

Pengaruh Kortikosteroid terhadap Sistem Imun

Ngakan Putu Sutarman, Julius Roma

Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Rumah Sakit Umum Ujung Pandang, Ujung Pandang

PENDAHULUAN

Kortikosteroid adalah hormon yang dihasilkan oleh korteks adrenal. Hormon ini dapat mempengaruhi volume dan tekanan darah, kadar gula darah, otot dan resistensi tubuh. Berbagai jenis kortikosteroid sintesis telah dibuat dengan tujuan utama untuk mengurangi aktifitas mineralokortikoidnya dan meningkatkan aktifitas antiinflamasi, misalnya deksametason yang mempunyai efek antiinflamasi 30 kali lebih kuat dan efek retensi natrium lebih kecil dibandingkan dengan kortisol⁽¹⁾.

Kortikosteroid banyak digunakan dalam pengobatan radang dan penyakit imunologik. Hormon ini penting untuk fungsi fisiologik dan metabolik dalam tubuh. Pemberian hormon ini dalam dosis farmakologik tidak hanya memberi efek antiinflamasi dan immunosupresif tetapi juga mempunyai efek yang merugikan. Efek antiinflamasi dan immunosupresifnya sukar dipisahkan secara tegas oleh karena respon inflamasi merupakan bagian dari respon imun. Efek antiinflamasi dan immunosupresif kortikosteroid dapat dilihat pada **tabel 1**⁽²⁾. Efek immunosupresif kortikosteroid bersifat non-spesifik sebab di samping menekan respon imun humoral juga menekan respon imun seluler⁽³⁾.

Perlu diketahui bahwa beberapa informasi tentang efek kortikosteroid terhadap berbagai jenis sel ditemukan dari hasil penelitian terhadap binatang yang derajat kepekaannya terhadap kortikosteroid berbeda dibandingkan dengan manusia⁽²⁾.

Respon imun merupakan mekanisme pertahanan tubuh terhadap benda asing yang berupa/terikat pada protein, polipeptida atau polisakarida⁽⁴⁾. Sistem imun adalah sistem pertahanan tubuh yang terdiri dari sistem imun spesifik dan non-spesifik⁽⁵⁾.

Sistem imun (imunitas) tubuh dipengaruhi oleh keadaan nutrisi, umur, infeksi dan ada tidaknya ASI yang diterima⁽⁶⁾,

faktor fisik (radiasi, operasi), kemik (obat-obatan seperti kortikosteroid, sitostatika) atau faktor biologik (*immunologic tolerance, antigen competition, antilymphocyte serum, feedback inhibition* dan *genetic immunodeficiencies*)⁽⁷⁾. Komponen yang berperan untuk terjadinya imunitas spesifik adalah limfosit-T dan limfosit-B. Pada umumnya terdapat interaksi antara sel-T dan sel-B dalam mengatur sintesis antibodi⁽⁴⁾.

Sistem imun non-spesifik mempunyai beberapa komponen yang terdiri atas pertahanan fisik/mekanik, pertahanan biokimia, sistem komplemen, interferon, *C Reactive Protein (CRP)* dan pertahanan seluler (fagosit)⁽⁵⁾. Mekanisme pertahanan non-spesifik merupakan sistem pertahanan yang kompleks dan terintegrasi yang terdiri dari 2 sistem utama yaitu : sistem pertahanan perifer (mukokutaneus) dan sistem pertahanan dalam tubuh (reaksi radang)⁽⁸⁾.

Tujuan makalah ini adalah membahas secara singkat pengaruh kortikosteroid terhadap sistem imun.

PENGARUH KORTIKOSTEROID TERHADAP SISTEM IMUN SPESIFIK

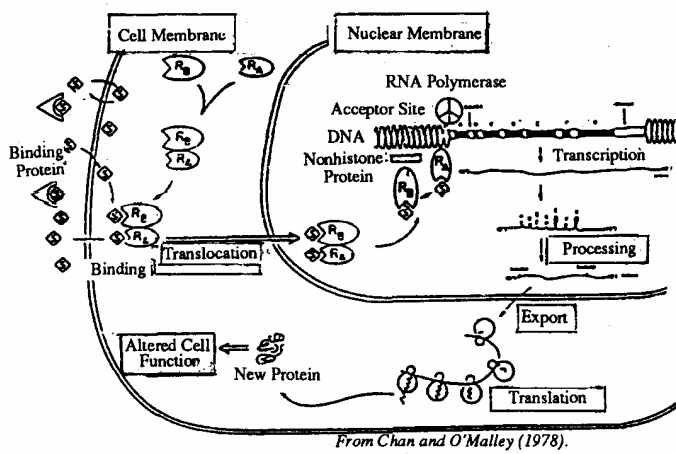
Pada umumnya kortikosteroid lebih banyak mempengaruhi distribusi leukosit daripada fungsinya dan juga lebih banyak berpengaruh terhadap respon imun seluler daripada respon imun humoral⁽⁴⁾.

Kortikosteroid dapat mempengaruhi sel-sel, melalui reseptor-reseptor glukokortikoidnya dengan mekanisme kerja sebagai berikut: kortikosteroid berdifusi ke dalam sel melewati membran sel dan selanjutnya berikatan dengan reseptor. Kompleks kortikosteroid-reseptor masuk ke dalam nukleus dalam bentuk aktif, dan akan mengikat DNA serta meningkatkan sintesis *messenger*

RNA (mRNA). Messenger RNA ini akan menimbulkan sintesis protein yang baru. Protein baru ini akan menghambat fungsi sel-sel limfoid dengan penghambatan uptake glukosa. Mengenai pengaruh kortikosteroid terhadap sel-sel tersebut di atas dapat dilihat pada gambar 1⁽³⁾.

Tabel 1. Anti-Inflammatory and Immunosuppressive Effects of Corticosteroids

I. Anti-inflammatory effects	
1.	Stabilization of vascular bed with decrease in leakage of fluid and cells into inflammatory sites
2.	Decreased granulocyte and monocyte accumulation in inflammatory loci
3.	Impairment of various granulocyte and monocyte functional capabilities
4.	Suppression of various steps in immediate hypersensitivity reactions
II. Immunosuppressive effects	
1.	Decrease in circulating lymphocytes and monocytes
2.	Decrease in certain lymphocyte and particularly monocyte functional capabilities
3.	Decrease in immunoglobulin and complement levels

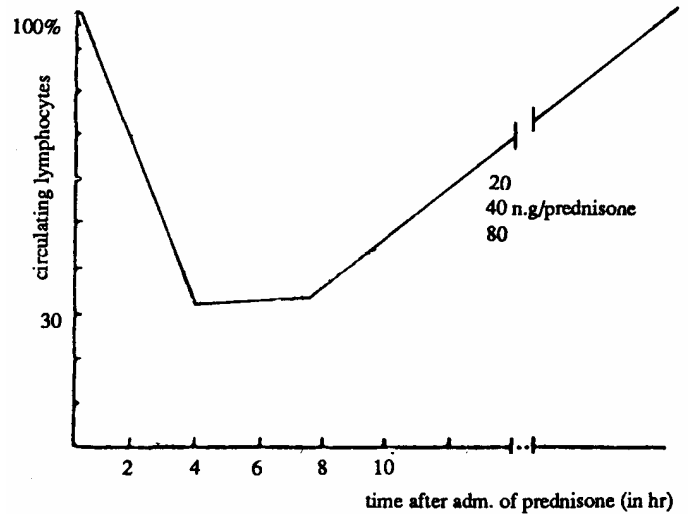


Gambar 1. Molecular mechanism of steroid hormone action.

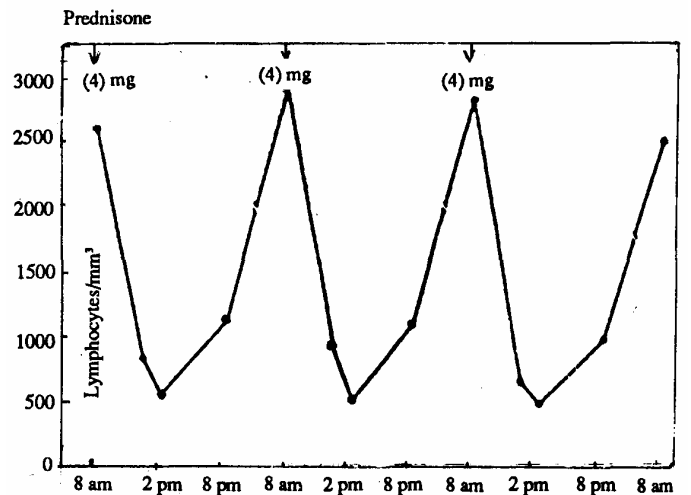
Sehubungan dengan pengaruh kortikosteroid ini kita kenal dua golongan spesies yaitu golongan yang resisten dan sensitif terhadap kortikosteroid. Spesies yang resisten terhadap kortikosteroid adalah manusia dan kera sedangkan yang sensitif adalah tikus dan kelinci⁽²⁾.

Apabila kortikosteroid diberikan kepada golongan resisten akan menyebabkan limfositopeni akibat redistribusi limfosit ke luar sirkulasi darah menuju organ-organ limfoid lainnya terutama sumsum tulang⁽³⁾. Redistribusi ini lebih banyak mempengaruhi limfosit-T daripada limfosit-B⁽⁹⁾. Mekanisme yang mendasari terjadinya redistribusi limfosit belum diketahui secara pasti. Secara teoritis limfositopeni dapat terjadi melalui dua mekanisme yaitu: migrasi hebat keluar dari pembuluh darah dan blok perifer. Mekanisme blok perifer ini ditunjang oleh penemuan bahwa aktifitas fisik pada orang normal menyebabkan limfositosis akibat mobilisasi cadangan perifer, tetapi hal ini

tidak ditemukan setelah pemberian kortikosteroid. Limfositopeni akan mencapai puncaknya 4-6 jam setelah pemberian 20 mg prednison intravena dan kembali ke nilai normal setelah 24 jam. Berat dan lamanya limfositopeni tidak berbeda apabila dosis prednison ditingkatkan sampai 40 mg atau 80 mg⁽⁹⁾. Mengenai pengaruh kortikosteroid terhadap sirkulasi limfosit dapat dilihat pada gambar 2⁽⁹⁾ dan 3⁽²⁾.



Gambar 2.



Gambar 3.

Apabila kortikosteroid diberikan kepada golongan sensitif akan menyebabkan penurunan berat kelenjar timus karena sintesis protein berkurang, piknositis inti sel dan kematian sel-sel kelenjar timus⁽¹⁾.

Wollheim (1967) melaporkan bahwa pengobatan dengan kortikosteroid dapat menurunkan kadar imunoglobulin (Ig) dalam serum manusia, terutama IgG dengan penurunan maksimum 22% dua minggu setelah pengobatan. Pengaruh ini terutama terjadi pada respons primer IgG⁽³⁾.

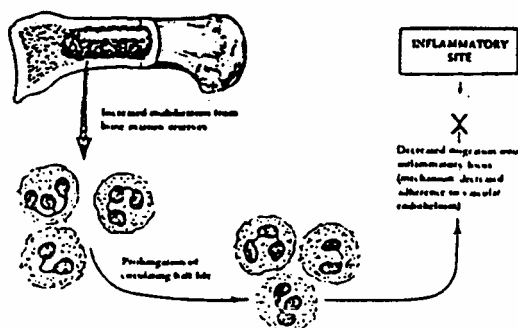
Dilaporkan pula bahwa IgM dan IgA juga menurun, namun dalam jumlah minimal, sedangkan terhadap IgE efeknya tidak

jelas. Levy dan Waldmann (1970) menemukan bahwa penurunan kadar Ig serum setelah pengobatan dengan kortikosteroid terutama terjadi oleh karena peningkatan katabolisme IgM, IgG dan IgA⁽³⁾. Menurut laporan Posey dkk (1978) perubahan kadar Ig ke nilai normal tampak setelah 3 sampai 8 minggu pengobatan dihentikan⁽³⁾.

PENGARUH KORTIKOSTEROID TERHADAP SISTEM IMUN NON-SPEKIFIK

Pengaruh kortikosteroid yang terpenting pada manusia adalah penghambatan akumulasi makrofag dan netrofil di tempat radang. Selain itu kortikosteroid juga menyebabkan berkurangnya aktifitas makrofag baik yang beredar dalam darah (monosit) maupun yang terfiksir dalam jaringan (sal Kupffer). Pengaruh tersebut diperkirakan akibat penghambatan kerja faktor-faktor limfokin yang dilepaskan oleh sel-T sensitif pada makrofag, karena tempat kerja kortikosteroid diperkirakan pada membran makrofag. Penghambatan akumulasi netrofil di tempat radang adalah akibat kerja kortikosteroid mengurangi daya lekat netrofil pada dinding endotel pembuluh darah, bukan akibat penghambatan kemotaksis yang hanya dapat dihambat oleh kortikosteroid pada kadar suprafarmakologik⁽⁴⁾.

Leonard melaporkan bahwa pemberian 10 mg prednison per oral pada orang sehat sudah cukup untuk meningkatkan netrofil dan menurunkan jumlah limfosit, monosit dan eosinofil dalam darah, sesuai dengan yang dilaporkan oleh Saavedra-Delgado dkk yang menggunakan 35-70 mg prednison per oral⁽¹⁰⁾. Kepustakaan lain melaporkan bahwa kortikosteroid mempunyai pengaruh yang kompleks terhadap distribusi netrofil. Kortikosteroid meningkatkan pelepasan netrofil muda dari sumsum tulang ke sirkulasi. Di samping itu kortikosteroid juga meningkatkan masa paruh netrofil dalam sirkulasi. Kombinasi kedua pengaruh ini menyebabkan terjadinya netrofilia, walaupun fungsi bakterisidanya menurun. Hasil akhir pengaruh kortikosteroid adalah menghambat migrasi dan akumulasi netrofil pada daerah radang. (Gambar 4)⁽²⁾. Mungkin pengaruh kortikosteroid pada makrofag dan netrofil inilah yang menyebabkan peningkatan kejadian infeksi pada penggunaan kortikosteroid setiap hari⁽⁴⁾.



Effects of corticosteroids through on neutrophil kinetics. Corticosteroids affect neutrophil kinetics by increasing adhesion of cells from blood stream vessels, by prolonging the circulating half-life of the neutrophils, and by decreasing migration of neutrophils into inflammatory sites.

Gambar 4

Penggunaan kortikosteroid selang sehari telah dapat mengembalikan akumulasi netrofil pada hari bebas pemberian obat, tetapi akumulasi makrofag pada hari tersebut masih rendah. Hal ini menunjukkan bahwa makrofag lebih sensitif daripada netrofil terhadap pengaruh antiinflamasi kortikosteroid⁽⁴⁾. Dilaporkan pula bahwa penggunaan kortikosteroid selang sehari tidak disertai peningkatan angka infeksi. Kortikosteroid mungkin juga mengurangi pelepasan enzim-enzim lisosom, tetapi hanya sedikit mempengaruhi stabilitas membran lisosom pada kadar farmakologik⁽⁴⁾.

Kortikosteroid mempunyai pengaruh terhadap aktifitas biologik komplemen. Pengaruh tersebut berupa penghambatan fiksasi C3b terhadap reseptornya pada fagosit mononuklear, dan penghambatan pengaruh C3a, C5a dan C567 pada lekosit PMN. Pengaruh non-spesifik ini hanya terjadi pada pemberian kortikosteroid dosis tinggi. Hal ini telah dibuktikan secara *invitro* dengan pemberian metilprednisolon dosis 30 mg/kgbb. intravena atau secara *invivo* dengan hidrokortison dosis 120 mg/kgbb intravena⁽⁹⁾.

Keputusan lain melaporkan bahwa kortikosteroid topikal juga berpengaruh terhadap sistem imun. Pengaruh tersebut berupa atrofi kulit sehingga kulit tampak tipis, mengkilat dan keriput seperti kertas sigaret. Hal ini dapat memperberat dan mempermudah terjadinya infeksi oleh karena terjadi gangguan mekanisme pertahanan kulit⁽¹¹⁾. Beberapa efek samping lain yang mungkin terjadi adalah diabetes melitus, osteoporosis, gangguan psikologik dan hipertensi⁽²⁾.

Berdasarkan efek antiinflamasi dan immunosupresif maka kortikosteroid digunakan secara luas pada penyakit radang dan penyakit-penyakit yang didasari oleh proses imunologik seperti penyakit-penyakit jaringan ikat (lupus eritematosus sistemik, demam rematik akut), radang usus (kolitis ulseratif), keadaan alergi atau hipersensitifitas (vaskulitis alergika, reaksi obat), penyakit ginjal (sindroma nefrotik idiopatik), penyakit darah yang disebabkan oleh proses imunologik (anemia hemolitik autoimun), asma berat, penyakit kulit (dermatitis kontak) dan penyakit mata (blefaritis alergika).

Pada penyakit radang atau penyakit-penyakit imunologik yang aktif sebaiknya pengobatan dimulai dengan kortikosteroid dosis tinggi terbagi per-hari sampai tercapai fase subklinis, pada saat ini diberikan dosis tunggal sehari dan selanjutnya dosis tunggal selang sehari yang akan dihentikan secara bertahap⁽²⁾.

Ponticelli C dick. melaporkan bahwa efek samping pengobatan dengan kortikosteroid pada penderita-penderita transplantasi ginjal dapat ditekan dengan pemberian kortikosteroid dosis terbagi yaitu 2/3 dosis diberikan pagi hari dan 1/3 dosis diberikan sore hari yang dihentikan secara bertahap⁽¹²⁾.

RINGKASAN

Kortikosteroid adalah hormon yang dihasilkan oleh korteks adrenal. Sistem imun adalah sistem pertahanan tubuh yang terdiri dari sistem imun spesifik dan non-spesifik. Kortikosteroid, baik yang diberikan secara topikal maupun sistemik dapat menekan sistem imun spesifik dan non-spesifik.

KEPUSTAKAAN

1. Siregar H. Aspek fisiologis dari kortikosteroid. Dalam: Simposium kortikosteroid sebagai obat penyelamat. Ujung Pandang: IKAFI dan Fakultas Kedokteran Unhas, 1984: 1-8.
2. Fauci AS. Clinical aspects of immunosuppression : Use of cytotoxic agents and corticosteroids. In: Bellanti JA ed. Immunology III. Philadelphia: WB Saunders Co, 1985: 546-57. (kutipan).
3. Sabbele NR, ed. Effects of immunosuppressive drugs upon the murine immune system: A dissertation submitted for the degree of doctor in Medical Science, Faculty of Graduate Studies, Hasanuddin University. Ujung Pandang: Hasanuddin University, 1987: 28-40. (kutipan).
4. Setiawati A. Mekanisme kerja imunosupresif. Dalam: Tjokronegoro A, Comain S, eds. Immunologi: Diagnosis dan terapi. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1982: 81-94. (kutipan).
5. Baratawidjaja K. Mekanisme sistem imun. Dalam: Baratawidjaja, Konthen PG, Halpem GM, (eds). Simposium alergi klinik. Surakarta: Perhimpunan Alergi Immunologi Indonesia (Peralmuni), 1987: 1-6.
6. Soeparto P, ed. Saudi mengenai gastroenteritis akuta dengan dehidrasi pada anak melalui pendekatan epidemiologik klinik: Disertasi untuk memperoleh gelar Doktor dalam Ilmu Kedokteran pada Universitas Airlangga. Surabaya: Airlangga University Press, 1987: 14-32.
7. Barrett if, ed. Textbook of Immunology: An introduction to immuno chemistry and immunobiology. fifth ed. St. Louis: CV Mosby Co, 1988: 155-64.
8. Lagrange PH. Antibiology: Practical and theoretical evaluation of antibiotics on the immune defense mechanisms in infected hosts. Dalam: Simposium peranan antibiologi pada infeksi. Surakarta: Perhimpunan Alergi Immunologi Indonesia (Peralmuni), 1989: 31-49.
9. Delespesse G, ed. Corticotherapy. Jakarta: PT Upjohn Indonesia, 1984: 12-6. (kutipan).
10. Leonard EJ. Two populations of human blood basophils: Effect of prednisone on circulating numbers. J. Allerg. Clin. Immunol. (May) 1987: 775-80.
11. Amiruddin MD. Kortikosteroid topikal. Dalam: Umar, SarungST, Syawal R, Setyawati H, Waspodo N, eds. Kumpulan Makalah Kursus Penyegar dan Penambah Ilmu Kedokteran (KPIK-VIII). Ujung Pandang: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, 1989: 1-6. (kutipan).
12. Ponticelli C, Vecchi AF, Tarantino A et al. A search for optimizing corticosteroid administration to renal transplant patients. Kidney International 1983; 23: 85-9.

