

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kortikosteroid

Kortek adrenal melepaskan beberapa hormon steroid ke dalam sirkulasi. Hormon tersebut dibagi berdasarkan kerjanya menjadi dua kelas, yaitu :

- 1) Mineralokortikoid, terutama aldosterone pada manusia, mempunyai aktifitas menahan garam dan disintesis dalam sel-sel zona glomerulosa.
- 2) Glukokortikoid, terutama kortisol (hidrokortison) mempengaruhi metabolisme karbohidrat dan protein, tetapi juga mempunyai aktifitas mineralokortikoid yang bermakna. Hormon ini disintesis dalam sel-sel zona fasikulata dan zona retikularis.

Pelepasan kortisol dikendalikan oleh mekanisme umpan balik negatif yang melibatkan hipotalamus dan hipofisis anterior, kadar kortisol plasma yang rendah menyebabkan pelepasan kortikotropin (hormone adrenokortikotropik, ACTH) yang menstimulasi sintesis dan pelepasan kortisol dengan mengaktifasi adenilat siklase. Adenosin monofosfat siklik (cAMP) kemudian mengaktifasi protein kinase A yang memfosforilasi dan meningkatkan aktifitas kolesterol ester hidrolase, tahap yang membatasi kecepatan pada sintesis steroid. Pelepasan aldosterone dipengaruhi oleh ACTH, tetapi faktor-faktor lain (misalnya sistem renin-angiotensin, kalium plasma) lebih penting (Neal, 2012).

Steroid berdifusi kedalam sel terikat pada reseptor glukokortikoid sitoplasma, pada keadaan tidak terdapat kortisol, reseptor diinaktivasi oleh suatu *heat shock protein*. Kortisol memicu pelepasan hsp90 dan reseptor yang

teraktivasi memasuki nucleus dimana reseptor menstimulasi (menghambat) sintesa protein, yang selanjutnya menghasilkan efek hormon yang khas (Neal, 2012).

2.2 Glukokortikoid

Menurut Mutschler (1991) Kerja glukokortikoid secara fisiologi adalah :

- 1) Menstimulasi gluconeogenesis protein dengan peningkatan penguraian protein (kerja katabolik).
- 2) Dengan demikian meningkatkan kadar gula darah dan pembentukan glikogen dalam hati (kerja diabetogenik).
- 3) Menurunkan nilai ambang ginjal terhadap glukosa.
- 4) Pada anak-anak menghambat pertumbuhan (pada dosis besar).
- 5) Menghambat proses peradangan (kerja antiflogistik).
- 6) Menekan pembentukan fibroblas serta sintesis kolagen (kerja antiproliferatif).
- 7) Menurunkan fungsi jaringan limfe, sehingga menyebabkan limfopenia dan mengecilnya limfosit (kerja immunosupresif).
- 8) Menurunkan jumlah granulosit eosinophil dan meningkatkan jumlah trombosit dalam darah.
- 9) Menggeser mundur sekresi ACTH dan gonadotropin dari adenohipofisis dan menghambat fungsi kelenjar gonad.
- 10) Menaikkan kemampuan terangsang otak dan menurunkan nilai ambang kejang.

- 11) Memiliki kerja psikotropik, euphoria, akan tetapi kadang-kadang juga kerja depresi.

2.3 Penggunaan Klinik Glukokortikoid

Pada pemakaian glukokortikoid harus dibedakan dengan tegas antara terapi substitusi pada insufisiensi korteks adrenal dan pemakaiannya berdasarkan sifat-sifat antiflogistik, antialergi, dan imunosuppressive (Mutschler, 1991).

1) Glukokortikoid sebagai terapi substitusi

Pada *morbus Addison* (insufisiensi korteks adrenal primer) dibutuhkan secara bersama glukokortikoid dan mineralokortikoid. Pada insufisiensi korteks adrenal sekunder cukup dengan pemberian tunggal glukokortikoid karena sekresi basis aldosterone. Sama halnya pada sindrom adrenogenital maka diperlukan pemakaian tunggal kortisol yang memperpanjang hidup.

2) Terapi non spesifik

Dilakukan berdasarkan kemampuannya menekan proses-proses yang berlangsung dalam jaringan mesenkhim. Glukokortikoid sering digunakan pada :

- a. Penyakit rheumatik (khususnya pada demam rematik akut dengan karditis, artritis rheumatoid dan poliartritis serta kolagenosis).
- b. Reaksi alergi (misalnya asma bronkhiale, udem quincke, hay fever, urtikaria, syock anafilaksis).
- c. Penyakit ginjal (khususnya nefrosis).
- d. Penyakit darah (misalnya anemia hemolitik, purpura trombopenik).
- e. Penyakit hati (misalnya bentuk-bentuk hepatitis tertentu).
- f. Penyakit paru-paru (misalnya emfisema obstruktif, morbus boeck).

- g. Penyakit pembuluh darah (misalnya panarteriitis nodosa).
- h. Penyakit saluran cerna (misalnya morbus crohn).
- i. Penyakit sistem syaraf (misalnya kejang BNS).
- j. Penyakit mata (misalnya keratitis alergik, konjungtivitis).
- k. Berbagai penyakit kulit (antara lain ekzem, psoriasis, eritema nodosum, eritema penyinaran).
- l. Tumor ganas terutama tumor sistemik (leukemia, limfogranulomatosis, limfo-sarkoma).
- m. Udem otak.
- n. Kondisi-kondisi syok berat.
- o. Penyakit auto imun (misalnya pada rhema, MS (*Multiple Sclerosis*), SLE (*Systemic Lupus Erythematosus*), *scleroderma*, *anemia hemolitis*, p.crohn dan colitis).
- p. Sesudah transplantasi organ bersama siklosporin dan azatioprin untuk mencegah penolakan oleh sistem imun.
- q. Pada penyakit infeksi karena bakteri, glukokortikoid hanya boleh diberikan bersama dengan antibiotik atau kemoterapeutik, glukokortikoid mempunyai tugas mencegah reaksi-reaksi mesenkhimal akibat infeksi yang tidak diinginkan seperti pembentukan eksudat.

2.4 Kriteria pemakaian glukokortikoid

Menurut Mutschler (1991) Glukokortikoid seharusnya digunakan hanya pada kondisi indikasi yang ketat dengan pengawasan efek samping yang hati-hati.

Hal-hal yang perlu diperhatikan :

- 1) Pada tiap penyakit dan pada tiap pasien, seharusnya secara perorangan ditentukan dosis yang dibutuhkan untuk mencapai efek terapeutik dan diuji lagi dari waktu ke waktu menurut aktifitas penyakit.
- 2) Dosis tunggal suatu glukokortikoid biasanya tidak menimbulkan efek samping yang berbahaya, bahkan pada dosis tinggi sekalipun.
- 3) Juga pengobatan selama beberapa hari umumnya tidak menimbulkan efek samping yang berat, kecuali jika digunakan dosis yang ekstrem tinggi.
- 4) Jika mungkin, sebaiknya dilakukan suatu terapi yang disebut terapi berganti-ganti dengan glukokortikoid. Sehubungan dengan itu dosis yang diperlukan untuk 48 jam digunakan sekaligus tiap dua hari pada pagi hari. Pada pemakaian demikian fungsi korteks adrenal dihambat lebih sedikit sehingga bahaya atrofi korteks adrenal diperkecil.
- 5) Pada penghentian suatu terapi jangka panjang dosis hanya boleh dikurangi perlahan-lahan, hal ini karena ada bahaya komplikasi akibat suatu atrofi kortek adrenal.

Tabel 2.1 **Daya relatif kortikosteroid alami dan sintetis**

	Daya Mineralortikoid	Daya Glukokortikoid	T^{1/2}
Hydrocortison	1	1	1,5 – 2 jam
Kortison	0,8	0,8	0,5 – 2 jam
Prednisolone	0,7	4	2,5 – 3 jam
Metilprednisolon	0,5	5	3,5 jam
Triamcinolon	0	5	>5 jam
Deksametason	0	>30	3 – 4,5 jam
Betametason	0	>35	
Aldosteron	3000	0,3	
Kortikosteron	15	0,35	
Desoksikorton	40	0	
Fludokortison	800	10	0,5 jam

2.5 Efek samping glukokortikoid

Efek samping glukokortikoid diakibatkan oleh profil kerja farmakodinamikanya.

1) Gejala Cushing

Sindroma cushing yang sering kali disebabkan oleh suatu tumor di hipofise dan hiperproduksi ACTH. Gejala utamanya adalah retensi cairan di jaringan-jaringan yang menyebabkan naiknya berat badan dengan pesat, muka menjadi bundar.

2) Atrofia dan kelemahan Otot (*myopathie tevoid*) , Khusus anggota badan dan bahu.

3) Osteoporosis (tulang rapuh).

4) Menghambat pertumbuhan Pada anak-anak akibat dipercepat penutupan epiphysis tulang pipa.

5) Atrofia kulit dengan striae, yakni garis kebiru-biruan akibat pendarahan dibawah kulit, juga luka yang sukar sembuh karena penghambatan pembentukan jaringan granulasi.

6) Diabetogen

Penurunan toleransi glukosa dapat menimbulkan *hiperglikemia* dengan efek menjadi manifes atau memperhebatnya diabetes. Penyebabnya adalah stimulasi pembentukan glukose berlebihan dalam hati.

7) Imunosupres

Yakni menekan reaksi tangkis tubuh, seperti yang terjadi pada transplantasi organ. Jumlah dan aktifitas limfosit-T/B dan makrogaf dikurangi, pada dosis amat tinggi juga produksi antibodies.

2.6 Mineralokortikoid

Mekanisme kerja minerokortikoid secara umum berhubungan dengan metabolisme elektrolit dan air. Hormon ini memelihara fungsi ginjal dengan mengatur pemasukan ion natrium dan pengeluaran ion kalium pada tingkat jaringan. Sedangkan pada tingkat molekul, hormone berinteraksi membentuk kompleks terpulihkan dengan reseptor khas yang terdapat pada bagian inti ginjal. Pembentukan kompleks tersebut merangsang system RNA dan enzim yang diperlukan untuk pengangkutan aktif ion Na, sehingga menimbulkan efek mineralokortikoid yakni peningkatan pemasukan ion natrium dan pengeluaran ion kalium. Pada penggunaan klinis, mineralkortikoid banyak digunakan dalam penyembuhan penyakit addison kronis karena gangguan fungsi kelenjar adrenal.

Hormon mineralkortikoid yang di produksi dalam tubuh yaitu aldosterone, deoksikortikosteron, dan fluodrokortison (Neal, 2012).

Efek mineralkortikoid terdiri dari retensi natrium dan air oleh tubuli ginjal sedangkan kalium justru di tingkatkan. Efek samping mineralokortikoid yang umum adalah :

- 1) Hipokaliemia akibat kehilangan kalium dengan kemih.
- 2) Udema dan Berat badan meningkat karena retensi garam dan air , juga resiko hipertensi dan gagal ginjal.

2.7 Interaksi obat

Interaksi obat didefinisikan ketika obat bersaing satu dengan yang lainnya, atau yang terjadi ketika satu obat hadir bersama dengan obat yang lainnya (Stockley, 2010). Efek dan keparahan interaksi obat dapat sangat bervariasi antara pasien yang satu dengan yang lainnya. Efek obat dapat bertambah kuat atau berkurang karena interaksi ini. Akibat yang tidak dikehendaki dari peristiwa interaksi ini ada dua kemungkinan yakni meningkatnya efek toksik atau efek samping obat atau berkurangnya efek klinis yang diharapkan.

Menurut Stockley (2010) mekanisme interaksi dapat dibagi menjadi :

a. Interaksi farmasetik

Interaksi farmasetik terjadi jika antara dua obat yang diberikan bersamaan tersebut terjadi inkompabilitas atau terjadi reaksi langsung, yang umumnya diluar tubuh dan berakibat berubahnya atau hilangnya efek farmakologis obat yang diberikan. Misalnya pencampuran penisilin dan aminoglikosida akan menyebabkan hilangnya efek farmakologi yang diharapkan.

b. Interaksi farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik adalah interaksi yang terjadi bila satu obat mengubah absorpsi, distribusi, metabolisme atau ekskresi obat lain. Hal ini paling sering diukur dengan perubahan dalam satu atau lebih parameter kinetik, seperti konsentrasi serum puncak, area dibawah kurva, konsentrasi waktu paruh, jumlah obat diekskresikan dalam urin.

Interaksi farmakokinetik terdiri dari beberapa tipe :

1) Interaksi pada absorpsi obat

- a) efek perubahan pH gastrointestinal, obat melintasi membran mukosa dengan difusi pasif, absorpsi ditentukan oleh kelarutannya dalam lemak, pH usus dan sejumlah parameter yang terkait dengan formulasi obat.
- b) Adsorpsi, khelasi, dan mekanisme pembentukan kompleks. Misalnya arang aktif sebagai agen penyerap overdosis obat dapat mempengaruhi penyerapan obat, Antasida dapat menyerap sejumlah besar obat-obatan, tetrasiklin membentuk kompleks dengan kalsium, bismuth aluminium, dan besi.
- c) Perubahan motilitas gastrointestinal, karena kebanyakan obat sebagian besar diserap di bagian atas usus kecil, obat-obatan yang mengubah laju pengosongan lambung dapat mempengaruhi absorpsi misalnya metoklopramid mempercepat pengosongan lambung sehingga meningkatkan penyerapan parasetamol.

- d) Malabsorpsi dikarenakan obat, Neomycin menyebabkan sindrom malabsorpsi dan dapat mengganggu penyerapan sejumlah obat-obatan termasuk digoksin dan metotreksat.

2) Interaksi pada distribusi obat

- a) Interaksi ikatan protein, ikatan obat dengan protein plasma bersifat reversible, kesetimbangan dibentuk antara molekul-molekul yang terikat dan yang tidak. Hanya molekul tidak terikat yang tetap bebas dan aktif secara farmakologi.
- b) Induksi dan inhibisi protein transport obat. Distribusi obat ke otak dan beberapa organ lain dibatasi oleh aksi protein transporter obat seperti p-glikoprotein. Protein ini secara aktif membawa obat keluar dari sel ketika obat berdifusi secara pasif. Obat yang termasuk inhibitor transporter dapat meningkatkan penyerapan substrat obat ke dalam otak, yang dapat meningkatkan efek samping *Central Nervous System* (CNS).

3) Interaksi pada metabolisme obat

- a) Perubahan pada metabolisme fase pertama

Beberapa metabolisme obat terjadi di dalam serum, ginjal, kulit dan usus, tetapi proporsi terbesar dilakukan oleh enzim yang ditemukan di membran retikulum endoplasma sel-sel hati. Ada dua jenis reaksi utama metabolisme obat, yang pertama reaksi tahap 1 (melibatkan oksidasi oleh enzim sitokrom P450, reduksi atau hidrolisis) obat-obatan menjadi senyawa yang lebih polar, dan reaksi tahap dua

melibatkan terikatnya obat dengan zat lain untuk membuat senyawa yang tidak aktif.

b) Induksi enzim

Beberapa obat dapat meningkatkan aktivitas enzim mikrosom berakibat meningkatnya laju metabolisme dan eksresinya, sehingga perlu dilakukan peningkatan dosis untuk mencapai efek farmakologi contoh barbiturate sebagai antihipnotik.

c) Inhibisi enzim

Inhibisi enzim menyebabkan berkurangnya metabolisme obat, sehingga obat terakumulasi di dalam tubuh. Jalur metabolisme yang sering dihambat adalah fase oksidasi oleh isoenzim sitokrom P450.

d) Interaksi isoenzim sitokrom P450 dan obat yang diprediksi

Contohnya adalah parasetamol dimetabolisme oleh CYP2E1, metronidazole menghambatnya, sehingga tidak mengherankan bahwa metronidazole meningkatkan efek parasetamol.

4) Interaksi pada ekskresi obat

a) Perubahan pH urine, pada nilai pH tinggi obat yang bersifat asam lemah sebagian besar terdapat sebagai molekul terionisasi dan tidak dapat berdifusi kedalam sel tubulus sehingga akan tetap didalam urin dan dikeluarkan dari tubuh.

b) Perubahan ekskresi aktif tubular renal

Obat yang menggunakan sistem transportasi aktif yang sama ditubulus ginjal dapat bersaing satu sama lain dalam hal ekskresi.

c. Interaksi farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik tanpa ada perubahan kadar plasma ataupun profil farmakokinetik lainnya. Salah satu contoh dari perubahan ini adalah peningkatan toksisitas digoksin akibat penggunaan tiazid.

Derajat keparahan interaksi obat di golongan menjadi tiga, yaitu:

1. Keparahannya minor, dikatakan minor jika efeknya ringan, tidak signifikan mempengaruhi hasil terapi.
2. Keparahannya moderate, dikatakan moderate jika efek yang terjadi dapat menyebabkan penurunan status klinis pasien. Kombinasi obat dihindari kecuali pada keadaan khusus.
3. Keparahannya mayor, dikatakan mayor jika terdapat probabilitas yang tinggi, berpotensi mengancam jiwa atau menyebabkan kerusakan permanen.