal ini akan mengarah pada intervensi perilaku dan gaya hidup awal yang dapat menunda timbulnya penyakit selama bertahun-tahun atau bahkan menghambat patogenesis pada tahap sebelum penyakit. Jelas hal ini akan menurunkan beban keuangan otoritas kesehatan dan akan banyak memangkas biaya perawatan medis dan bedah dari komplikasi yang ditimbulkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbasi, S., Hirsch, D., Davis, J., Tolosa, J., Stouffer, N., Debbs, R., & Gerdes, J. S. (2000). Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 182(5), 1243–1249. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.104789>
- Adler RA, R. C. (1994). Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*.
- Akhter, A., Das, V., Naik, S., Faridi, R. M., Pandey, A., & Agrawal, S. (2012). Upregulation of HLA-G in JEG-3 cells by dexamethasone and hydrocortisone. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 285(1), 7–14. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1880-3>
- Amin, S. B., & Guillet, R. (2007). Auditory neural maturation after exposure to multiple courses of antenatal betamethasone in premature infants as evaluated by auditory brainstem response. *Pediatrics*, 119(3), 502–508. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2174>
- Anderson, A. B., Gennser, G., Jeremy, J. Y., Ohrlander, S., Sayers, L., & Turnbull, A. C. (1977). Placental transfer and metabolism of betamethasone in human pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 49(4), 471–474.
- Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. (1995). *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 48(3), 340–342. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0020-7292\(95\)90313-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0020-7292(95)90313-5)
- Avery, M E Mead, J. (1959). Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *A.M.A. Journal of Diseases of Children*, 97(5, Part 1), 517–

523.

<https://doi.org/10.1001/archpedi.1959.02070010519001>

- Bamberger, C. M., Bamberger, A. M., De Castro, M., & Chrousos, G. P. (1995). Glucocorticoid receptor β , a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. *Journal of Clinical Investigation*, 95(6), 2435–2441.
<https://doi.org/10.1172/JCI117943>
- Barker, D. J. (1998). In utero programming of chronic disease. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 95(2), 115–128.
- Barker, D. J. P. (1998). *Mothers, babies, and health in later life* (2nd ed.). Churchill Livingstone.
- Basta-Kaim, A., Budziszewska, B., Leśkiewicz, M., Fijał, K., Regulska, M., Kubera, M., Wędzony, K., & Lasoń, W. (2011). Hyperactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in lipopolysaccharide-induced neurodevelopmental model of schizophrenia in rats: effects of antipsychotic drugs. *European Journal of Pharmacology*, 650(2–3), 586–595.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.09.083>
- Beijers, R., Jansen, J., Riksen-Walraven, M., & de Weerth, C. (2010). Maternal prenatal anxiety and stress predict infant illnesses and health complaints. *Pediatrics*, 126(2), e401-9.
<https://doi.org/10.1542/peds.2009-3226>
- Belkacemi, L., Jelks, A., Chen, C.-H., Ross, M. G., & Desai, M. (2011). Altered placental development in undernourished rats: role of maternal glucocorticoids. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 9, 105.
<https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-105>

- Bellinger, L., & Langley-Evans, S. C. (2005). Fetal programming of appetite by exposure to a maternal low-protein diet in the rat. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 109(4), 413–420. <https://doi.org/10.1042/CS20050127>
- Benediktsson, R., Lindsay, R. S., Noble, J., Seckl, J. R., & Edwards, C. R. (1993). Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet (London, England)*, 341(8841), 339–341. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90138-7](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90138-7)
- Berg, A. L., & Nilsson-Ehle, P. (1996). ACTH lowers serum lipids in steroid-treated hyperlipemic patients with kidney disease. *Kidney International*, 50(2), 538–542. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.346>
- Berney, D. M., Desai, M., Palmer, D. J., Greenwald, S., Brown, A., Hales, C. N., & Berry, C. L. (1997). The effects of maternal protein deprivation on the fetal rat pancreas: major structural changes and their recuperation. *The Journal of Pathology*, 183(1), 109–115. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199709\)183:1<109::AID-PATH1091>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199709)183:1<109::AID-PATH1091>3.0.CO;2-B)
- Bertram, C., Trowern, A. R., Copin, N., Jackson, A. A., & Whorwood, C. B. (2001). The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology*, 142(7), 2841–2853. <https://doi.org/10.1210/endo.142.7.8238>
- Bird, A. (2002). DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes & Development*, 16(1), 6–21. <https://doi.org/10.1101/gad.947102>

- Bloomfield, F. H., Knight, D. B., & Harding, J. E. (1998). Side effects of 2 different dexamethasone courses for preterm infants at risk of chronic lung disease: a randomized trial. *The Journal of Pediatrics*, 133(3), 395–400. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70277-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70277-x)
- Bontis, N., Vavilis, D., Tsolakidis, D., Goulis, D. G., Tzeveleakis, P., Kellartzis, D., & Tarlatzis, B. C. (2011). Comparison of single versus multiple courses of antenatal betamethasone in patients with threatened preterm labor. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 38(2), 165–167.
- Burdge, G. C., Hanson, M. A., Slater-Jefferies, J. L., & Lillycrop, K. A. (2007). Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? *The British Journal of Nutrition*, 97(6), 1036–1046. <https://doi.org/10.1017/S0007114507682920>
- Burns, S. P., Desai, M., Cohen, R. D., Hales, C. N., Iles, R. A., Germain, J. P., Going, T. C., & Bailey, R. A. (1997). Gluconeogenesis, glucose handling, and structural changes in livers of the adult offspring of rats partially deprived of protein during pregnancy and lactation. *The Journal of Clinical Investigation*, 100(7), 1768–1774. <https://doi.org/10.1172/JCI119703>
- Buss, C., Davis, E. P., Muftuler, L. T., Head, K., & Sandman, C. A. (2010). High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-9-year-old children. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 141–153. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.07.010>
- Cameron, A., Henley, D., Carrell, R., Zhou, A., Clarke, A., & Lightman, S. (2010). Temperature-responsive

- release of cortisol from its binding globulin: A protein thermocouple. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(10), 4689–4695. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0942>
- Canalis, E. (1996). Mechanisms Implications in Bone: Osteoporosis * of Glucocorticoid Action to Glucocorticoid-Induced Glucocorticoid Actions In vivo Glucocorticoid Actions on Osteoblasts. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 81(10), 3441–3447.
- Charmandari, E., Brook, C. G. D., & Hindmarsh, P. C. (2002). Why is management of patients with classical congenital adrenal hyperplasia more difficult at puberty? *Archives of Disease in Childhood*, 86(4), 266–269. <https://doi.org/10.1136/ad.86.4.266>
- Cheng, Y. H., Nicholson, R. C., King, B., Chan, E. C., Fitter, J. T., & Smith, R. (2000). Corticotropin-releasing hormone gene expression in primary placental cells is modulated by cyclic adenosine 3',5'-monophosphate. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(3), 1239–1244. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.3.6420>
- Choi, H. K., & Seeger, J. D. (2005). Glucocorticoid use and serum lipid levels in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis and Rheumatism*, 53(4), 528–535. <https://doi.org/10.1002/art.21329>
- Chrousos, G. A., Kattah, J. C., Beck, R. W., & Cleary, P. A. (1993). Side effects of glucocorticoid treatment. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Jama*, 269(16), 2110–2112.
- Chrousos, G. P., Charmandari, E., & Kino, T. (2004). Editorial: Glucocorticoid Action Networks - An Introduction to Systems Biology. *Journal of Clinical*

Endocrinology and Metabolism, 89(2), 563–564.
<https://doi.org/10.1210/jc.2003-032026>

- Chrousos, G. P., & Kino, T. (2009). Glucocorticoid Signaling in the Cell: Expanding Clinical Implications to Complex Human Behavioral and Somatic Disorders George. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1179(1), 153–166.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04988.x>
- Chung, C. C., Shimmin, L., Natarajan, S., Hanis, C. L., Boerwinkle, E., & Hixson, J. E. (2009). Glucocorticoid receptor gene variant in the 3' untranslated region is associated with multiple measures of blood pressure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(1), 268–276. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1089>
- Connolly, J. D., Goodale, M. A., Menon, R. S., & Munoz, D. P. (2002). Human fMRI evidence for the neural correlates of preparatory set. *Nature Neuroscience*, 5(12), 1345–1352. <https://doi.org/10.1038/nn969>
- Cox, G. (1995). Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 154(9), 4719–4725.
- Crane, J., Armson, A., Brunner, M., De La Ronde, S., Farine, D., Keenan-Lindsay, L., Leduc, L., Schneider, C., & Van Aerde, J. (2003). Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et Gynecologie Du Canada: JOGC*, 25(1), 45–52. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)31081-7](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)31081-7)
- Csaba, G. (1980). Phylogeny and ontogeny of hormone

receptors: the selection theory of receptor formation and hormonal imprinting. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 55(1), 47–63. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185x.1980.tb00687.x>

- Cupps, T. R., Edgar, L. C., Thomas, C. A., & Fauci, A. S. (1984). Multiple mechanisms of B cell immunoregulation in man after administration of in vivo corticosteroids. *The Journal of Immunology*, 132(1), 170 LP – 175.
- D. Golan, A. Tashjian, E. Armstrong, A. A. (2008). Principles of Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy,. *Australasian Emergency Nursing Journal*, 12(2), 65–65. <https://doi.org/10.1016/j.aenj.2008.08.003>
- Da Silva, J. A. (1999). Sex hormones and glucocorticoids: interactions with the immune system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 876, 102–108. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07628.x>
- Dahri, S., Snoeck, A., Reusens-Billen, B., Remacle, C., & Hoet, J. J. (1991). Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. *Diabetes*, 40 Suppl 2, 115–120. <https://doi.org/10.2337/diab.40.2.s115>
- Dallman MF, Strack AM, Akana SF, Bradbury MJ, Hanson ES, Scribner KA, et al. (1993). *Feast and Famine: Critical Role of Glucocorticoids with Insulin in Daily Energy Flow*. (pp. 303–347). *Frontiers in Neuroendocrinology*.
- Davis, E. P., Waffarn, F., & Sandman, C. A. (2011). Prenatal treatment with glucocorticoids sensitizes the hpa axis response to stress among full-term

- infants. *Developmental Psychobiology*, 53(2), 175–183. <https://doi.org/10.1002/dev.20510>
- de Souza-Talarico, J. N., Marin, M.-F., Sindi, S., & Lupien, S. J. (2011). Effects of stress hormones on the brain and cognition: Evidence from normal to pathological aging. *Dementia & Neuropsychologia*, 5(1), 8–16. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642011DN05010003>
- Derk, C. T., & DeHoratius, R. J. (2004). Systemic lupus erythematosus and acute pancreatitis: a case series. *Clinical Rheumatology*, 23(2), 147–151. <https://doi.org/10.1007/s10067-003-0793-3>
- Diederich, S., Eigendorff, E., Burkhardt, P., Quinkler, M., Bumke-Vogt, C., Rochel, M., Seidelmann, D., Esperling, P., Oelkers, W., & Bähr, V. (2002). 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: an important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(12), 5695–5701. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020970>
- Dietert, R. R., Lee, J.-E., Olsen, J., Fitch, K., & Marsh, J. A. (2003). Developmental immunotoxicity of dexamethasone: comparison of fetal versus adult exposures. *Toxicology*, 194(1–2), 163–176. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2003.07.001>
- Dollfus, C., Patetta, M., Siegel, E., & Cross, A. W. (1990). Infant mortality: a practical approach to the analysis of the leading causes of death and risk factors. *Pediatrics*, 86(2), 176–183.
- Drake, A. J., Walker, B. R., & Seckl, J. R. (2005). Intergenerational consequences of fetal programming by in utero exposure to glucocorticoids in rats.

American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 288(1), R34-8. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00106.2004>

Duma, D., Jewell, C. M., & Cidlowski, J. A. (2006). Multiple glucocorticoid receptor isoforms and mechanisms of post-translational modification. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 102(1-5), 11-21.

<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.09.009>

Dunlop, S. A., Archer, M. A., Quinlivan, J. A., Beazley, L. D., & Newnham, J. P. (1997). Repeated prenatal corticosteroids delay myelination in the ovine central nervous system. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*, 6(6), 309-313.

[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6661(199711/12)6:6<309::AID-MFM1>3.0.CO;2-S)

[6661\(199711/12\)6:6<309::AID-MFM1>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6661(199711/12)6:6<309::AID-MFM1>3.0.CO;2-S)

Dy, J., Guan, H., Sampath-Kumar, R., Richardson, B. S., & Yang, K. (2008). Placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is reduced in pregnancies complicated with idiopathic intrauterine growth Restriction: evidence that this is associated with an attenuated ratio of cortisone to cortisol in the umbilical artery. *Placenta*, 29(2), 193-200.

<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2007.10.010>

Elimian, A, Verma, U., Canterino, J., Shah, J., Visintainer, P., & Tejani, N. (1999). Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstetrics and Gynecology*, 93(2), 174-179.

[https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00400-1](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00400-1)

Elimian, Andrew, Garry, D., Figueroa, R., Spitzer, A., Wiencek, V., & Quirk, J. G. (2007). Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, 110(1), 26-30.

<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000268281.36788.81>

- Ellis, H. (2009). On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-renal Capsules. *Bmj*, 339(oct14 2), b4183–b4183. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4183>
- Ellman, L. M., Schetter, C. D., Hobel, C. J., Chicz-Demet, A., Glynn, L. M., & Sandman, C. A. (2008). Timing of fetal exposure to stress hormones: effects on newborn physical and neuromuscular maturation. *Developmental Psychobiology*, 50(3), 232–241. <https://doi.org/10.1002/dev.20293>
- Entringer, S., Buss, C., Kumsta, R., Hellhammer, D. H., Wadhwa, P. D., & Wüst, S. (2009). Prenatal psychosocial stress exposure is associated with subsequent working memory performance in young women. *Behavioral Neuroscience*, 123(4), 886–893. <https://doi.org/10.1037/a0016265>
- Entringer, S., Kumsta, R., Nelson, E. L., Hellhammer, D. H., Wadhwa, P. D., & Wüst, S. (2008). Influence of prenatal psychosocial stress on cytokine production in adult women. *Developmental Psychobiology*, 50(6), 579–587. <https://doi.org/10.1002/dev.20316>
- Erhuma, A., Bellinger, L., Langley-Evans, S. C., & Bennett, A. J. (2007). Prenatal exposure to undernutrition and programming of responses to high-fat feeding in the rat. *The British Journal of Nutrition*, 98(3), 517–524. <https://doi.org/10.1017/S0007114507721505>
- Erhuma, A., McMullen, S., Langley-Evans, S. C., & Bennett, A. J. (2009). Feeding pregnant rats a low-protein diet alters the hepatic expression of SREBP-1c in their offspring via a glucocorticoid-related mechanism. *Endocrine*, 36(2), 333–338.

<https://doi.org/10.1007/s12020-009-9225-8>

Erhuma, A., Salter, A. M., Sculley, D. V, Langley-Evans, S. C., & Bennett, A. J. (2007). Prenatal exposure to a low-protein diet programs disordered regulation of lipid metabolism in the aging rat. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 292(6), E1702-14.

<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00605.2006>

Evans, M. I., Chrousos, G. P., Mann, D. W., Larsen, J. W. J., Green, I., McCluskey, J., Loriaux, D. L., Fletcher, J. C., Koons, G., & Overpeck, J. (1985). Pharmacologic suppression of the fetal adrenal gland in utero. Attempted prevention of abnormal external genital masculinization in suspected congenital adrenal hyperplasia. *JAMA*, 253(7), 1015–1020.

Ferrari, P., Lovati, E., & Frey, F. J. (2000). The role of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human hypertension. *Journal of Hypertension*, 18(3), 241–248. <https://doi.org/10.1097/00004872-200018030-00001>

Fowden, A. L., & Forhead, A. J. (2004). Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction (Cambridge, England)*, 127(5), 515–526. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00033>

Gabriel, S. E., Jaakkimainen, L., & Bombardier, C. (1991). Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 115(10), 787–796. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-10-787>

Gaillard, R. C. (2001). Interaction between the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the immunological system. *Annales d'endocrinologie*,

62(2), 155–163.

- Galon, J., Franchimont, D., Hiroi, N., Frey, G., Boettner, A., Ehrhart-Bornstein, M., O'shea, J. J., Chrousos, G. P., & Bornstein, S. R. (2002). Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *The FASEB Journal*, 16(1), 61–71. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0245com>
- Gardner, D. S., Jackson, A. A., & Langley-Evans, S. C. (1997). Maintenance of Maternal Diet-Induced Hypertension in the Rat Is Dependent on Glucocorticoids. *Hypertension*, 30(6), 1525–1530. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.30.6.1525>
- Gatelais, F., Berthelot, J., Beringue, F., Descamps, P., Bonneau, D., Limal, J.-M., & Coutant, R. (2004). Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatric Research*, 56(5), 701–705. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000142733.50918.6E>
- Giannopoulos, G. (1975). Early events in the action of glucocorticoids in developing tissues. *Journal of Steroid Biochemistry*, 6(5), 623–631. [https://doi.org/10.1016/0022-4731\(75\)90043-6](https://doi.org/10.1016/0022-4731(75)90043-6)
- Gillman, M. W., Rich-Edwards, J. W., Huh, S., Majzoub, J. A., Oken, E., Taveras, E. M., & Rifas-Shiman, S. L. (2006). Maternal corticotropin-releasing hormone levels during pregnancy and offspring adiposity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 14(9), 1647–1653. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.189>
- Granata, C., Jamnick, N. A., & Bishop, D. J. (2018).

Principles of Exercise Prescription, and How They Influence Exercise-Induced Changes of Transcription Factors and Other Regulators of Mitochondrial Biogenesis. *Sports Medicine*, 48(7), 1541–1559. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0894-4>

Graner, J. L. (1985). Addison, pernicious anemia and adrenal insufficiency. *Canadian Medical Association Journal*, 133(9), 855-857+880.

Guinn, D. A., Atkinson, M. W., Sullivan, L., Lee, M., MacGregor, S., Parilla, B. V, Davies, J., Hanlon-Lundberg, K., Simpson, L., Stone, J., Wing, D., Ogasawara, K., & Muraskas, J. (2001). Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *Jama*, 286(13), 1581–1587. <https://doi.org/10.1001/jama.286.13.1581>

Gurwitz, J. H., Bohn, R. L., Glynn, R. J., Monane, M., Mogun, H., & Avorn, J. (1994). Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Archives of Internal Medicine*, 154(1), 97–101.

Hollenberg, Stanly. M Weinberger, C., Ong, E. S., Cerelli, G., Oro, A., Lebo, R., Thompson, E. B., Rosenfeld, M. G., & Evans, R. M. (1985). Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature*, 318(6047), 635–641.

Horton, J. D., Shimomura, I., Ikemoto, S., Bashmakov, Y., & Hammer, R. E. (2003). Overexpression of sterol regulatory element-binding protein-1a in mouse adipose tissue produces adipocyte hypertrophy, increased fatty acid secretion, and fatty liver. *The Journal of Biological Chemistry*, 278(38), 36652–36660. <https://doi.org/10.1074/jbc.M306540200>

Huh, S. Y., Andrew, R., Rich-Edwards, J. W., Kleinman, K.

- P., Seckl, J. R., & Gillman, M. W. (2008). Association between umbilical cord glucocorticoids and blood pressure at age 3 years. *BMC Medicine*, 6, 25. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-6-25>
- Hussain, N. (2012). Epigenetic influences that modulate infant growth, development, and disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, 17(2), 224–236. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4484>
- Huttenlocher, P. R., & Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 387(2), 167–178. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19971020\)387:2<167::aid-cne1>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19971020)387:2<167::aid-cne1>3.0.co;2-z)
- Iavazzo, C., Myriokefalitaki, E., Ntziora, F., Bozemberg, T., Baskozos, I., Papargyriou, T., & Paschalopoulos, D. (2011). Classic congenital adrenal hyperplasia with virilisation and salt-wasting: From birth to the adult life. *Bratislava Medical Journal*, 112(11), 651–652.
- Keenan, P. A., Jacobson, M. W., Soleymani, R. M., Mayes, M. D., Stress, M. E., & Yaldoo, D. T. (1996). The effect on memory of chronic prednisone treatment in patients with systemic disease. *Neurology*, 47(6), 1396–1402. <https://doi.org/10.1212/wnl.47.6.1396>
- Kitanaka, S., Tanae, A., & Hibi, I. (1996). Apparent mineralocorticoid excess due to 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: a possible cause of intrauterine growth retardation. *Clinical Endocrinology*, 44(3), 353–359. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.677500.x>
- Korakaki, E., Gourgiotis, D., Aligizakis, A., Manoura, A., Hatzidaki, E., Giahnakis, E., Marmarinos, A., Kalmanti, M., & Giannakopoulou, C. (2007). Levels of

bone collagen markers in preterm infants: relation to antenatal glucocorticoid treatment. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 25(3), 172–178. <https://doi.org/10.1007/s00774-006-0742-8>

Kostović, I., Judas, M., Rados, M., & Hrabac, P. (2002). Laminar organization of the human fetal cerebrum revealed by histochemical markers and magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 12(5), 536–544. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.5.536>

Lane, N. E., & Lukert, B. (1998). The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 27(2), 465–483. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70017-7](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70017-7)

Langley-Evans, S. C. (1997). Hypertension induced by foetal exposure to a maternal low-protein diet, in the rat, is prevented by pharmacological blockade of maternal glucocorticoid synthesis. *Journal of Hypertension*, 15(5), 537–544. <https://doi.org/10.1097/00004872-199715050-00010>

Langley-Evans, S. C., Phillips, G. J., Benediktsson, R., Gardner, D. S., Edwards, C. R., Jackson, A. A., & Seckl, J. R. (1996). Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat. *Placenta*, 17(2–3), 169–172. [https://doi.org/10.1016/s0143-4004\(96\)80010-5](https://doi.org/10.1016/s0143-4004(96)80010-5)

Langley-Evans, S. C., Welham, S. J., & Jackson, A. A. (1999). Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sciences*, 64(11), 965–974. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(99\)00022-3](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(99)00022-3)

- Lazinski, M. J., Shea, A. K., & Steiner, M. (2008). Effects of maternal prenatal stress on offspring development: a commentary. *Archives of Women's Mental Health*, 11(5–6), 363–375. <https://doi.org/10.1007/s00737-008-0035-4>
- Levitt, P. (2003). Structural and functional maturation of the developing primate brain. *The Journal of Pediatrics*, 143(4 Suppl), S35-45. [https://doi.org/10.1067/s0022-3476\(03\)00400-1](https://doi.org/10.1067/s0022-3476(03)00400-1)
- Li, J. N., Ge, Y. C., Yang, Z., Guo, C. M., Duan, T., Myatt, L., Guan, H., Yang, K., & Sun, K. (2011). The Sp1 transcription factor is crucial for the expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human placental trophoblasts. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(6), E899-907. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2852>
- Li, J., Olsen, J., Vestergaard, M., Obel, C., Baker, J. L., & Sørensen, T. I. A. (2010). Prenatal stress exposure related to maternal bereavement and risk of childhood overweight. *PloS One*, 5(7), e11896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011896>
- Liggins, G. C., & Howie, R. N. (1972). A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*, 50(4), 515–525.
- Liley, H., White, R., Warr, R., Benson, B.-J., Hawgood, S., & Ballard, P. (1989). Regulation of messenger RNAs for the hydrophobic surfactant in human lung. *The Journal of Clinical Investigation*, 83, 1191–1197. <https://doi.org/10.1172/JC1114000>
- Lillicrop, K. A., Phillips, E. S., Jackson, A. A., Hanson, M. A., & Burdge, G. C. (2005). Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid

supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *The Journal of Nutrition*, 135(6), 1382–1386. <https://doi.org/10.1093/jn/135.6.1382>

Lillycrop, K. A., Slater-Jefferies, J. L., Hanson, M. A., Godfrey, K. M., Jackson, A. A., & Burdge, G. C. (2007). Induction of altered epigenetic regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the offspring of rats fed a protein-restricted diet during pregnancy suggests that reduced DNA methyltransferase-1 expression is involved in impaired DNA methylation and. *The British Journal of Nutrition*, 97(6), 1064–1073.

<https://doi.org/10.1017/S000711450769196X>

Lindahl, K., Rubin, C.-J., Brändström, H., Karlsson, M. K., Holmberg, A., Ohlsson, C., Mellström, D., Orwoll, E., Mallmin, H., Kindmark, A., & Ljunggren, O. (2009). Heterozygosity for a coding SNP in COL1A2 confers a lower BMD and an increased stroke risk. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 384(4), 501–505.

<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.05.006>

Liu, J., Feng, Z.-C., Yin, X.-J., Chen, H., Lu, J., & Qiao, X. (2008). The role of antenatal corticosteroids for improving the maturation of choroid plexus capillaries in fetal mice. *European Journal of Pediatrics*, 167(10), 1209–1212.

<https://doi.org/10.1007/s00431-007-0649-y>

Liu, J., Wang, Q., Zhao, J., Chen, Y., & Qin, G. (2006). The combined antenatal corticosteroids and vitamin K therapy for preventing periventricular-intraventricular hemorrhage in premature newborns less than 35 weeks gestation. *Journal of Tropical Pediatrics*, 52(5), 355–359.

<https://doi.org/10.1093/tropej/fml028>

- Lorenzen, J. M., Martino, F., & Thum, T. (2012). Epigenetic modifications in cardiovascular disease. *Basic Research in Cardiology*, 107(2), 245. <https://doi.org/10.1007/s00395-012-0245-9>
- Lotfi, C. F. P., Kremer, J. L., dos Santos Passaia, B., & Cavalcante, I. P. (2018). The human adrenal cortex: growth control and disorders . In *Clinics* (Vol. 73). scielo .
- Lowry, P. J. (1993). Corticotropin-releasing factor and its binding protein in human plasma. *Ciba Foundation Symposium*, 172, 108–128.
- Lukert, B. P., & Raisz, L. G. (1990). Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Pathogenesis and Management. *Ann Intern Med*, 352–364.
- M, L. (2002). Lloyd M. Philip Showalter Hench, 1896-1965. *Rheumatology (Oxford)* 2002. *Arthritis and Rheumatism*, 8, 573–576. <https://doi.org/10.1002/art.1780080412>
- Manolagas, S. C., & Weinstein, R. S. (1999). New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14(7), 1061–1066. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.7.1061>
- Mariotti, V., Marconi, A. M., & Pardi, G. (2004). Undesired effects of steroids during pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 16 Suppl 2, 5–7. <https://doi.org/10.1080/14767050410001727099>
- Martinerie, L., Pussard, E., Meduri, G., Delezoide, A.-L.,

- Boileau, P., & Lombès, M. (2012). Lack of renal 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 at birth, a targeted temporal window for neonatal glucocorticoid action in human and mice. *PLoS One*, 7(2), e31949. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031949>
- Mastorakos, G., & Ilias, I. (2003). Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 997, 136–149. <https://doi.org/10.1196/annals.1290.016>
- Mazumder, P., Dutta, S., Kaur, J., & Narang, A. (2008). Single versus multiple courses of antenatal betamethasone and neonatal outcome: a randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*, 45(8), 661–667.
- McArthur, S., McHale, E., Dalley, J. W., Buckingham, J. C., & Gillies, G. E. (2005). Altered mesencephalic dopaminergic populations in adulthood as a consequence of brief perinatal glucocorticoid exposure. *Journal of Neuroendocrinology*, 17(8), 475–482. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2005.01331.x>
- McCalla, C. O., Nacharaju, V. L., Muneyyirci-Delale, O., Glasgow, S., & Feldman, J. G. (1998). Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in normotensive and pre-eclamptic pregnancies. *Steroids*, 63(10), 511–515. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(98\)00056-7](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(98)00056-7)
- McTernan, C. L., Draper, N., Nicholson, H., Chalder, S. M., Driver, P., Hewison, M., Kilby, M. D., & Stewart, P. M. (2001). Reduced placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 mRNA levels in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction: an analysis of possible mechanisms. *The*

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,
86(10), 4979–4983.
<https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7893>

- Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC, Wei JQ, N. M. (1995). Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80(7), 2014–2020.
- Mildenhall, L. F. J., Battin, M. R., Morton, S. M. B., Bevan, C., Kuschel, C. A., & Harding, J. E. (2006). Exposure to repeat doses of antenatal glucocorticoids is associated with altered cardiovascular status after birth. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 91(1), F56–60.
<https://doi.org/10.1136/adc.2004.065300>
- Miller, S E Neilson, J. M. (1964). Clinical Features of The Diabetic Syndrome Appearing after Steroid Therapy. *Postgraduate Medical Journal*, 40(469), 660–669.
<https://doi.org/10.1136/pgmj.40.469.660>
- Minden, S. L., Orav, J., & Schildkraut, J. J. (1988). Hypomanic reactions to ACTH and prednisone treatment for multiple sclerosis. *Neurology*, 38(10), 1631–1634.
<https://doi.org/10.1212/wnl.38.10.1631>
- Murphy, V. E., & Clifton, V. L. (2003). Alterations in human placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 with gestational age and labour. *Placenta*, 24(7), 739–744.
[https://doi.org/10.1016/s0143-4004\(03\)00103-6](https://doi.org/10.1016/s0143-4004(03)00103-6)
- Nair, G. V, & Omar, S. A. (2009). Blood pressure support in extremely premature infants is affected by different courses of antenatal steroids. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway)*: 1992), 98(9), 1437–1443.

<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01367.x>

Nakagawa, M., Bondy, G. P., Waisman, D., Minshall, D., Hogg, J. C., & Van Eeden, S. F. (1999). The effect of glucocorticoids on the expression of L-selectin on polymorphonuclear leukocyte. *Blood*, 93(8), 2730–2737.

https://doi.org/10.1182/blood.v93.8.2730.408k29_2730_2737

Neel, J. V. (1962). Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *American Journal of Human Genetics*, 14(4), 353–362. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13937884>

Ng, P. C., Wong, G. W., Lam, C. W., Lee, C. H., Fok, T. F., Wong, M. Y., & Ma, K. C. (1999). Effect of multiple courses of antenatal corticosteroids on pituitary-adrenal function in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 80(3), F213–F216. <https://doi.org/10.1136/fn.80.3.f213>

Nicolas C. Nicolaidis, Zoi Galata, Tomoshige Kino, George P. Chrousos, and E. C. (2010). The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *PMC*, 23(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.09.002>.The

Nishimura, T., Matsumoto, T., Nishino, M., & Tomita, K. (1997). Histopathologic study of veins in steroid treated rabbits. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 334, 37–42.

Norberg, H., Stålnacke, J., Diaz Heijtz, R., Smedler, A.-C., Nyman, M., Forssberg, H., & Norman, M. (2011). Antenatal corticosteroids for preterm birth: dose-dependent reduction in birthweight, length and head

circumference. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 100(3), 364–369.
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.02074.x>

Nørgaard, P., & Poulsen, H. S. (1991). Review: Glucocorticoid receptors in human malignancies: A review. *Annals of Oncology*, 2(8), 541–557.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a058018>

Nyirenda, M J, Lindsay, R. S., Kenyon, C. J., Burchell, A., & Seckl, J. R. (1998). Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *The Journal of Clinical Investigation*, 101(10), 2174–2181.
<https://doi.org/10.1172/JCI11567>

Nyirenda, Moffat J, Carter, R., Tang, J. I., de Vries, A., Schlumbohm, C., Hillier, S. G., Streit, F., Oellerich, M., Armstrong, V. W., Fuchs, E., & Seckl, J. R. (2009). Prenatal programming of metabolic syndrome in the common marmoset is associated with increased expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *Diabetes*, 58(12), 2873–2879.
<https://doi.org/10.2337/db09-0873>

Oberlander, T. F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S., & Devlin, A. M. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3(2), 97–106. <https://doi.org/10.4161/epi.3.2.6034>

Ogunyemi, D. (2005). A comparison of the effectiveness of single-dose vs multi-dose antenatal corticosteroids in pre-term neonates. *Journal of Obstetrics and Gynaecology : The Journal of the Institute of Obstetrics*

and *Gynaecology*, 25(8), 756–760.
<https://doi.org/10.1080/01443610500314827>

Olefsky, J. M., & Kimmerling, G. (1976). Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *The American Journal of the Medical Sciences*, 271(2), 202–210. <https://doi.org/10.1097/00000441-197603000-00009>

Oliveira, M., Rodrigues, A.-J., Leão, P., Cardona, D., Pêgo, J. M., & Sousa, N. (2012). The bed nucleus of stria terminalis and the amygdala as targets of antenatal glucocorticoids: implications for fear and anxiety responses. *Psychopharmacology*, 220(3), 443–453. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2494-y>

Owen, D., & Matthews, S. G. (2003). Glucocorticoids and sex-dependent development of brain glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. *Endocrinology*, 144(7), 2775–2784. <https://doi.org/10.1210/en.2002-0145>

P, H., & In, C. (n.d.). *Effects of cortisone in the rheumatic diseases*. 483–484.

Pearce, J. M. S. (2004). Thomas Addison (1793-1860). *Journal of the Royal Society of Medicine*, 97(6), 297–300. <https://doi.org/10.1258/jrsm.97.6.297>

Peltoniemi, O. M., Kari, M. A., & Hallman, M. (2011). Repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 90(7), 719–727. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01132.x>

Pinheiro, A. R., Salvucci, I. D. M., Aguila, M. B., & Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2008). Protein restriction during gestation and/or lactation causes adverse transgenerational effects on biometry and

- glucose metabolism in F1 and F2 progenies of rats. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 114(5), 381–392. <https://doi.org/10.1042/CS20070302>
- Pocock, N. A., Eisman, J. A., Ph, D., Dunstan, C. R., Sc, M., Evans, R. A., Thomas, D. H., Sc, B., Huq, N. L., & Sc, M. (1987). Recovery from Steroid-Induced Osteoporosis. *Ann Intern Med*, 319–323.
- Raschke, C., Schmidt, S., Schwab, M., & Jirikowski, G. (2008). Effects of betamethasone treatment on central myelination in fetal sheep: an electron microscopical study. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 37(2), 95–100. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0264.2007.00807.x>
- Ravelli, G. P., Stein, Z. A., & Susser, M. W. (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *The New England Journal of Medicine*, 295(7), 349–353. <https://doi.org/10.1056/NEJM197608122950701>
- Reid, D. M., Hughes, R. A., Laan, R. F. J. M., Sacco-Gibson, N. A., Wenderoth, D. H., Adami, S., Eusebio, R. A., & Devogelaer, J. P. (2000). Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: A randomized trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(6), 1006–1013. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.6.1006>
- Reid, I. R., & Heap, S. W. (1990). Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Archives of Internal Medicine*, 150(12), 2545–2548. <https://doi.org/10.1001/archinte.150.12.2545>
- Reul, J. M. H. M., Collins, A., Saliba, R. S., Mifsud, K. R., Carter, S. D., Gutierrez-Mecinas, M., Qian, X., &

- Linthorst, A. C. E. (2015). Glucocorticoids, epigenetic control and stress resilience. *Neurobiology of Stress*, 1(1), 44–59.
<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2014.10.001>
- Roberts, D., Brown, J., Medley, N., & Dalziel, S. R. (2017). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(3), CD004454.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>
- Rodríguez-Pinilla, E., Prieto-Merino, D., Dequino, G., Mejías, C., Fernández, P., & Martínez-Frías, M.-L. (2006). [Antenatal exposure to corticosteroids for fetal lung maturation and its repercussion on weight, length and head circumference in the newborn infant]. *Medicina clínica*, 127(10), 361–367.
<https://doi.org/10.1157/13092436>
- Rotmensch, S., Liberati, M., Celentano, C., Efrat, Z., Bar-Hava, I., Kovo, M., Golan, A., Moravski, G., & Ben-Rafael, Z. (1999). The effect of betamethasone on fetal biophysical activities and Doppler velocimetry of umbilical and middle cerebral arteries. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 78(9), 768–773.
- Saarela, T., Risteli, J., Kauppila, A., & Koivisto, M. (2001). Effect of short-term antenatal dexamethasone administration on type I collagen synthesis and degradation in preterm infants at birth. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 90(8), 921–925.
- Sánchez, M. M., Young, L. J., Plotsky, P. M., & Insel, T. R. (2000). Distribution of corticosteroid receptors in the rhesus brain: relative absence of glucocorticoid receptors in the hippocampal formation. *The Journal*

of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience, 20(12), 4657–4668.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-12-04657.2000>

Sandesh Kiran, P. S., Dutta, S., Narang, A., Bhansali, A., & Malhi, P. (2007). Multiple courses of antenatal steroids. *Indian Journal of Pediatrics*, 74(5), 463–469.
<https://doi.org/10.1007/s12098-007-0079-x>

Sandman, C A, Wadhwa, P. D., Chicz-DeMet, A., Porto, M., & Garite, T. J. (1999). Maternal corticotropin-releasing hormone and habituation in the human fetus. *Developmental Psychobiology*, 34(3), 163–173.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2302\(199904\)34:3<163::aid-dev1>3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2302(199904)34:3<163::aid-dev1>3.0.co;2-9)

Sandman, Curt A, Davis, E. P., Buss, C., & Glynn, L. M. (2011). Prenatal programming of human neurological function. *International Journal of Peptides*, 2011, 837596. <https://doi.org/10.1155/2011/837596>

Sbiera, S., Dexneit, T., Reichardt, S. D., Michel, K. D., van den Brandt, J., Schnull, S., Kraus, L., Beyer, M., Mlynski, R., Wortmann, S., Allolio, B., Reichardt, H. M., & Fassnacht, M. (2011). Influence of short-term glucocorticoid therapy on regulatory T cells In Vivo. *PLoS ONE*, 6(9), 1–10.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024345>

Schäffer, L., Luzi, F., Burkhardt, T., Rauh, M., & Beinder, E. (2009). Antenatal betamethasone administration alters stress physiology in healthy neonates. *Obstetrics and Gynecology*, 113(5), 1082–1088.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181a1f0e6>

Seckl, J R. (1998). Physiologic programming of the fetus. *Clinics in Perinatology*, 25(4), 939–962, vii.

Seckl, J R. (2001). Glucocorticoid programming of the

- fetus; adult phenotypes and molecular mechanisms. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 185(1–2), 61–71. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(01\)00633-5](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(01)00633-5)
- Seckl, Jonathan R. (2004). Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *European Journal of Endocrinology*, 151 Suppl, U49-62. <https://doi.org/10.1530/eje.0.151u049>
- Seckl, Jonathan R, & Meaney, M. J. (2006). Glucocorticoid “programming” and PTSD risk. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071, 351–378. <https://doi.org/10.1196/annals.1364.027>
- Shimomura, I., Hammer, R. E., Richardson, J. A., Ikemoto, S., Bashmakov, Y., Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (1998). Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes & Development*, 12(20), 3182–3194. <https://doi.org/10.1101/gad.12.20.3182>
- Smith, L. M., Qureshi, N., & Chao, C. R. (2000). Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less than 30 weeks’ gestation. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine*, 9(2), 131–135. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6661\(200003/04\)9:2<131::AID-MFM9>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6661(200003/04)9:2<131::AID-MFM9>3.0.CO;2-M)
- Souverein, P. C., Berard, A., Van Staa, T. P., Cooper, C., Egberts, A. C. G., Leufkens, H. G. M., & Walker, B. R. (2004). Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart (British Cardiac Society)*, 90(8), 859–865. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.020180>

- Speiser, P. W., Laforgia, N., Kato, K., Pareira, J., Khan, R., Yang, S. Y., Whorwood, C., White, P. C., Elias, S., & Schriock, E. (1990). First trimester prenatal treatment and molecular genetic diagnosis of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 70(4), 838–848. <https://doi.org/10.1210/jcem-70-4-838>
- Spinillo, A., Chiara, A., Bergante, C., Biancheri, D., Fabiana, D., & Fazzi, E. (2004). Obstetric risk factors and persistent increases in brain parenchymal echogenicity in preterm infants. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 111(9), 913–918. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00229.x>
- Spinillo, A., Viazzo, F., Colleoni, R., Chiara, A., Maria Cerbo, R., & Fazzi, E. (2004). Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(1), 217–224. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.12.023>
- Stewart, J. D., Gonzalez, C. L., Christensen, H. D., & Rayburn, W. F. (1997). Impact of multiple antenatal doses of betamethasone on growth and development of mice offspring. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 177(5), 1138–1144. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(97\)70030-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(97)70030-9)
- Stewart, P. M., Rogerson, F. M., & Mason, J. I. (1995). Type 2 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase messenger ribonucleic acid and activity in human placenta and fetal membranes: its relationship to birth weight and putative role in fetal adrenal steroidogenesis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*,

80(3), 885–890.
<https://doi.org/10.1210/jcem.80.3.7883847>

Strachan, T., Price, D. A., Brook, C. G. D., & Rumsby, G. (1989). Antenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Archives of Disease in Childhood*, 64(9), 1344.
<https://doi.org/10.1136/adc.64.9.1344>

Sun L, Trausch-Azar JS, Muglia LJ, S. AL. (2008). Glucocorticoids differentially regulate degradation of MyoD and Id1 by N-terminal ubiquitination to promote muscle protein catabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(9), 3339–3344.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0800165105>

Tang, J. I., Kenyon, C. J., Seckl, J. R., & Nyirenda, M. J. (2011). Prenatal overexposure to glucocorticoids programs renal 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression and salt-sensitive hypertension in the rat. *Journal of Hypertension*, 29(2), 282–289.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328340aa18>

Terzolo, M., Allasino, B., Bosio, S., Brusa, E., Daffara, F., Ventura, M., Aroasio, E., Sacchetto, G., Reimondo, G., Angeli, A., & Camaschella, C. (2004). Hyperhomocysteinemia in Patients with Cushing's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(8), 3745–3751.
<https://doi.org/10.1210/jc.2004-0079>

Thuring, A., Malcus, P., & Maršál, K. (2011). Effect of maternal betamethasone on fetal and uteroplacental blood flow velocity waveforms. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 37(6), 668–672.
<https://doi.org/10.1002/uog.8879>

- Tillis, C. C., Huang, H. W., Bi, W., Pan, S., Bruce, S. R., & Alcorn, J. L. (2011). Glucocorticoid regulation of human pulmonary surfactant protein-B (SP-B) mRNA stability is independent of activated glucocorticoid receptor. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 300(6), L940-50. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00420.2010>
- Uno, H., Lohmiller, L., Thieme, C., Kemnitz, J. W., Engle, M. J., Roecker, E. B., & Farrell, P. M. (1990). Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Research. Developmental Brain Research*, 53(2), 157-167. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(90\)90002-g](https://doi.org/10.1016/0165-3806(90)90002-g)
- Van der Goes, A., Hoekstra, K., Van den Berg, T. K., & Dijkstra, C. D. (2000). Dexamethasone promotes phagocytosis and bacterial killing by human monocytes/macrophages in vitro. *Journal of Leukocyte Biology*, 67(6), 801-807. <https://doi.org/10.1002/jlb.67.6.801>
- Venkatesh, V. C., Iannuzzi, D. M., Ertsey, R., & Ballard, P. L. (1993). Differential glucocorticoid regulation of the pulmonary hydrophobic surfactant proteins SP-B and SP-C. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 8(2), 222-228. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb/8.2.222>
- Vermaat H, K. G. (2008). Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in daily dermatologic practice: Commentary. *Int J Dermatol*, 47(1), 737-742. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.45240>
- Wang, M. L., Dorer, D. J., Fleming, M. P., & Catlin, E. A. (2004). Clinical outcomes of near-term infants.

- Pediatrics*, 114(2), 372–376.
<https://doi.org/10.1542/peds.114.2.372>
- Waterland, R A, & Garza, C. (1999). Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69(2), 179–197. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.2.179>
- Waterland, Robert A, & Jirtle, R. L. (2004). Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 20(1), 63–68.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2003.09.011>
- Weaver, I. C. G., Meaney, M. J., & Szyf, M. (2006). Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(9), 3480–3485.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0507526103>
- Wei, L., MacDonald, T. M., & Walker, B. R. (2004). Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Annals of Internal Medicine*, 141(10), 764–770.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00007>
- Weinstein, R. S., Nicholas, R. W., & Manolagas, S. C. (2000). Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(8), 2907–2912. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.8.6714>
- White, K. P., Driscoll, M. S., Rothe, M. J., & Grant-Kels, J. M. (1994). Severe adverse cardiovascular effects of pulse steroid therapy: is continuous cardiac monitoring necessary? *Journal of the American*

- Academy of Dermatology*, 30(5 Pt 1), 768–773.
[https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(08\)81508-3](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(08)81508-3)
- Whitsett, J. A., & Matsuzaki, Y. (2006). Transcriptional regulation of perinatal lung maturation. *Pediatric Clinics of North America*, 53(5), 873–887, viii.
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2006.08.009>
- Wijnberger, L. D. E., Mostert, J. M., van Dam, K. I., Mol, B. W. J., Brouwers, H., & Visser, G. H. A. (2002). Comparison of single and repeated antenatal corticosteroid therapy to prevent neonatal death and morbidity in the preterm infant. *Early Human Development*, 67(1–2), 29–36.
[https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(01\)00248-1](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(01)00248-1)
- Wynne, K., Rowe, C., Delbridge, M., Watkins, B., Brown, K., Addley, J., Woods, A., & Murray, H. (2020). Antenatal corticosteroid administration for foetal lung maturation. *F1000Research*, 9.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.20550.1>
- Wyrwoll, C. S., Mark, P. J., & Waddell, B. J. (2007). Developmental programming of renal glucocorticoid sensitivity and the renin-angiotensin system. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 50(3), 579–584.
<https://doi.org/10.1161/HypertensionAHA.107.091603>
- Zanchi, N. E., De Siqueira Filho, M. A., Felitti, V., Nicastro, H., Lorenzetti, F. M., & Lancha, A. H. (2010). Glucocorticoids: Extensive physiological actions modulated through multiple mechanisms of gene regulation. *Journal of Cellular Physiology*, 224(2), 311–315. <https://doi.org/10.1002/jcp.22141>



Tentang Penulis

ISMAIL

Ketertarikan penulis terhadap ilmu biomedik biomolekuler dimulai pada tahun 2003 silam. Hal tersebut membuat penulis memilih untuk masuk ke Sekolah Pasca Sarjana S2 Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan berhasil lulus pada tahun 2007. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan dengan memilih judul disertasi Ilmu Biomedik - Biomolekuler Fakultas Kedokteran Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar

Penulis memiliki kekhususan keilmuan di bidang ***Biogenetics In Nursing***. Dan untuk mewujudkan karir sebagai dosen profesional, penulis pun aktif sebagai peneliti dibidang keilmuan tersebut. Beberapa penelitian yang telah dilakukan didanai oleh internal perguruan tinggi dan juga Kementerian Kesehatan RI. Selain peneliti, penulis juga aktif menulis buku dengan harapan dapat memberikan kontribusi positif bagi bangsa dan negara yang sangat tercinta ini.

Email Penulis: ismailskep@poltekkes-mks.ac.id

Glukokortikoid (GC) merupakan sub kelas dari kortikosteroid yang membentuk sub kelas spesifik mineralokortikoid. GC masuk dalam kelompok hormone steroid yang mengikat pada reseptor glukokortikoid yang berperan sebagai modulasi dan regulasi metabolisme tubuh, yang akan mempengaruhi berbagai faktor, diantaranya sistem imun, sistem muskuloskeletal, sistem vaskular, kadar lipid serum, glukosa serum, sistem saraf pusat, sistem gastrointestinal. Pada masa intrauterine, respon janin terhadap GC yaitu jangka pendek berhubungan dengan stress maternal, risiko infeksi prenatal, infeksi pernafasan (defisiensi surfaktan) yang menyebabkan respiratory distress syndrome (RDS) dan efek jangka panjang akan berisiko timbulnya penyakit metabolik dan kardiovaskuler. Mekanisme programan janin penyakit dewasa terjadi selama kehidupan intra uterin, meliputi modifikasi epigenetik DNA, ekspresi dan regulasi gen yang berubah, disrupsi struktur organ karena variasi dalam jumlah sel dan diferensiasi serta remodeling apoptosis. Modifikasi DNA epigenetik mengacu pada perubahan fungsi genomik tanpa merubah sekuens DNA. Modifikasi epigenetik melibatkan metilasi DNA, modifikasi histone dan miRNA. Hipersekresi glukokortikoid maternal endogen akibat stress, akan berdampak pada menurunnya berat badan ibu, hipertensi, intoleransi glukosa dan resistensi insulin yang bisa memicu timbulnya Diabetes gestasional. Kondisi ini memicu aktivasi 11β -HSD-2 plasenta yang berdampak masuknya glukokortikoid ibu dalam jumlah berlebihan ke kompartemen janin, yang memicu terjadinya persalinan premature dengan kondisi bayi lahir BBLR. Pemahaman tentang lingkungan intrauterine yang tidak kondusif menjadi marker pra penyakit berujung terjadinya proses patogenesis penyakit di usia dewasa

Tentang Penulis



NAMA PENULIS

Keterarikan penulis terhadap ilmu biomedik biomolekuler dimulai pada tahun 2003 silam. Hal tersebut membuat penulis memilih untuk masuk ke Sekolah Pasca Sarjana S2 Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan berhasil lulus pada tahun 2007. Penulis kemudian melanjutkan pendidikan dengan memilih judul disertasi Ilmu Biomedik - Biomolekuler Fakultas Kedokteran Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar Penulis memiliki kekhususan keilmuan di bidang Biogenetics In Nursing. Dan untuk mewujudkan karir sebagai dosen profesional, penulis pun aktif sebagai peneliti dibidang keilmuan tersebut. Beberapa penelitian yang telah dilakukan didanai oleh internal perguruan tinggi dan juga Kementerian Kesehatan RI. Selain peneliti, penulis juga aktif menulis buku dengan harapan dapat memberikan kontribusi positif bagi bangsa dan negara yang sangat tercinta ini.

Untuk akses **Buku Digital**,
Scan **QR CODE**



Media Sains Indonesia
Melong Asih Regency B.40, Cijerah
Kota Bandung - Jawa Barat
Email : penerbit@medsan.co.id
Website : www.medsan.co.id

