

GLUKAGON

KIMIA & METABOLISME

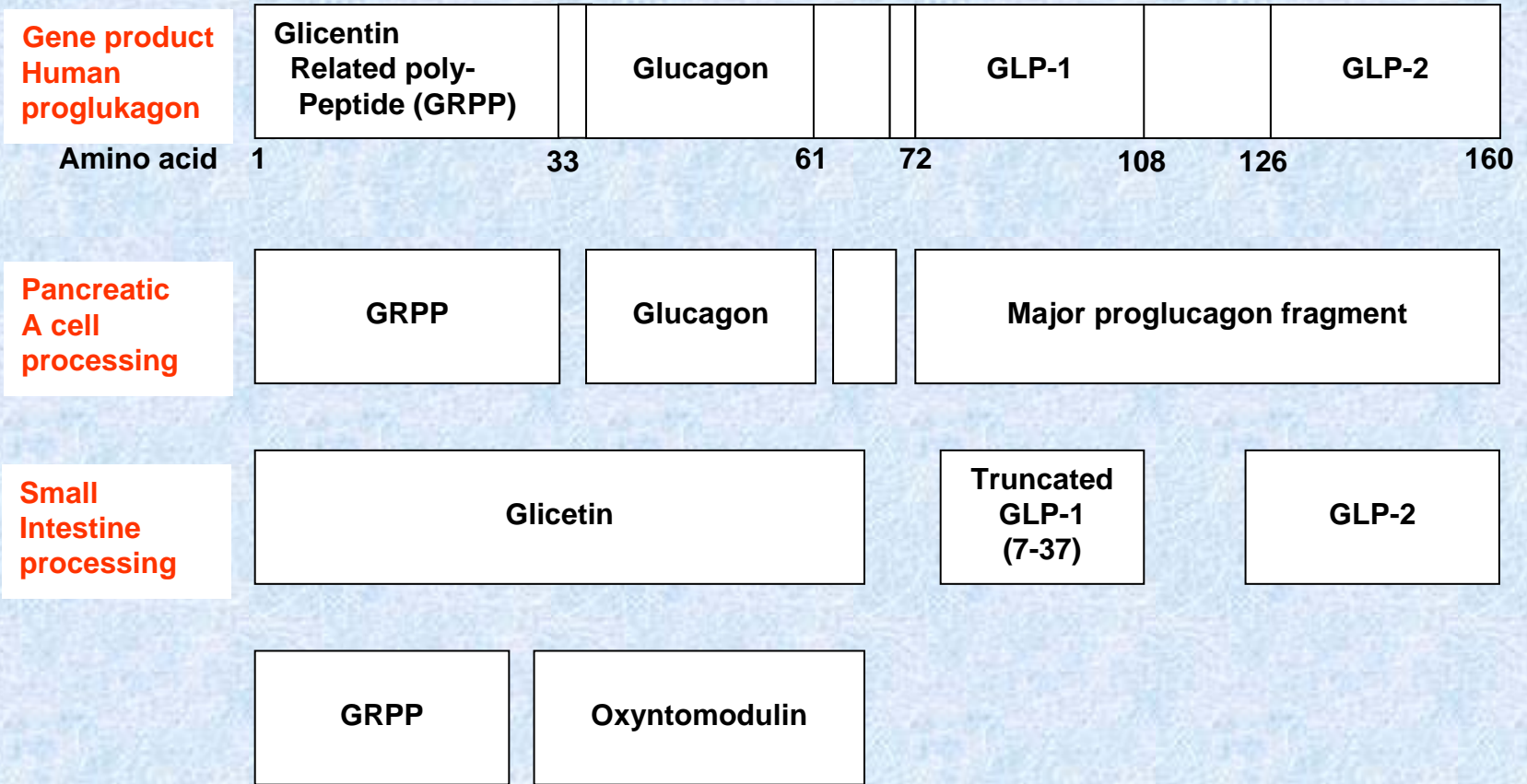
Dr. Endang Ediningsih, MKK
Lab. Farmakologi FK UNS
2007

GLUKAGON

KIMIA & METABOLISME

- Disintesis dalam sel A pulau langerhans pankreas.
- Bentuk rantai tunggal dengan 29 asam amino; BM; 3485.
- Pembentukan glukagon → dari molekul prekursor besar ± 18.000 MW yang mengalami pembelahan proteolitik selektif → prekursor antara terdiri dari suatu peptida dengan Gg. Asam amino yang disebut Glisentin yang mengandung rangkaian glukagon yang menyela diantara perpanjangan peptida.
- Glukagon di degradasi luas di hati, ginjal, plasma dan situs reseptor jarigannya.
- $t_{1/2}$ glukagon di plasma 3-6 menit serupa dengan $t_{1/2}$ insulin.

- Enzim proteolitik yang melepaskan asam amino histidin terminal dibagian ujung → sehingga aktivitas biologisnya dihilangkan.
- Glukagon usus → sel usus mensekresi enteroglukagon (yang mengandung glisentin + GLP-1 (7-37) + (GLP-2) → fungsinya belum jelas.
- GLP-1 (7.37) merupakan stimulan kuat untuk merilis insulin disebut “Insulinotropin” → sehingga dianggap terapi potensial untuk DM Tipe 2 → di klinis penggunaannya terbatas → karena harus dengan infus subkutan terus menerus untuk hasil penurunan yang bertahan lama hiperglikemi puasa/ pascaprandial pasien DM Tipe 2.



Gambar tentang Gen untuk *proglucagon* (protein ditampilkan secara skematis di sebelah atas) terdapat dalam semua jaringan. Dalam sel A pankreas, protein diproses sebagaimana ditampilkan, sehingga menghasilkan *glucagon* dan fragmen lainnya. Dalam usus kecil (di bawah), *proglucagon* diproses dengan cara yang berbeda, sehingga menghasilkan *glicentin*, GLP-1, dan GLP-2 yang terpotong. Selanjutnya *glicentin* dapat dipisahkan sebagaimana ditampilkan. Dari berbagai macam produk, glucagon (dari pankreas) dan peptida mirip *glucagon* yang terpotong (GLP-1(7-37)) dari usus kecil adalah yang secara terapeutik penting.

EFEK FARMAKOLOGIS GLUKAGON

A. EFEK METABOLIK

- 6 Asam amino pertama pada amino terminal Mol glukagon mengikat reseptor khusus pada sel hati.



Peningkatan protein pada aktivitas Adenilsiklase & produksi cAMP



- Katabolisme simpanan glikogen
- Meningkatkan glukoneogenesis
- Ketogenesis



Glukosa darah meningkat

- Pada otot skelet → cadangan glikogen tidak berefek (mungkin tidak ada reseptor glukagon pada otot skelet).
- Dalam jumlah farmakologis glukagon menyebabkan rilis insulin dari sel B pankreas, katekolamin pada feokromasitoma & kalsitonin dari sel-sel karsinoma meduler.

B. EFEK PADA JANTUNG

- Glukagon memiliki efek inotropik & kronotropik yang kuat pada jantung (yang diperantarai oleh mekanisme cAMP) → sehingga glukagon menyebabkan efek yang mirip dengan efek Agonis Adrenoseptor-Beta tanpa memerlukan fungsi reseptor Beta.

C. EFEK PADA OTOT POLOS

Dosis besar glukagon → relaksasi otot polos.

PENGGUNAAN KLINIS

A. HIPOGLIKEMIA DARAH :

- Terutama digunakan pada penanganan darurat pasien DM Tipe I dengan reaksi hipoglikemik parah (yang ditimbulkan akibat insulin) ketika secara tidak sadar tidak makan → penggunaan glukosa I.V. Tidak dimungkinkan.
- Dapat diberikan per I.V, I.M, S.K dengan dosis 1 mg. → bila 20 menit setelah pemberian glukagon S.K penderita koma hipoglikemik tetap tidak sadar → berikan segera glukosa per. IV → karena mungkin sekali glikogen cadangan di hati telah habis/ atau telah terjadi kerusakan otak yang menetap.

- Sediaan glukagon HCL dalam ampul berisi bubuk 1 & 10 mg; glukagon rekombinan tersedia baru-baru ini dalam 1 mg vial untuk digunakan secara parenteral (Glukagon Emergency Kit) ; semprot hidung telah dikembangkan untuk tujuan tersebut tetap belum mendapat persetujuan FDA.

B. DIAGNOSIS ENDOKRIN

- ❖ Test standar simpanan sekresi sel B pankreas → pada DM Tipe I.
- ❖ Test pada pasien dugaan tumor endokrin seperti insulinoma, feokromasitoma atau karsinoma meduler dari tiroid

C. KERACUNAN PENYAKIT BETA

(BETA ADRENERGIK) :

Glukagon kadang bermanfaat untuk memperbaiki efek pada jantung dari suatu overdosis agen penyekat-B karena kemampuannya meningkatkan produksi cAMP di dalam jantung

D. RADIOLOGI USUS BESAR

Glukagon telah digunakan secara luas dalam radiologi untuk membantu visualisasi Sinar X usus besar karena kemampuannya merelaksasi usus.

REAKSI YANG TIDAK DIINGINKAN

Mual yang bersifat sementara & kadang-kadang muntah dapat terjadi pada pemberian glukagon → bersifat ringan

EFEK SAMPING

- Umumnya tidak memberi side efek yang serius.
- Kadang dijumpai nausea & vomiting → terutama dalam dosis besar.
- Hipotensi pernah dilaporkan dengan pemberian per IV → merupakan akibat sensitivity Glukagon.

KONTRAIKASI

Tidak diketahui pasti, tetapi bahaya yang besar bila digunakan pada pasien koma yang tidak diketahui sebabnya dengan pasti apakah akibat insulin reaksi.

DIAZOKSID

- Merupakan derivat antidiuretik benzotiadiazin
- Digunakan 1x karena sifat anti Hipertensi → pada pemberian per I.V
- Kemudian diketahui mempunyai aksi “Hyperglycemic Agent” bila diberikan peroral.

FARMAKODINAMIK

- ☞ Di sirkulasi diazoksid terikat protein plasma 90% t $\frac{1}{2}$ bentuk oral 24-36 jam (bisa lebih panjang pada pasien takar tajak atau pada pasien dengan kegagalan fungsi/kerusakan ginjal.
- ☞ Takar tajak dapat menyebabkan → Hiperglikemi berat, kadang disertai ketoasidosis atau Koma hiperosmolar tidak ketosis.

- ➡ Walau termasuk golongan Tiazid → Diazoksid meretensi air & Na.
- ➡ Diuretik tiazid berpotensiasi dengan diazoksid → meningkatkan efek hiperglikemi & Hiperurisemi; selain itu berpotensi juga dengan anti Hipertensi lain.
- ➡ Efek Hiperglikeminya dapat dihambat oleh obat penghambat Adrenoseptor Beta.

INDIKASI

- Eksperimental → dicobakan pada beberapa jenis Hipoglikemia, termasuk yang idiopatik & Von Gierke's Disease.
- Sangat berarti pada pasien tumor sel Beta P.L. Pankreas yang bandel atau tidak respon pada pembedahan atau radiasi (Insulinoma)

KONTRAINDIKASI

- ❖ Karena bersifat teratogenik pada hewan (kelainan kardiovaskuler & tulang) & degenerasi sel Beta P.L. Pankreas foetus → Obat ini tidak diberikan pada wanita hamil.

PREPARAT & DOSIS

- ❑ Pemberian per oral dalam bentuk kapsul atau suspensi (Kapsul 50 mg).
- ❑ Dosis dewasa 3-8 mg / kg BB / hari
Anak 8-15 mg / kg BB / hari
- ❑ Pada Ca pankreas (sel Beta P.L.) → tiap 6 jam dengan dosis sangat tinggi sampai 200 mg.
- ❑ Obat diberikan dalam dosis terbagi (2-3x / hari)

- ❑ Dianjurkan penggunaan bersama/ kombinasi dengan preparat lain untuk mengurangi Side Effect a.l. : GH, Glukokortikoid & Benzothiadiazin.

EFEK SAMPING

- Iritasi saluran cerna, Trombositopeni, Leukopeni (Neutropeni).
- Tendensi vomitus & nausea pada dosis tinggi atau rendah → berilah dalam dosis terbagi & bersama makan.
- Edema (Retensi air & Na).
- Pertumbuhan rambut berlebihan sering terjadi.
- Hipogamaglobulinemia pernah dilaporkan

HIPERGLIKEMIA AGENTS LAINNYA A.L. :

Uric acid, Dehidroascorbic Acid, Quinolones, Alloxan & Streptozocin.