

ABSTRAK

MEKANISME KERJA OBAT IMUNOSUPRESAN DALAM TRANSPLANTASI GINJAL

Sandra, 2004. Pembimbing utama: Caroline Tan Sardjono, S.Ked, PhD

Transplantasi ginjal merupakan salah satu bentuk tindakan yang banyak dilakukan sebagai terapi pada pasien dengan penyakit gagal ginjal kronik stadium akhir. Tingkat keberhasilan transplantasi ginjal tidak hanya ditentukan oleh pencocokan antara donor dan resipien, tetapi juga ditunjang oleh terapi imunosupresan setelah dilakukannya transplantasi. Dengan mengetahui mekanisme kerja imunosupresan diharapkan agar para pasien yang menjalani transplantasi ginjal memperoleh terapi yang lebih efektif dan tepat.

Beberapa golongan obat imunosupresan yang pada umumnya digunakan dalam terapi transplantasi ginjal adalah golongan kortikosteroid, azatioprin, mikofenolate mofetil, siklosporin, takrolimus, sirolimus, monoklonal antibodi anti-CD3, antagonis reseptor IL-2.

Mekanisme kerja obat imunosupresan secara umum adalah mendepresi sistem imun pasien melalui berbagai cara, antara lain dengan mengganggu berbagai tahapan aktivasi sistem imun, menghambat sintesis RNA dan DNA, menghambat fungsi dan proliferasi sel imun, menghambat aktivasi sel T, dan penurunan jumlah produksi berbagai macam sitokin.

ABSTRACT

THE MECHANISM OF IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Sandra, 2004. 1st Tutor: Caroline Tan Sardjono, S.Ked, PhD.

Many patients with end stage renal diseases have to undergo kidney transplantation. The rate of success in the kidney transplantation is not only determined by the correct cross matching between donor and recipient, but also need to be supported by effective and appropriate immunosuppressive therapy after the transplantation. With a good understanding in the mechanisms of immunosuppressive drugs, patients could have a more effective and more appropriate therapy.

There are several types of immunosuppressive drugs that can be used for kidney transplantation therapy, some of them are corticosteroid, azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, anti CD-3 monoclonal antibodies, IL-2 receptor antagonist.

The mechanism of immunosuppressive drugs are generally based on the depression of patient's immune system. Those mechanism are including interruption of multiple steps in immune activation, inhibition RNA and DNA synthesis, inhibition of T cell activation, cytokines inhibition, and down regulation of immune cells proliferation and functions.

DAFTAR ISI

Halaman

LEMBAR PERSETUJUAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	2
1.3 Maksud dan Tujuan	2
1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah	2

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Susunan Umum Ginjal	3
2.1.1 Anatomi Ginjal	3
2.1.2 Histologi Ginjal	4
2.1.3 Suplai Darah Ginjal	4
2.2 Fisiologis Ginjal	5
2.2.1 Nefron Sebagai Unit Fungsional Ginjal	5
2.2.2 Fungsi Ginjal dalam Homeostatis	7
2.2.2.1 Pengaturan Keseimbangan Air dan Elektrolit	8
2.2.2.2 Ekskresi Hasil Sisa Pembuangan Metabolisme Tubuh dan Bahan Kimia Asing	8
2.2.2.3 Pengaturan Tekanan Arteri	8
2.2.2.4 Pengaturan Keseimbangan Asam Basa	9
2.2.2.5 Pengaturan Produksi Eritrosit	9
2.2.2.6 Pengaturan Produksi 1,25-Dihidroksi Vitamin D ₃	10
2.2.2.7 Sintesis Glukosa	10
2.2.2 Pembentukan Urine oleh Ginjal	10
2.2.3.1 Filtrasi oleh Glomerulus Ginjal	10
2.2.3.2 Reabsorpsi dan Sekresi oleh Tubulus Ginjal	11
2.2.3.2.1 Reabsorpsi dan Sekresi Asam dan Basa Organik oleh Tubulus Proksimal	12
2.2.3.2.2 Transpor Zat Terlarut dan Air dalam <i>Ansa Henle</i> ...	12
2.2.3.2.3 Reabsorpsi oleh Tubulus Distal	13
2.2.3.2.4 Reabsorpsi dan Sekresi oleh Tubulus Distal Bagian Akhir dan Tubulus koligentes Kortikalis	14
2.2.3.2.5 Reabsorpsi dan Sekresi oleh Duktus Koligentes Medula	15

2.2.3.3	Pengontrolan Hormonal terhadap Reabsorpsi Tubulus.....	15
2.2.3.4	Aktivasi Sistem Saraf Simpatis Meningkatkan Reabsorpsi Natrium.....	18
2.3	Respon Imun	18
2.3.1	Tahap dalam Respon Imun.....	19
2.3.1	Respon Imun <i>Innate</i>	19
2.3.3	Respon Imun <i>Adaptive</i>	20
2.3.4	Interaksi Antara Respon Imun <i>Innate</i> dan Respon Imun <i>Adaptive</i>	20
2.3.5	Komponen pada Respon Imun	21
2.3.5.1	Sel pada Respon Imun <i>Innate</i>	23
2.3.5.1.1	Sel Fagosit	23
2.3.5.1.2	Sel Polimorfonuklear.....	23
2.3.5.1.3	Sel Trombosit (Platelet).....	26
2.3.5.1.4	<i>Natural Killer Cell</i>	26
2.3.5.2	Molekul pada Respon Imun <i>Innate</i>	27
2.3.5.2.1	Interferon (IFN).....	27
2.3.5.2.2	Sistem Komplemen	27
2.3.5.3	Sel pada Respon Imun <i>Adaptive</i>	27
2.3.5.3.1	Sel B	28
2.3.5.3.2	Sel T	28
2.3.6	<i>Major Histocompatibility Complex (MHC)</i>	29
2.3.7	<i>Antigen Presenting Cells (Apcs)</i>	31
2.3.7.1	Proses dari <i>Antigen Processing</i>	32
2.3.7.2	Sel-Sel APC.....	33
2.3.7.2.1	Sel Dendritik.....	33
2.3.7.2.2	Makrofaga	33
2.3.7.2.3	Sel B	34
2.4	Transplantasi	34
2.4.1	Pembagian Transplantasi.....	34
2.4.2	Indikasi Transplantasi Ginjal.....	35
2.4.3	Evaluasi Pasien Sebelum Menjalani Transplantasi	36
2.4.4	Pemilihan Donor Ginjal.....	36
2.4.4.1	Pemeriksaan Untuk Memilih Donor Yang Tepat	37
2.4.5	Prosedur Transplantasi	38
2.4.6	Komplikasi Transplantasi Ginjal.....	40
2.4.6.1	Proses Rejeksi.....	40
2.4.6.2	Trombosis.....	42
2.4.6.3	Stenosis Arteri Renal.....	42
2.4.6.4	Kebocoran Saluran Kemih	43
2.4.6.5	<i>Lymphocele</i>	43
2.4.6.6	Infeksi Luka.....	43
2.4.7	Toleransi	44
2.5	Terapi Imunosupresan dalam Transplantasi.....	44
2.5.1	Agen Imunosupresan.....	45
2.5.1.1	Kortikosteroid (<i>Corticosteroid</i>).....	46
2.6.1.1.1	Mekanisme Kerja Kortikosteroid	48

2.6.1.1.2	Indikasi Kortikosteroid.....	50
2.6.1.1.3	Dosis dan Sediaan Kortikosteroid	50
2.5.1.1.4	Efek Samping Kortikosteroid.....	51
2.5.1.2	Azatioprin (<i>Azathioprine /AZA</i>)	52
2.5.1.2.1	Mekanisme Kerja Azathioprine.....	53
2.5.1.2.2	Indikasi Azathioprine	53
2.5.1.2.3	Dosis dan Sediaan Azathioprine.....	54
2.5.1.2.4	Efek Samping Azathioprine	54
2.5.1.3	Mikofenolat Mofetil (<i>Mycophenolate Mofetil /MMF</i>).....	56
2.5.1.3.1	Mekanisme Kerja Mycophenolate Mofetil.....	56
2.5.1.4.1	Indikasi Azathioprine	57
2.5.1.4.2	Dosis dan Sediaan Azathioprine.....	57
2.5.1.4.3	Efek Samping Azathioprine	57
2.5.1.4	Siklosporin (<i>Cyclosporine</i>).....	57
2.5.1.4.1	Mekanisme Kerja Siklosporin.....	58
2.5.1.4.2	Indikasi Siklosporin.....	59
2.5.1.4.3	Dosis dan Sediaan Siklosporin.....	59
2.5.1.4.4	Efek Samping Siklosporin.....	60
2.5.1.5	Takrolimus (<i>Tacrolimus</i>).....	61
2.5.1.5.1	Mekanisme Kerja Takrolimus	61
2.5.1.5.2	Indikasi Takrolimus.....	62
2.5.1.5.3	Dosis dan Sediaan Takrolimus	62
2.5.1.5.4	Efek Samping Takrolimus.....	62
2.5.1.6	Sirolimus (<i>Rapamycin, Rapamune</i>)	62
2.5.1.6.1	Mekanisme Kerja Sirolimus.....	63
2.5.1.6.2	Indikasi Sirolimus.....	63
2.5.1.6.3	Dosis dan Sediaan Sirolimus.....	64
2.5.1.6.4	Efek Samping Sirolimus.....	64
2.5.1.7	Anti-CD3 Monoklonal Antibodi (OKT3)	64
2.5.1.7.2	Mekanisme Kerja Monoklonal Antibodi Anti-CD364	
2.5.1.7.3	Indikasi Monoklonal Antibodi Anti-CD3	65
2.5.1.7.4	Dosis dan Sediaan Monoklonal Antibodi Anti-CD365	
2.5.1.7.4	Efek Samping Monoklonal Antibodi Anti-CD3	65
2.5.1.8	Antagonis Reseptor IL-2 atau Anti-CD25 (Basiliximab, Daclizumab)	66
2.5.1.8.1	Mekanisme Kerja Antagonis Reseptor IL-2.....	67
2.5.1.8.2	Indikasi Antagonis Reseptor IL-2	67
2.5.1.8.3	Dosis dan Sediaan Antagonis Reseptor IL-2.....	67
2.5.1.8.4	Efek Samping Antagonis Reseptor IL-2	68
BAB III	PEMBAHASAN	69
BAB IV	KESIMPULAN DAN SARAN	78
DAFTAR PUSTAKA		79
RIWAYAT HIDUP		81

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Hormon-hormon yang mengatur reabsorpsi tubulus.....	16
2.2 Perbedaan antara respon imun <i>innate</i> dan <i>adaptive</i>	19
2.3 Perbedaan antara MHC kelas I dan MHC kelas II	31

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Anatomi ginjal.....	4
2.2 Bagian tubulus nefron	7
2.3 Interaksi antara respon imun <i>innate</i> dan respon imun <i>adaptive</i>	21
2.4 Sel-sel pada respon imun.....	22
2.5 Fungsi dari limfosit	28
2.6 Interaksi antara MHC dengan sel T.....	31
2.7 Skema pembagian transplantasi	35
2.8 Implantasi ginjal donor.....	39
2.9 Skema mekanisme kerja obat golongan kortikosteroid, siklosporin, takrolimus, dan sirolimus	46
2.10 Struktur beberapa golongan kortikosteroid	47
2.11 Struktur azatioprin (<i>azathioprine</i>).....	53
2.12 Struktur Mikofenolat Mofetil (<i>Mycophenolate Mofetil/MMF</i>).....	56
2.13 Struktur siklosporin (<i>cyclosporine</i>).....	58
2.14 Struktur takrolimus (<i>tacrolimus</i>).....	61
2.15 Struktur sirolimus.....	63