



ACTH dan adrenokortikosteroid

www.esaunggul.ac.id

Dr. Aprilita Rina Yanti Eff., M.Biomed., Apt
Prodi Farmasi
FAKULTAS ILMU-ILMU KESEHATAN

Kemampuan Akhir yang diharapkan

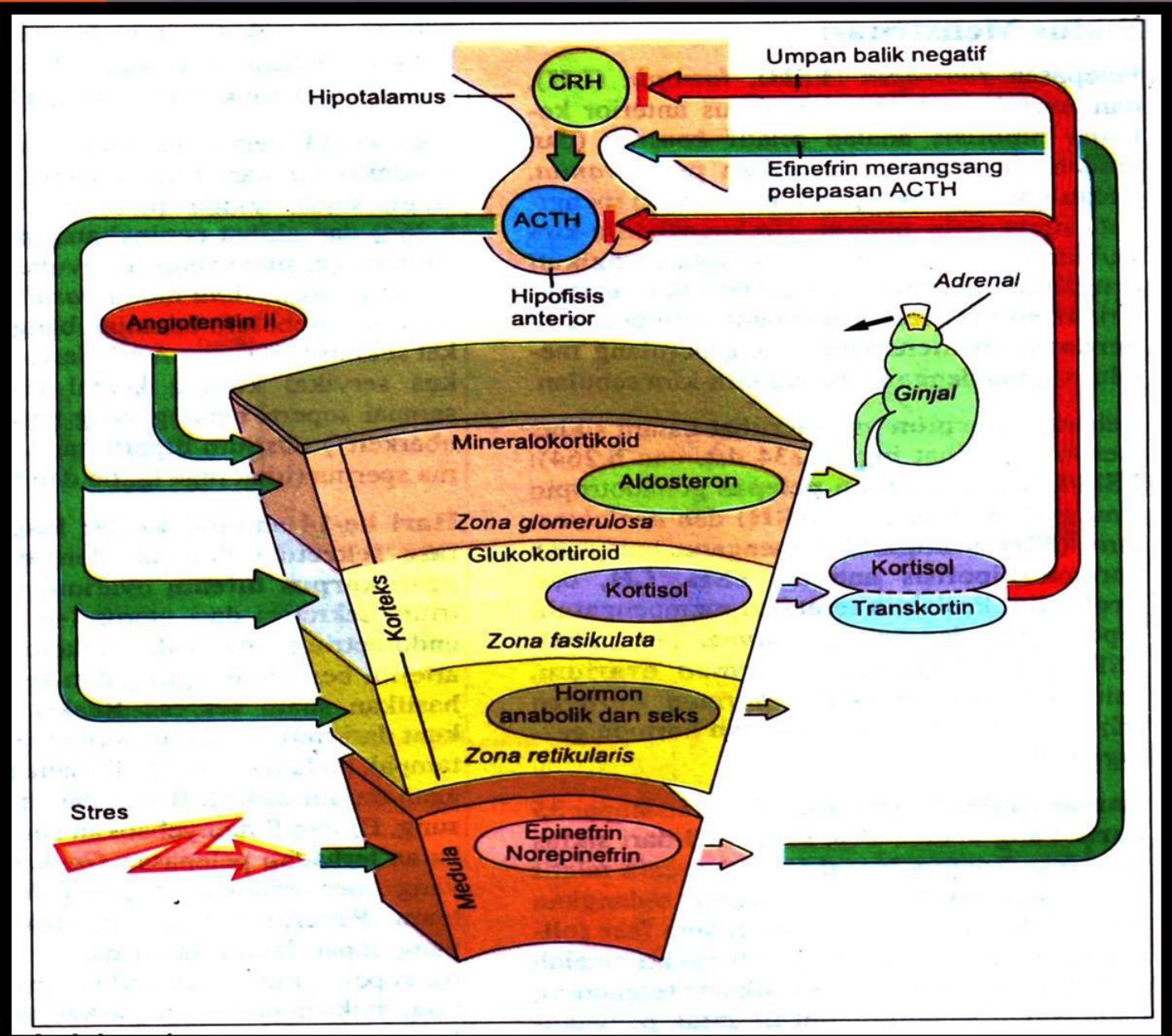
Mahasiswa mampu menguraikan tentang ACTH dan adrenokortikosteroid

ACTH / kortikotropin & kortikosteroid

- Berasal dari kelenjar yang berbeda
- Fungsi fisiologis dan efek farmakologis berhubungan
- Kelenjar adrenal terdiri dari 2 bagian
 1. Bagian medula
 2. Bagian kortek

Bagian kortek kelenjar adrenal

1. Zona fasikulata (bagian dalam) :
menghasilkan glukokortikoid →
Kortisol & kortikosteron
2. Zona glomerulosa : menghasilkan
mineralokortikosteroid : aldosteron



Adrenokortikotropin /ACTH

- Berupa rantai lurus polipeptida : 39 asam amino
- Asam amino pertama yang terletak pada ujung rantai hilang : aktivitas biologi hilang

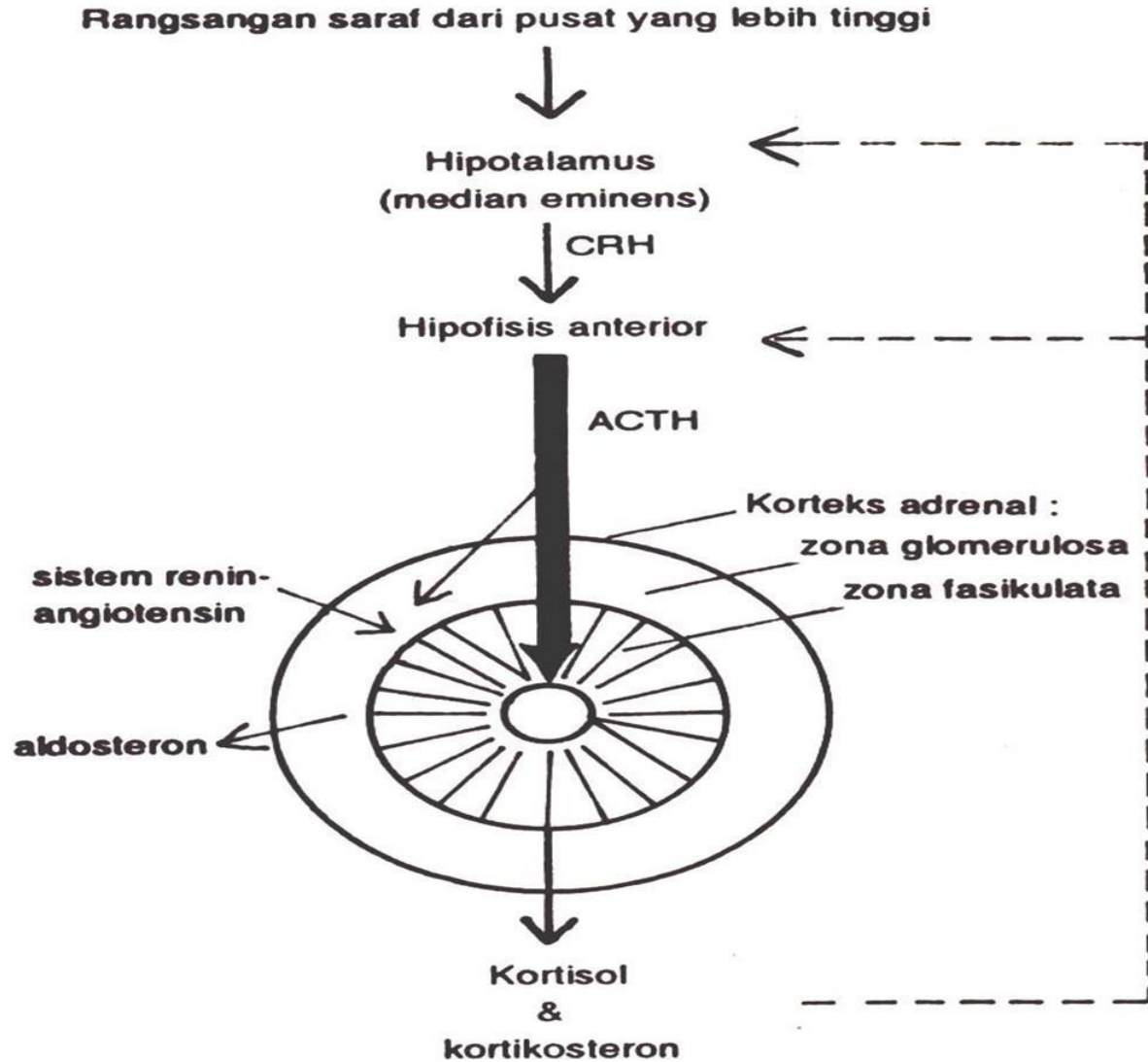
- POMC $\xrightarrow{\text{Hormon convertase}}$ ACTH

Pengaturan sekresi

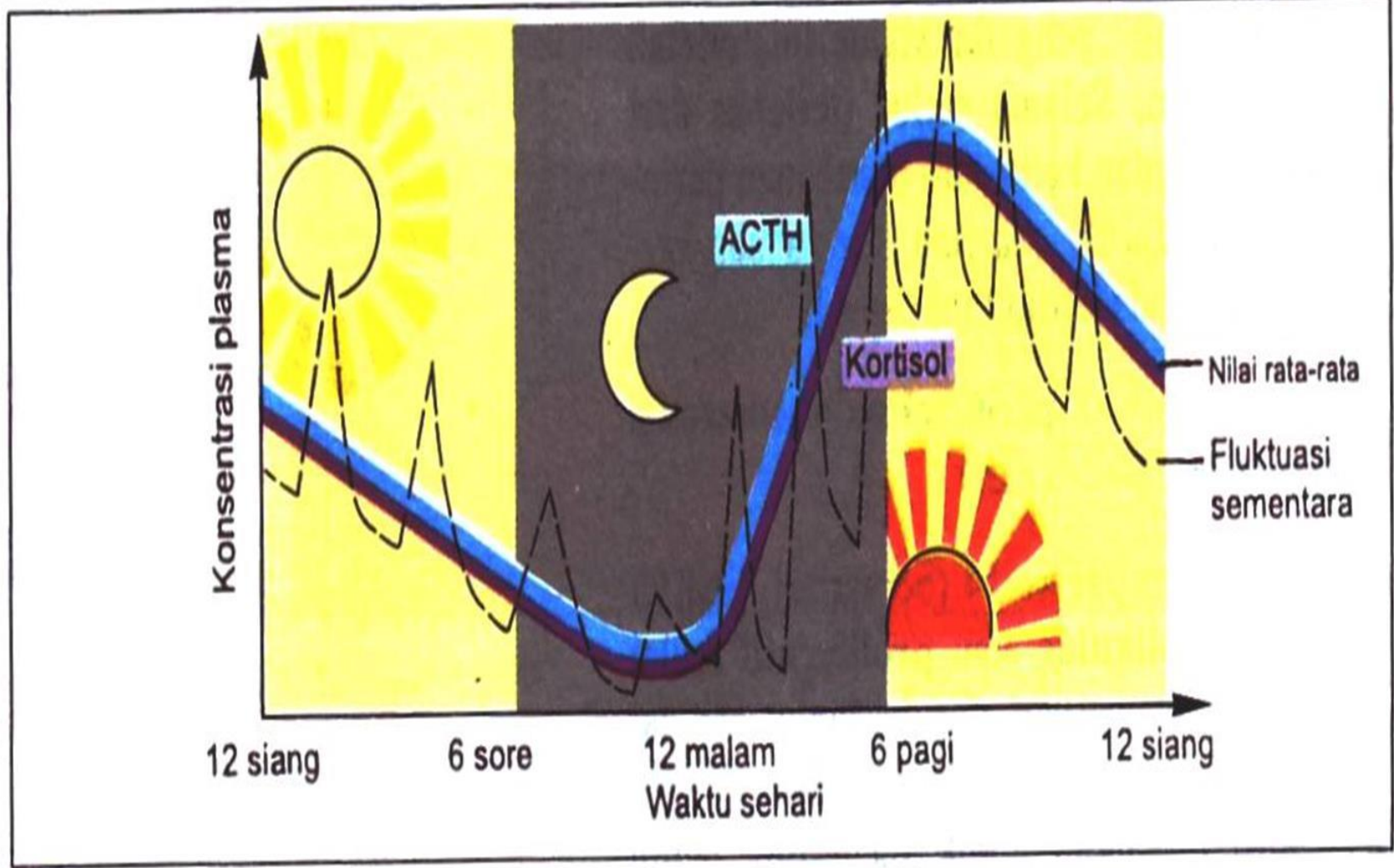
- Pada keadaan basal : kecepatan sekresi diatur oleh mekanisme umpan balik negatif hormon kortek adrenal (kortisol) darah
- CRH → ACTH → kortisol
- Kadar kortisol dalam darah : pagi hari paling tinggi, malam hari paling rendah
- Sekresi juga dirangsang oleh : reaksi emosi (takut, marah, cemas) dan rasa nyeri

Model pengaturan HPA axis

1. Ritme diurnal
2. Negatif feed back
3. $P_e \uparrow$ steroidogenesis dalam respon terhadap stres



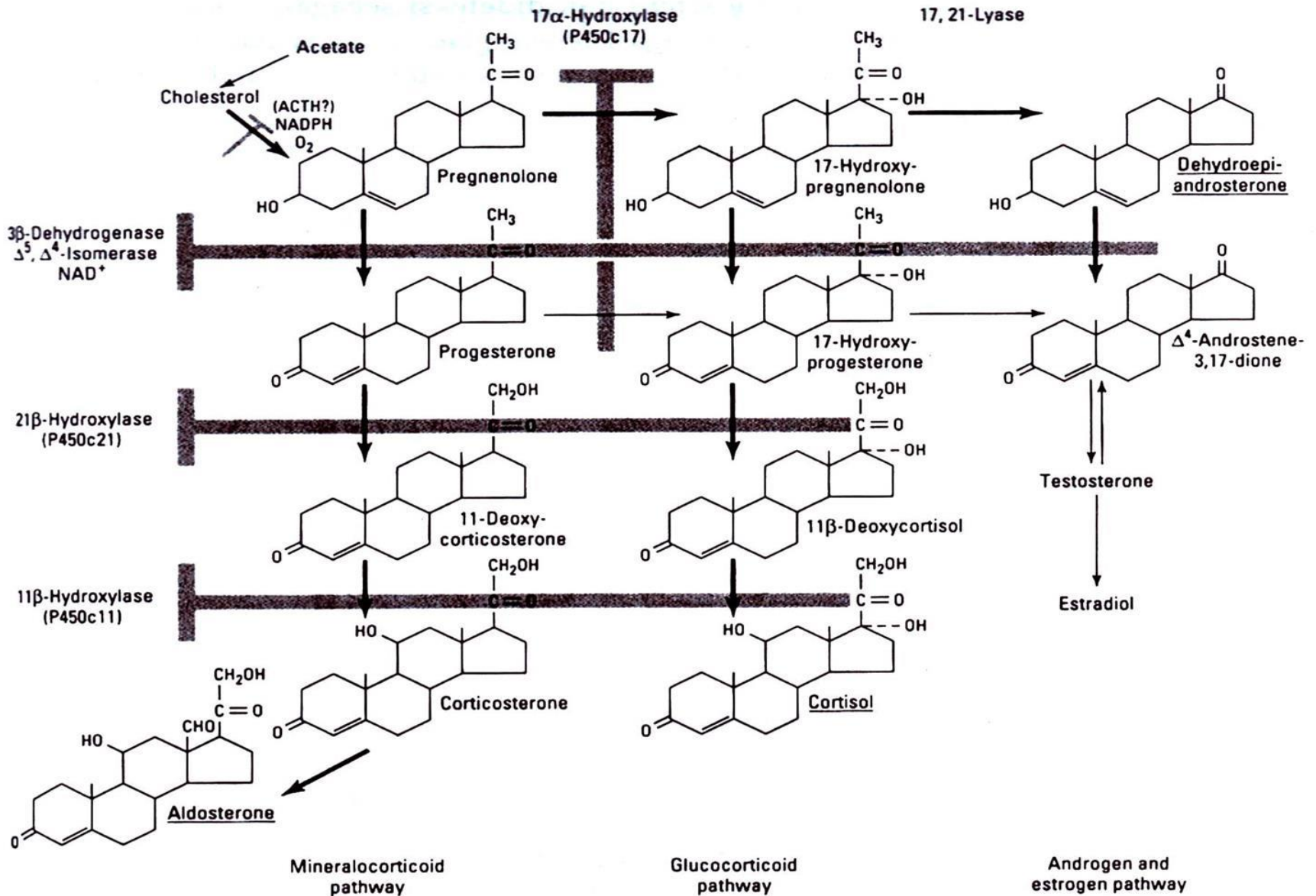
Gambar 33-1. Hubungan hipotalamus, hipofisis dan kelenjar adrenal.



B. Pola harian sekresi ACTH

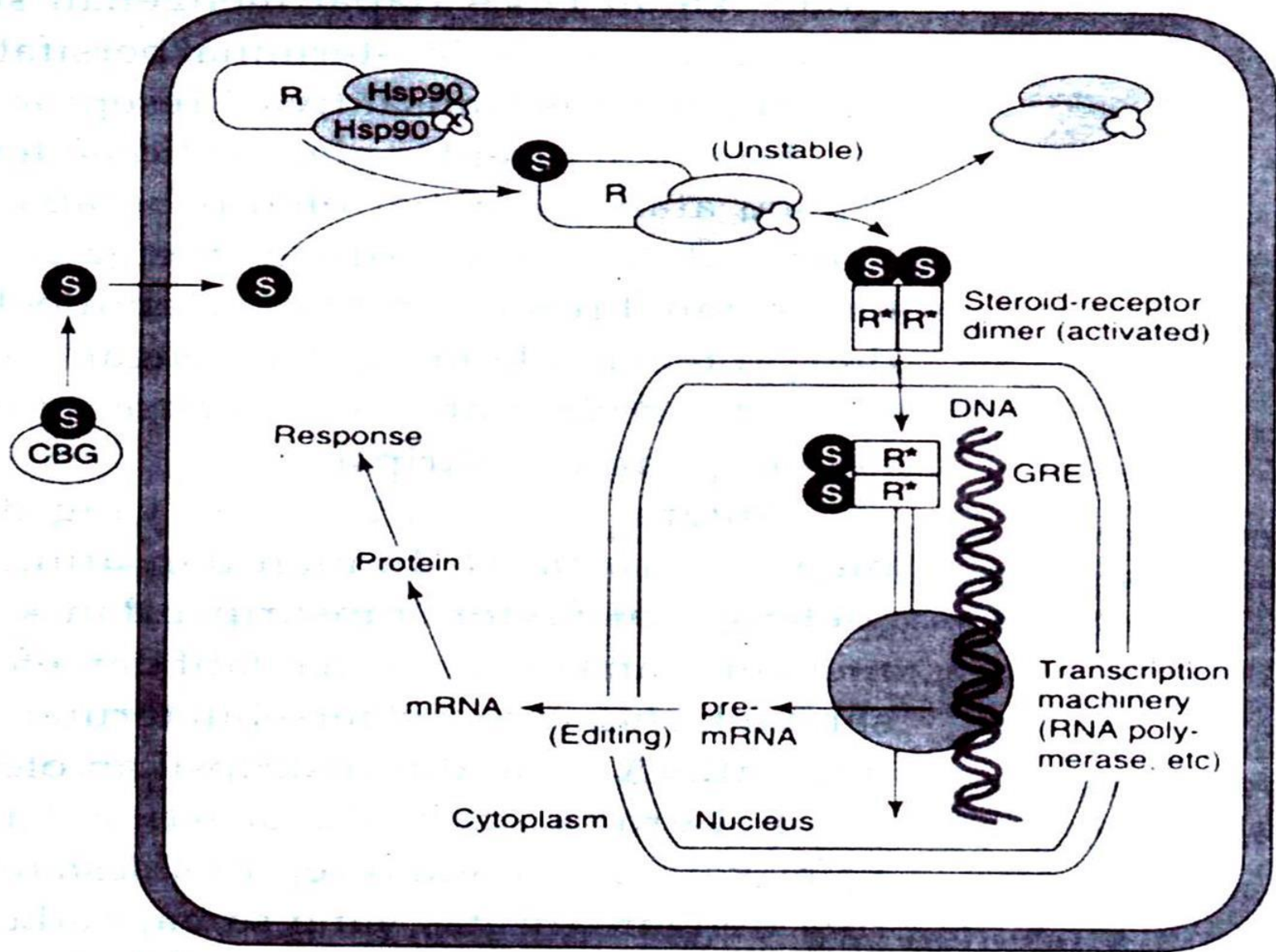
Kerja ACTH pada kortek adrenal

- Menstimulasi kortek adrenal utk mensekresikan : glukokortikoid, mineralokortikosteroid, & androgen lemah (androstenedion & DHEA)
- Zona bag dalam : mengkatalisis produksi glukokortikoid oleh enzim P450 17 α (17 α hidroksilase) dan P450 11 β (11 β hidroksilase)
- Zona bag luar : punya reseptor utk ATII \rightarrow mengkatalisis produksi mineralokortikoid (aldosteron sintase)



Mekanisme kerja

- ACTH menstimulasi sintesis & pelepasan hormon adrenocortical
- Berinteraksi dg reseptor membran yg spesifik melalui perantara protein Gs
→ aktivasi adenilat siklase → pe[↑] cAMP
→ respon seluler



Respon sel adrenocortikal terhadap ACTH tdd 2 fase :

1. Fase akut : terjadi beberapa detik sampai menit \rightarrow pe \uparrow suplai substrat kolesterol (enzim steroidogenic)
2. Fase kronik : terjadi dalam jam sampai hari \rightarrow pe \uparrow transkripsi enzim steroidogenic

Efek ACTH pada ekstra adrenal

- Dosis ↑ : perubahan metabolik → ketosis, lipolisis, hipoglikemia & resistensi terhadap insulin
- Hiperpigmentasi : aktivasi ACTH pada reseptor MSH

Farmakokinetik

- ▶ Peroral tidak efektif : dirusak oleh enzim proteolitik
- ▶ IM diabsorpsi dg baik
- ▶ Setelah IV , ACTH cepat menghilang dari sirkulasi , $t_{1/2}$ pd manusia 15 menit
- ▶ Besarnya efek ACTH pada kortek adrenal tgt pada cara pemberian
- ▶ Infus ACTH 20 menit terus-menerus → sekresi adrenokortikosteroid yg linier sesuai dg ekt infus
- ▶ IV cepat → sebagian hormon tdk bekerja pd kortek adrenal

Sediaan & posologi

- ✚ Kortikotropin USP dari hipofisis mamalia : IM atau IV
- ✚ Kortikotropin repositoria (ACTH murni dlm gelatin): IM atau SK, dosis 40 unit
- ✚ Kortikotropin seng hidroksida USP (suspensi): IM od 40 unit
- ✚ Kosintropin (peptida sintetik) : IM atau IV, dosis 25 unit

Indikasi

1. Untuk membedakan antara insufisiensi adrenal primer & sekunder.
 - Primer (kel adrenal terganggu) : pemberian ACTH → kadar kortisol darah tdk me ↑
 - Sekunder (gangguan pada hipofisis) : Pemberian ACTH → kadar kortisol darah ↑
2. Neuritis optika, miastenia gravi, & sklerosis multiples

Adrenokortikostreoid & analog sintetiknya

Kortek adrenal menghasilkan 2 steroid

1. Glukokortikoid : berperan dalam mengatur metabolisme karbohidrat
2. Mineralokortikoid : mengatur keseimbangan elektrolit

Glukokortikoid utama : **hidrokortison / kortisol**

Mineralokortikoid : **aldosteron**

Kecepatan produksi & kadar di sirkulasi kortikosteroid

| | Kortisol | aldosteron |
|--|---------------------------|-----------------------------|
| Rate of secretion under optimal conditions | 10 mg / day | 0.125 mg/day |
| Concentration in peripheral plasma | | |
| 8 am | 16 μg / 100 ml | 0.01 μg / 100 ml |
| 4 pm | 4 μg / 100 ml | 0.01 μg / 100 ml |

Efek fisiologi glukokortikoid

1. Metabolisme karbohidrat

- ✿ glukokortikoid menstimulasi glukoneogenesis di hepar & perifer & sintesis glikogen dlm keadaan puasa
- ✿ glukokortikoid me \uparrow kadar glukosa plasma \rightarrow menstimulasi pelepasan insulin & menghambat ambilan glukosa oleh sel otot
- ✿ Merangsang sintesis enzim yg berperan dlm proses glukoneogenesis & metab asam amino

Efek fisiologi glukokortikoid

2. Metabolisme lemak

- Penggunaan dosis besar jangka panjang : gangguan distribusi lemak tubuh
- Lemak terkumpul secara berlebihan pada depot lemak, leher bag belakang (buffalo hump), daerah supra klavikula & muka (moon face) & lemak di ekstremitas berkurang

Efek fisiologi glukokortikoid

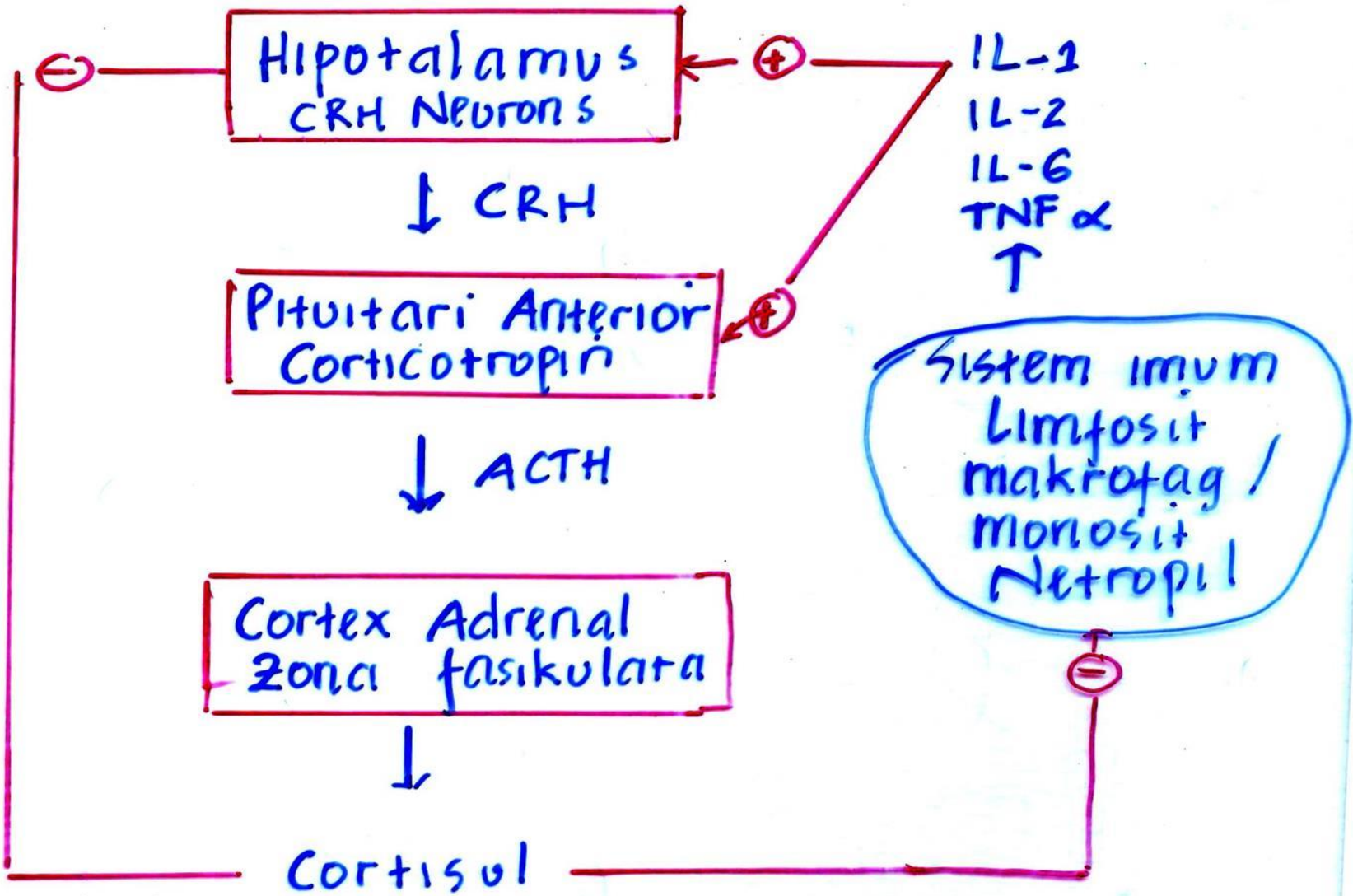
3. Efek katabolik

- Efek katabolik di limfoid & jaringan2 pengikat, otot, lemak dan kulit
- Pe ↓ masa otot dan kelemahan
- Pada tulang : osteoporosis
- Pada anak2: me ↓ laju pertumbuhan krn efek antagonis dg hormon pertumbuhan

Efek fisiologi glukokortikoid

4. Efek antiinflamasi & immunosupresi

- Menghambat fungsi makrofag jaringan & sel penyebab antigen lainnya
- Mengurangi manifestasi inflamasi : efek supresif terhadap sitokin & kemokin inflamasi & mediator inflamasi
- Me ↓ sintesis PG, leukotrien & PAF



Efek fisiologi glukokortikoid

4. Jantung dan sirkulasi

- Memperkuat kerja jantung & vasokonstriksi perifer melalui penguatan efek katekolamin
- $P_e \uparrow$ produksi epinefrin & angiotensinogen

Efek fisiologi glukokortikoid

5. Lambung : Me ↑ sekresi asam lambung → timbul ulkus
6. Ginjal : memperlambat eksresi air & mempertahankan GFR dalam batas normal , dosis tinggi → efek sama dg aldosteron
7. Pada SSP: perubahan pada EEG dan jiwa (apatis, depresi & psikosis)

Efek fisiologi glukokortikoid

8. Otot rangka

- kortikosteroid jumlah cukup : mempertahankan otot rangka
- pemberian glukokortikoid dosis besar jangka lama : miopati akibat efek katabolik & antianabolik pada protein otot disertai hilangnya masa otot

Farmakokinetik

- Peroral diabsorpsi dg baik (kortisol)
- Glukokortikoid dapat diabsorpsi melalui kulit , sakus konjunktiva & ruang sinovial
- Pada keadaan normal : 90% kortisol terikat PP (globulin & albumin)
- Biotransformasi di hati & di luar hati

Tabel 39-1. Beberapa *corticosteroid* alami dan sintetis yang banyak dimanfaatkan untuk penggunaan umum.

| Agen | Aktivitas | | | Dosis Oral Ekuivalen (mg) | Bentuk-bentuk yang Tersedia |
|---|----------------|----------------|---------------|---------------------------|-----------------------------|
| | Anti inflamasi | Topikal | Penahan garam | | |
| Glucocorticoid kerja singkat hingga sedang | | | | | |
| <i>Hydrocortisone (cortisol)</i> | 1 | 1 | 1 | 20 | Oral, injeksi, topikal |
| <i>Cortisone</i> | 0,8 | 0 | 0,8 | 25 | Oral, injeksi, topikal |
| <i>Prednisone</i> | 4 | 0 | 0,3 | 5 | Oral |
| <i>Prednisolone</i> | 5 | 4 | 0,3 | 5 | Oral, injeksi, topikal |
| <i>Methylprednisolone</i> | 5 | 5 | 0 | 4 | Oral, injeksi, topikal |
| <i>Meprednisone²</i> | 5 | | 0 | 4 | Oral, injeksi |
| Glucocorticoid kerja menengah | | | | | |
| <i>Triamcinolone</i> | 5 | 5 ³ | 0 | 4 | Oral, injeksi, topikal |
| <i>Paramethasone²</i> | 10 | | 0 | 2 | Oral, injeksi |
| <i>Fluprednisolone</i> | 15 | 7 | 0 | 1,5 | Oral |
| Glucocorticoid kerja lama | | | | | |
| <i>Betamethasone</i> | 25-40 | 10 | 0 | 0,6 | Oral, injeksi, topikal |
| <i>Dexamethasone</i> | 30 | 10 | 0 | 0,75 | Oral, injeksi, topikal |
| Minerolcorticoid | | | | | |
| <i>Fludrocortisone</i> | 10 | 10 | 250 | 2 | Oral, injeksi, topikal |
| <i>Desoxycortisone acetate</i> | 0 | 0 | 20 | | Injeksi, pellet |

¹Potensi relatif terhadap *hydrocortisone*.

²Di luar Amerika Serikat.

³Acetonide: hingga 100.

Indikasi

1. Terapi substitusi

- a. Insufisiensi adrenal akut : akibat kelainan KA atau penghentian dosis besar kortikosteroid secara tiba-tiba
- b. Insufisiensi adrenal kronik : kelainan akibat operasi atau lesi kortek aderenal
- c. Hiperplasia adrenal kongenital : defisiensi salah satu enzim yg diperlukan utk biosintesis kortikosteroid
- d. Insufisiensi adrenal sekunder akibat insufisiensi adenohipofisis

Indikasi

2. Terapi non endokrin

- Artritis & karditis reumatik
- Penyakit ginjal
- Peny kolagen
- Asma bronkial & peny alergi
- Peny mata & hepar
- Keganasan
- Gangguan hematologi
- Syok & udem serebral

Tabel 39–2. Beberapa indikasi terapeutik untuk penggunaan *glucocorticoid* pada kelainan nonadrenal.

| Gangguan | Contoh-contoh |
|--|---|
| Reaksi-reaksi alergi | Edema angioneurotik, asma, sengatan lebah, dermatitis kontak, reaksi-reaksi obat, rinitis alergika, <i>serum sickness</i> , urtikaria |
| Gangguan kolagen-vaskular | Arteritis sel raksasa (<i>giant</i>), eritematosus lupus, sindroma jaringan ikat campuran, polimiositis, reumatika polimialgia, artritis reumatoid, arteritis temporal |
| Penyakit mata | Uveitis akut, konjungtivitis alergika, koroiditis, neuritis optika |
| Penyakit gastrointestinal | Penyakit usus besar inflamatorik, <i>sprue</i> nontropis, nekrosis hati subakut |
| Gangguan hematologis | Anemia hemolitik didapat, purpura alergika akut, leukemia, anemia hemolitik autoimun, purpura trombositopenik idiopatik, mieloma multipel |
| Infeksi-infeksi | Sepsikemia gram-negatif; terkadang bermanfaat untuk menekan inflamasi yang berlebihan |
| Kondisi-kondisi inflamasi tulang dan sendi | Aritritis, bursitis, tenosinovitis |
| Gangguan neurologis | Edema serebri (<i>dexamethasone</i> dosis besar diberikan pada pasien setelah operasi otak untuk meminimalkan edema serebri dalam masa pascaoperasi), sklerosis multipel |
| Transplantasi organ | Pencegahan dan pengobatan penolakan (imunosupresi) |
| Penyakit paru | Pneumonia aspirasi, asma bronkial, pencegahan sindroma susah napas pada bayi, sarkoidosis |
| Gangguan ginjal | Sindroma nefrotrik |
| Penyakit kulit | Dermatitis atopik, dermatosis, <i>lichen simplex chronicus</i> (neurodermatitis terlakolisasi), mikosis <i>fungoides</i> , pemfigus, dermatitis seboroik, xerosis |
| Penyakit tiroid | Eksoftalmus maligna, tiroiditis subakut Lain-lain Hiperkalsemia, <i>mountain sickness</i> |

Efek samping

- Akibat penghentian pengobatan tiba-tiba atau pemberian terus menerus dosis besar
- Gangguan cairan & elektrolit, hiperglikemi & glikosuria, mudah mendapat infeksi
- Perdarahan lambung & osteoporosis
- Miopati & psikosis

Kontra indikasi

- Tak ada kontraindikasi absolut
- Pertimbangkan risiko & keuntungan sebelum obat diberikan

Mineralokortikoid :

Aldosteron, deoksikortikosteron,
fludrokortikosteron

1. Aldosteron

- Mineralokortikoid yg paling penting
- Disintesis terutama di zona glomerulosa kortek adrenal
- Memacu reabsorpsi natrium dan ekskresi Kalium

Mineralokortikoid :

Aldosteron, deoksikortikosteron,
fludrokortikosteron

2. Deoksikortikosteron (DOC)

- Prekursor aldosteron
- Sekresi terutama dikendalikan oleh ACTH

3. Fludrokortison

- steroid kuat dg aktivitas glukokortikoid & mineralokortikoid

Penghambat kortikosteroid

1. Metirapon

- Menghambat enzim 11 beta hidroksilase → reaksi terhenti pada pembentukan 11 deoksikortisol & tdk menghambat sekresi ACTH
- Untuk uji kemampuan hipofisis dlm mengadakan kompensasi thdp pe ↓ kortisol

Penghambat kortikosteroid

2. Aminoglutetimid

- Menghambat konversi kolesterol menjadi pregnenolon → gangguan produksi kortisol , aldosteron & steroid kelamin
- Untuk hiperkortisolisme akibat tumor adrenal

3. Ketokonazol

- Derivat imidazol , penghambat sintesis steroid adrenal & gonad non selektif
- Menghambat pembelahan rantai samping kolesterol , P450c17, C17,20-lyase, 3 beta steroid dehidrogenase, dan enzim P450c11
→ hanya terjadi pada dosis tinggi

4. Mifepristone

- Antiprogestin kuat
- Dosis tinggi : aktivitas anti glukokortikoid dg menghambat reseptor glukokortikoid
- Pada pasien cushing syndrome : menghilangkan intoleransi karbohidrat, menormalkan TD
- Untuk pasien sekresi ACTH ektopik yg tdk dpt dioprasi atau karsinoma adrenal

5. Mitotan

- Punya sifat adrenolitik
- Efek samping cukup parah : diare, mual, muntah, depresi, somnolens & ruam kulit
- Telah ditarik dari peredaran

6. Trilostan

- Penghambat 3 beta -17 hidroksisteroid dehidrogenase → mengganggu sintesis hormon adrenal & gonad
- Efek samping : gangguan sal cerna

Penghambat mineralokortikoid

1. Spironolakton
2. Eplerenone : antagonis aldosteron
3. Drospirenon : progestin baru yg mengantagonis efek aldosteron