

KELAINAN-KELAINAN ADRENOKORTIKAL

RUSWANA ANWAR



**SUBBAGIAN FERTILITAS DAN ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI
BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNPAD
BANDUNG
2005**

KELAINAN-KELAINAN ADRENOKORTIKAL

Pendahuluan

Kelainan fungsi kelenjar adrenokortikal bisa berupa hipofungsi maupun hiperfungsi dari hormon-hormon yang dihasilkan seperti glukokortikoid (kortisol dan kortikosteron), adrenal gland dan mineralokortikoid yang disebabkan berbagai kelainan fungsi akibat penyakit autoimun, infeksi, kelainan metabolisme maupun neoplasma.

Defisiensi produksi glukokortikoid atau mineralokortikoid oleh adrenal akan menyebabkan insufisiensi adrenokortikal, akibat destruksi atau disfungsi korteks (insufisiensi adrenokortikal primer, penyakit Addison) atau sekunder akibat defisiensi sekresi ACTH hipofisis (insufisiensi adrenokortikal sekunder) ^(1,2)

Insufisiensi Adrenokortikal Primer (Penyakit Addison)

Etiologi dan Patologi

Sebagian besar insufisiensi adrenokortikal primer disebabkan oleh penyakit autoimun dan tuberkulosa, penyebab lain yang lebih jarang dapat dilihat pada tabel 1. ⁽¹⁾

Insufisiensi adrenokortikal primer, atau penyakit Addison, jarang dijumpai, dilaporkan prevalensinya 39 per sejuta populasi di Inggris dan 60 per sejuta di Denmark. Lebih sering terjadi pada wanita, rasio wanita : pria adalah 2,6 : 1. Destruksi adrenal oleh tuberkulosa paling sering terjadi pada pria, dengan rasio wanita : pria adalah 1,25 : 1. Penyakit Addison biasanya didiagnosis pada dekade ketiga sampai kelima; berturut-turut pada pria usia rata-rata adalah 34 dan 38 tahun; masing-masing akibat autoimun dan tuberkulosa. Karena jumlah pasien dengan sindroma penurunan daya tahan tubuh akuisita (AIDS) meningkat, dan karena pasien dengan penyakit keganasan hidup lebih lama, lebih banyak kasus insufisiensi adrenal akan terlihat.

A. Insufisiensi Adrenokortikal Autoimun : Gambaran histologis yang khas adalah adanya Infiltrasi limfositik pada korteks adrenal. Adrenal kecil dan atrofi, kapsul menebal. Medula adrenal utuh, walaupun sel-sel kortikal sebagian besar

Tabel 1. Sebab-sebab Insufisiensi Adrenokortikal Primer

Sebab-sebab utama

Autoimun (sekitar 80%)
Tuberkulosa (sekitar 20%)

Sebab-sebab yang jarang

Infark atau perdarahan di adrenal
AIDS
Infeksi-infeksi jamur
Infiltrasi metastatik dan limfomatosa
Amiloidosis
Sarkoidosis
Hemokromatosis
Terapi radiasi
Adrenalektomi dengan pembedahan
Inhibitor-inhibitor enzim (ketokonazol, metirapon, aminoglutetimid, trilostan)
Agen-agen sitotoksik (mitotan)
Defek enzim kongenital, hipoplasia, defisiensi glukokortikoid familial, resistensi terhadap glukokortikoid)

Baxter HD, Tyrell JB, in: *Endocrinology and Metabolism*. Felig P et al (editor). Mc Graw-Hill, 1981.

tidak ada lagi, menunjukkan gambaran degeneratif dan dikelilingi oleh stroma fibrosa dan infiltrasi limfositik.

Penyakit Addison autoimun sering disertai kelainan imun lainnya. Dua sindroma poliglandular nyata terlibat pada kelenjar adrenal; yang satu termasuk insufisiensi adrenal, hipoparatiroidisme, dan kandidiasis mukokutan kronis, dan yang lainnya termasuk insufisiensi adrenal, tiroiditis Hashimoto, diabetes melitus insulin-dependen. Kegagalan ovarium sering dijumpai pada kedua sindroma. Alopesia, sindroma malabsorpsi, hepatitis kronis, anemia pernisiiosa juga ditemukan . Bahkan terdapat insidens Iebih tinggi adanya antibodi-antibodi terhadap berbagai organ endokrin dan jaringan lain di mana tidak ada penyakit klinis yang nyata .

B. Insufisiensi Adrenokortikal Karena Sebab-sebab Invasif dan Hemoragik : Pada septikemia dan perdarahan adrenal cepat mengalami kerusakan, sedangkan destruksi kelenjar biasanya terjadi pada keadaan seperti tuberkulosa.

1. Tuberkulosa adrenal dan penyebab destruktif lainnya- Disebabkan oleh infeksi hematogen di korteks dan biasanya terjadi sebagai komplikasi infeksi tuberkulosa sistemik (paru-paru, traktus gastrointestinal atau ginjal). Kelenjar-kelenjar adrenal digantikan oleh nekrosis perkijuan; baik jaringan kortek dan meduler hilang. Sering terjadi kalsifikasi adrenal dan secara radiologis terlihat pada sekitar 50% kasus.

2. Perdarahan adrenal bilateral- Perdarahan dapat menyebabkan insufisiensi adrenal akut. Pada orang dewasa (kebanyakan > 50 tahun), terapi dengan anti koagulan yang ditujukan untuk mengatasi penyakit utama bertanggung jawab terhadap sepertiga kasus yang terjadi. Sebab-sebab lain pada orang dewasa adalah septikemia, kelainan-kelainan koagulasi, trombosis vena adrenal, metastasis ke adrenal, trauma, pembedahan di abdomen, dan komplikasi-komplikasi akibat kehamilan dan postpartum. Terjadi perdarahan pada medula dan korteks bagian dalam dan nekrosis iskemik di bagian luar korteks, sehingga hanya tinggal sedikit sel-sel kortikal suprakapsuler yang selamat ^(1,3)

3. Sindroma penurunan daya tubuh akuisita (AIDS)- Adrenal adalah kelenjar yang paling sering terkena pada AIDS. Penyebab insufisiensi adrenal lainnya pada AIDS termasuk lesi metastatik (sarkoma Kaposi, limfoma) dan infeksi (tuberkulosa, infeksi dengan mikobakteria atipik, mikosis). Ketokonazol, agen anti jamur seringkali digunakan pada pasien AIDS, akan mengganggu dengan enzim sitokrom P450 pada beberapa organ, termasuk adrenal dan gonad, dan berakibat penurunan steroidogenesis.

4. Metastasis adrenal- Sering terjadi metastasis ke adrenal yang berasal dari tumor paru, payudara, gaster, melanoma dan dapat terjadi dengan banyak tumor lainnya.

C. Defisiensi Glukokortikoid Familial : Defisiensi glukokortikoid familial adalah suatu kelainan yang jarang terjadi di mana terdapat adrenokortikal-yang secara hereditas tidak berespons terhadap ACTH. Hal ini menyebabkan insufisiensi adrenal yang ditandai dengan sekresi glukokortikoid dan androgen adrenal yang kurang dari normal serta peningkatan kadar ACTH plasma.

D. Resistensi Glukokortikoid : Resistensi generalisata terhadap kerja glukokortikoid adalah kelainan familial yang jarang yang bercirikan kelebihan kortisol tanpa gambaran klinis sindroma Cushing dan berbagai macam tingkat kelebihan mineralokortikoid dan androgen adrenal.

Patofisiologi

Hilangnya jaringan kedua korteks adrenal lebih dari 90% menyebabkan timbulnya manifestasi-manifestasi klinis insufisiensi adrenokortikal. Destruksi seperti yang terjadi pada bentuk idiopatik dan invasif, menyebabkan terjadinya insufisiensi adrenokortikal kronis. Namun, dapat terjadi destruksi lebih cepat pada banyak kasus; sekitar 25% penderita mengalami krisis. Krisis adrenal akut dapat dipresipitasi oleh karena adanya stres akibat pembedahan, trauma atau infeksi, yang membutuhkan peningkatan sekresi steroid dengan berlanjutnya terus proses kehilangan jaringan kortikal. Destruksi adrenal akibat perdarahan menyebabkan hilangnya sekresi glukokortikoid dan mineralokortikoid yang berlangsung mendadak diikuti dengan terjadinya krisis adrenal^(1,2)

Dengan menurunnya sekresi kortisol, kadar ACTH dan β -lipoprotein (β -LPH) dalam plasma meningkat karena terjadinya penurunan inhibisi umpan balik-negatif terhadap sekresinya.

Gambaran Klinis

A. Gejala dan Tanda : Defisiensi kortisol menyebabkan kelemahan, fatigue, anoreksia, muntah, muntah, hipotensi dan hipoglikemia. Defisiensi mineralokortikoid menyebabkan kehilangan natrium melalui ginjal, retensi kalium dan dapat menyebabkan dehidrasi berat, hiponatremia, hiperkalsemia dan asidosis.

1. Insufisiensi adrenokortikal primer kronis- Gejala-gejala utama adalah hiperpigmentasi, kelemahan dan fatigue, penurunan berat badan, anoreksia dan gangguan-gangguan saluran pernapasan.

Hiperpigmentasi generalisata di kulit dan membran mukosa adalah manifestasi paling dini penyakit Addison. Keadaan ini meningkat pada daerah-daerah tubuh yang terkena sinar matahari dan pada daerah-daerah yang banyak mengalami tekanan seperti pada buku-buku jari, jari-jari kaki, siku dan lutut. hal ini disertai dengan peningkatan jumlah bintik-bintik yang berwarna coklat atau hitam.

Tabel 2. Gambaran Klinis Insufisiensi Adrenokortikal Primer

	Persen
Kelemahan, fatigue, anoreksia, penurunan berat badan	100
Hiperpigmentasi	92
Hipotensi	88
Gangguan-gangguan saluran pencernaan	56
Kekurangan garam	19
Gejala-gejala postural	12

Baxter JD, Tyretl JB, in: *Endocrinology and Metabolism*. Felig P et al (editors). Mc Graw-Hill, 1987.

Hipotensi terdapat pada 90% penderita dan menyebabkan gejala-gejala ortostatik, kadang-kadang menimbulkan sinkop. Pada kasus kronis yang lebih berat dan pada krisis akut, hipotensi pada posisi berbaring atau syok hampir selalu terjadi.

Hipoglikemia yang berat dapat terjadi pada anak-anak. Hasil penemuan ini jarang dijumpai pada orang dewasa tetapi dapat terjadi akibat provokasi puasa, demam, infeksi atau muntah-muntah, terutama pada krisis adrenal akut.

Amenorea sering terjadi pada penyakit Addison. Hal ini mungkin disebabkan oleh penurunan berat badan atau oleh karena kegagalan primer di ovarium. Hilangnya rambut di aksila dan pubis dapat terjadi pada wanita sebagai akibat menurunnya sekresi androgen-androgen adrenal.

Tabel 3. Gambaran Klinis Krisis Adrenal Akut

Hipotensi dan syok
Demam
Dehidrasi, depleksi volume
Nausea, muntah-muntah, anoreksia
Kelemahan, apati, depresi mental
Hipoglikemia

2. Krisis adrenal akut- Krisis adrenal akut menunjukkan suatu keadaan insufisiensi adrenokortikal akut dan terjadi pada penderita-penderita penyakit Addison yang terkena stres infeksi, trauma, pembedahan atau dehidrasi akibat muntah-muntah atau diare.

Anoreksia, nausea dan muntahmuntah meningkat dan memperbunk keadaan depleksi dan dehidrasi volume. Syok hipovolemik sering terjadi, insufisiensi adrenal harus dipikirkan pada setiap penderita yang mengalami kolaps vaskular yang tidak dapat diketahui penyebabnya. Dapat timbul nyeri di abdomen yang menyerupai suatu kegawatan abdominal akut. Sering timbul demam, dan ini dapat disebabkan oleh infeksi atau akibat hipoadrenalin itu sendiri. Tanda-tanda tambahan yang dapat membantu dugaan diagnosis adalah hiponatremia, hipokalemia, limfositosis, eosinofilia dan hipoglikemia.

Syok dan koma dapat cepat menyebabkan kematian bila tidak diterapi.

3. Hemoragik adrenal akut- Hemoragik adrenal bilateral dan destruksi adrenal akut pada penderita yang sudah mengalami penyakit medis mayor akan menyebabkan keadaan gawat yang berlangsung progresif. Manifestasi-manifestasi umum adalah nyeri abdomen, punggung atau punggung dan nyeri tekan di abdomen. Distensi, rigiditas dan nyeri lepas di abdomen lebih jarang terjadi. Sering terjadi hipotensi, syok, demam, nausea dan muntah-muntah, serta konfusi dan disorientasi, takikardi dan sianosis . Dengan berlanjutnya proses tersebut, terjadilah hipotensi yang berat, depresi volume, dehidrasi, hiperpireksia, sianosis, koma dan kematian.

Diagnosis adanya hemoragik adrenal akut harus dipikirkan pada pasien yang mengalami disorientasi disertai dengan nyeri abdominal atau panggul, kolaps vaskular, hiperpireksia atau hipoglikemia yang tidak diketahui sebabnya.

B. Gambaran Laboratorium dan Elektrokardiografik dan Pemeriksaan Pencitraan :

1. **Destruksi adrenal berangsur-angsur--** Manifestasi-manifestasi hematologis mencakup anemia normositik normokromik, netropenia, eosinofilia dan limfositosis relatif. Azotemia disertai dengan peningkatan kadar urea nitrogen darah dan kreatinin serum disebabkan oleh deplesi volume dan dehidrasi. Sering terdapat asidosis ringan. Hiperkalsemia derajat ringan sampai sedang terjadi pada sekitar 6% penderita.

Tabel 4. Gambaran Klinis Perdarahan Adrenal

	Persentase
Gambaran umum	
Hipotensi dan syok	74
Demam	59
Mual dan muntah-muntah	46
Konfusi, disorientasi	41
Takikardi	28
Sianosis atau pucat	28
Gambaran lokal	
Nyeri abdomen, panggul atau punggung	77
Nyeri taken pada abdomen atau panggul	38
Distensi abdomen	28
Rigiditas abdomen	20
Nyeri dada	13
Nyeri lepas	5

Baxter JD, Tyrell JB, in: *Endocrinology and Metabolism*. Felig P et al (editor). Edisi 2. McGraw-Hill, 1987.

Pemeriksaan radiografi abdominal menunjukkan adanya kalsifikasi di adrenal pada sekitar setengah penderita-penderita penyakit Addison akibat tuberkulosa dan juga sebagian penderita yang mengalami insufisiensi adrenal akibat hemoragik atau invasif: CT scan adalah detektor kalsifikasi adrenal dan pembesaran adrenal yang lebih sensitif. Pembesaran adrenal bilateral dalam hubungannya dengan insufisiensi dapat terlihat pada tuberkulosis, infeksi jamur,

sitomegalovirus, penyakit infiltratif maligna dan nonmaligna, dan hemoragik adrenal.

Gambaran elektrokardiografi adalah akibat adanya abnormalitas elektrolit, ditandai dengan gambaran tegangan rendah, aksis QRS vertikal dan gelombang abnormal ST-T nonspesifik

2. Hemoragik adrenal akut- Hiponatremia dan hiperkalemia hanya timbul pada sebagian kecil kasus, tetapi azotemia sering dijumpai. Adanya peningkatan eosinofil dalam sirkulasi menimbulkan dugaan diagnosis kelainan ini. Diagnosis ini sering kali ditegakkan hanya ketika pemeriksaan pencitraan memperlihatkan pembesaran adrenal bilateral.

Insufisiensi Adrenokortikal Sekunder

Etiologi

Insufisiensi adrenokortikal sekunder yang disebabkan oleh defisiensi ACTH paling sering disebabkan oleh terapi glukokortikoid eksogen. Tumor-tumor hipotalamus atau hipofisis merupakan penyebab tersering hiposekresi ACTH hipofisis yang terjadi secara alamiah.

Patofisiologi

Pada stadium dini, kadar ACTH dan kortisol basal mungkin normal, tetapi cadangan ACTH sudah terganggu, respons ACTH dan kortisol terhadap stres menjadi subnormal. Dengan menurunnya sekresi ACTH basal lebih lanjut, ditemukan atrofi pada zona fasikulata dan retikularis korteks adrenal; dan selanjutnya sekresi kortisol basal menurun. Pada stadium ini, keseluruhan aksis hipofisis-adrenal terganggu. Misal: tidak hanya terjadi penurunan respons adrenal terhadap stimulasi akut dengan ACTH eksogen. Manifestasi defisiensi glukokortikoid mirip dengan yang dijelaskan pada insufisiensi adrenokortikoid primer. Tetapi karena sekresi aldosteron oleh zona glomerulosa biasanya tetap utuh, maka tidak terdapat manifestasi-manifestasi defisiensi mineralokortikoid^(1,2)

Gambaran Klinis

A. Gejala dan Tanda : Insufisiensi adrenal sekunder biasanya bersifat kronis, dan manifestasi manifestasinya bersifat tidak spesifik.

Gambaran klinis insufisiensi adrenal sekunder berbeda dengan insufisiensi adrenokortikal primer . Sekresi mineralokortikoid biasanya normal. Jadi, gambaran klinis defisiensi ACTH dan glukokortikoid tidak spesifik.

Gambaran yang menonjol adalah kelemahan, letargi, mudah lelah, anoreksia, mual dan kadang-kadang muntah. Juga terdapat artralgia dan mialgia. Hipoglikemia akut disertai hipotensi yang berat atau syok yang tidak berespons terhadap pemberian obat-obat vasopresor. Dapat terjadi dekomposisi akut dengan hipotensi berat atau syok yang tidak responsif dengan vasopresor.

B. Gambaran yang Menyertai : Penderita-penderita insufisiensi adrenal sekunder sering mempunyai gambaran klinis tambahan yang menuju ke pemikiran diagnosis keadaan tersebut. Riwayat terapi dengan glukokortikoid atau, bila tidak ada riwayat tersebut, gambaran penampilan "cushingoid" menimbulkan dugaan adanya penggunaan glukokortikoid di masa lalu Tumor-tumor hipofisis atau hipotalamus yang menyebabkan defisiensi ACTH biasanya menyebabkan hilangnya hormon hipofisis lain (hipogonadisme dan hipotiroidisme).

C. Hasil Pemeriksaan Laboratorium : Hasil pemeriksaan laboratorium rutin mencakup dijumpainya anemia normokrom normositik, netopenia, limfositosis dan eosinofilia. Natrium, kalium, kreatinin serum dan bikarbonat serta nitrogen darah dan bikarbonat serum biasanya normal; glukosa dalam plasma mungkin rendah, walaupun jarang terjadi hipoglikemia yang hebat.

Diagnosis Insufisiensi Adrenokortikal

Walaupun diagnosis insufisiensi adrenal harus dipastikan dengan melakukan penilaian aksis hipofisis-adrenal, terapi tidak boleh telat yang dapat menyebabkan peningkatan kehilangan cairan serta dehidrasi yang dapat menyebabkan hipotensi lebih lanjut. Bila penderita dalam keadaan sakit akut, terapi harus segera dilakukan dan penegakan diagnosis dilakukan setelah keadaan penderita stabil.

Uji-uji Diagnostik

Karena kadar basal steroidsteroid adrenokortikal dalam urin maupun plasma mungkin normal pada insufisiensi adrenal parsial, uji-uji untuk memeriksa cadangan adrenokortikal perlu dilakukan untuk memastikan diagnosis

Uji Stimulasi ACTH Cepat

Uji stimulasi ACTH cepat menilai cadangan adrenal dan ini merupakan prosedur awal untuk menilai kemungkinan adanya insufisiensi adrenal, baik primer maupun sekunder. Respons subnormal terhadap pemberian ACTH eksogen merupakan indikasi adanya penurunan cadangan adrenal dan memastikan diagnosis adanya insufisiensi adrenokortikal. Uji stimulasi ACTH cepat menunjukkan tidak adanya responsifitas terhadap metirapon, hipoglikemia yang diinduksi oleh insulin, ataupun stres. Tetapi, uji ini tidak selalu dapat membedakan antara sebab-sebab primer dan sekunder. Uji ini paling baik diikuti dengan pengukuran kadar ACTH basal dalam plasma.

Respons yang normal terhadap tes stimulasi ACTH cepat menyingkirkan kemungkinan adanya kegagalan adrenal primer, karena respons kortisol yang normal menunjukkan fungsi kortikal yang normal^(1,2,4). Tetapi respons yang normal tidak menyingkirkan kemungkinan adanya insufisiensi adrenokortikal sekunder parsial pada sebagian kecil penderita yang mengalami penurunan cadangan hipofisis dan penurunan respons aksis hipotalamus hipofisis-adrenal terhadap stres yang tetap dapat mempertahankan sekresi ACTH basal cukup untuk mencegah terjadinya atrofi adrenokortikal. Bila keadaan ini diduga secara klinis, respons ACTH hipofisis dapat diuji secara langsung dengan metirapon atau hipoglikemia yang diinduksi oleh insulin .

Kadar ACTH Plasma

Bila terdapat insufisiensi adrenal, kadar ACTH plasma digunakan untuk membedakan bentuk yang primer dan sekunder Pada penderita-penderita insufisiensi adrenal primer, kadarACTH plasma lebih dari 240 pg/mL (44,4 pmol/L) dan biasanya berkisar antara 400 sampai 2000 pg/mL (88,8-444

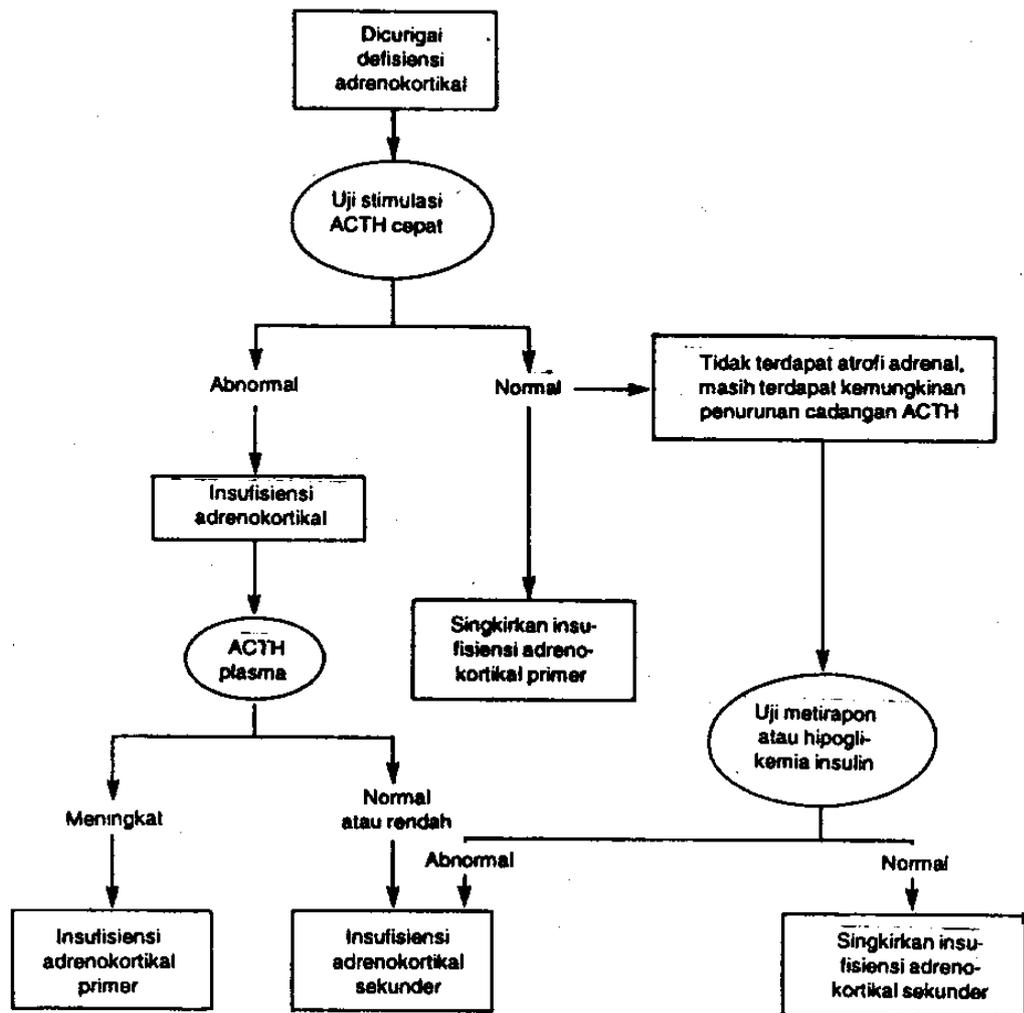
pmol/L). Pada keadaan defisiensi ACTH hipofisis, kadar ACTH plasma biasanya kurang dari 20 pg/mL (4,4 pmol/L).

Terapi Insufisiensi Adrenokortikal

Tujuan pengobatan insufisiensi adrenokortikoid ialah untuk menghasilkan kadar glukokortikoid dan mineralokortikoid yang setara dengan yang dicapai pada orang dengan fungsi hipotalamus-hipofisis adrenal normal

Krisis Addison Akut (Tabel 5)

Terapi krisis Addison akut harus segera dilakukan setelah dicurigai diagnosis keadaan tersebut. Terapi mencakup pemberian glukokortikoid, koreksi dehidrasi, hipovolemia, dan abnormalitas elektrolit; tindakan-tindakan suportif secara umum dan terapi adanya kelainan-kelainan yang menyertai .



Gambar 1. Evaluasi dugaan adanya insufisiensi adrenokortikal primer atau sekunder. Yang dalam segi empat menunjukkan putusan klinis dan yang dalam lingkaran menunjukkan uji-uji diagnosis (Baxter JD, Tyrrell JB: The Adrenal cortex. in: Endocrinology and Metabolism. Feling P et al (editor). McGraw-Hill, 1981.)

A. Kortisol (Hidrokortison) : Kortisol parenteral dalam bentuk solubel (hidrokortison hemisuksinat atau fosfat) merupakan preparat glukokortikoid yang paling sering digunakan. Agen ini mempunyai potensi retensi natrium yang cukup poten sehingga tidak dibutuhkan tambahan terapi mineralokortikoid pada pasien-pasien insufisiensi adrenokortikal primer yang telah mengalami defisiensi sekresi aldosteron dan kortisol.

Tabel 5. Pengobatan Krisis Adrenal Akut**Glukokortikoid pengganti**

- (1) Berikan kortisol (dalam bentuk hidrokortison fosfat atau homosuksinat), 100 mg intravena setiap 6 jam untuk 24 jam.
- (2) Bila keadaan pasien stabil, dosis dikurangi menjadi 50 mg setiap 6 jam.
- (3) Turunkan berangsur-angsur sampai terapi rumatan pada hari ke 4 atau ke 5 dan tambahkan terapi mineralokortikoid sesuai kebutuhan.
- (4) Pertahankan atau tingkatkan dosis sampai 200-400 mg/hari jika komplikasi timbul atau menetap.

Tindakan-tindakan suportif dan umum

- (1) Koreksi depleksi volume, dehidrasi, dan hipoglikemia, dengan salin dan glukosa intravena
- (2) Evaluasi dan koreksi infeksi dan faktor-faktor presipitasi lainnya.

B. Cairan-cairan Intravena : Salin dan glukosa intravena diberikan untuk mengoreksi depleksi volume, hipotensi dan hipoglikemia. Defisit volume yang terjadi mungkin hebat pada penyakit Addison, hipotensi serta syok mungkin tidak berespons terhadap vasopresor kecuali bila diberikan glukokortikoid. Hiperkalemia dan asidosis biasanya dapat dikoreksi dengan pemberian kortisol dan cairan pengganti, tetapi kadang-kadang pasien membutuhkan terapi spesifik terhadap abnormalitas tersebut.

Terapi Rumatan (Tabel 6)

Pasien-pasien penyakit Addison memerlukan terapi di seluruh sisa hidupnya, biasanya dengan glukokortikoid dan mineralokortikoid, kortisol (hidrokortisol) adalah preparat glukokortikoid yang paling sering digunakan. Dosis total biasanya 25-30 mg/hari per oral, diberikan 15-20 mg di pagi hari pada waktu bangun 10 mg pada jam 4-5 sore. Glukokortikoid lain seperti kortison asetat per oral (37,5 mg/hari), yang akan cepat diabsorpsi dan dikonversi menjadi kortisol, atau sintetik-sintetik steroid dalam dosis ekuivalen (misal, prednison atau prednisolon) dapat pula digunakan ⁽⁵⁾

Tabel 6. Regimen untuk terapi rumatan pada Insufisiensi Adrenokortikal Primer

-
- (1) Kortisol, 15-20 mg pada pagi had dan 10 mg pada pukul 4-5 sore.
 - (2) Fludrokortison; 0,05-0,1 mg per oral di pagi had.
 - (3) "Follow up": Mempertahankan berat badan, taken darah dan elektrolit yang normal disertai regresi gambaran klinis.
 - (4) Mendidik pasien disertai dengan pemberian gelang atau kartu identifikasi.
 - (5) Meningkatkan dosis kortisol selama terjadi 'stres'.
-

Baxter JD, Tyrell JB, in: *Endocrinology and Metabolism*. Felig P et al (editors). 2nd Ed. McGraw-Hill, 1987.

Kortisol yang diberikan dalam dosis 2 kali sehari memberikan respons yang memuaskan pada sebagian besar pasien, kadang-kadang pasien hanya membutuhkan dosis tunggal di pagi hari, dan pada sebagian kasus dibutuhkan 3 dosis untuk mempertahankan rasa sehat dan kadar energi yang normal. Insomnia sebagai suatu efek samping pada pemberian glukokortikoid biasanya dapat dicegah dengan pemberian terakhir pada pukul 4-5 sore setiap harinya.

Pencegahan Krisis Adrenal

Berkembangnya insufisiensi adrenal pada pasien yang telah didiagnosis dan diterapi sebelumnya hampir seluruhnya dapat dicegah pada individu yang kooperatif. Elemen penting ialah pendidikan pasien dan meningkatkan dosis glukokortikoid selama sakit.

Pasien harus diberitahukan pentingnya untuk melakukan terapi sepanjang hidupnya, kemungkinan-kemungkinan akibat-akibat dari penyakit akut, dan kebutuhan meningkatkan terapi dan bantuan medis selama penyakit akut. Suatu kartu atau gelang identifikasi harus dibawa atau dipakai setiap waktu.

Dosis kortisol harus ditingkatkan oleh pasien sampai 60-80 mg/hari dengan berkembangnya penyakit-penyakit minor; dosis rumatan umum yang diberikan dalam 24-48 jam jika kemajuan terjadi. Peningkatan dosis mineralokortikoid tidak dibutuhkan.

Bila gejala-gejala menetap atau memburuk, pasien harus meningkatkan dosis kortisol dan pergi ke dokter.

Muntah-muntah yang dapat timbul berakibat kortisol oral tidak dapat ditelan atau diabsorpsi, diare pada pasien-pasien Addison dapat menimbulkan krisis karena kehilangan cairan dan elektrolit dengan cepat. Pasien harus mengerti bahwa jika gejala-gejala ini terjadi, mereka harus segera mencari bantuan medis sehingga terapi glukokortikoid parenteral dapat diberikan.

Perlindungan Steroid untuk Pembedahan (Tabel 7)

Respons fisiologis normal terhadap stres pembedahan melibatkan peningkatan sekresi kortisol. Jadi, pasien-pasien dengan insufisiensi adrenal primer dan sekunder yang dijadwalkan untuk pembedahan elektif membutuhkan peningkatan dosis glukokortikoid.

Prognosis Insufisiensi Adrenokortikal

Sebelum tersedia terapi glukokortikoid dan mineralokortikoid, insufisiensi adrenokortikal primer cukup fatal, dengan kematian dalam 2 tahun setelah awitan. Harapan hidup sekarang tergantung pada penyebab yang mendasari insufisiensi adrenal. Pada pasien Addison autoimun, kebanyakan pasien dapat menjalani hidup normal. Pada umumnya, saat ini kematian dari insufisiensi adrenal hanya terjadi pada pasien dengan awitan penyakit cepat sebelum diagnosis ditegakkan dan terapi yang sesuai dimulai.

Insufisiensi adrenal sekunder mempunyai prognosis yang baik dengan pemberian terapi glukokortikoid.

Insufisiensi adrenal akibat hemoragik adrenal bilateral sering masih fatal, dengan kebanyakan kasus hanya dikenali saat otopsi.

Tabel 7. Perlindungan Steroid dalam Pembedahan

- (1) Koreksi elektrolit, tekanan darah, dan hidrasi jika perlu.
- (2) Beri kortisol (sebagai hidrokortison fosfat atau hemisuksinat) 100 mg intramuskular, saat hendak masuk ruang operasi
- (3) Beri kortisol, 50 mg intramuskular atau intravena, pada ruang pemulihan dan tiap 6 jam untuk 24 jam pertama.
- (4) Bila terdapat hasil memuaskan, kurangi dosis menjadi 25 mg setiap 6 jam selama 24 jam dan kemudian diturunkan berangsur-angsur menjadi dosis rumatan dalam waktu 3-5 hari. Perhitungkan dosis fludrokortison

yang sebelumnya diberikan bila penderita menggunakan tersebut per oral.

- (5) Pertahankan atau tingkatkan dosis kortisol sampai 200-400 mg/hari, jika timbul demam, hipotensi, atau komplikasi lain.

BaxterJD, Tyrell JB, in: *Endocrinology and Metabolisme*. Felig P et al: (editors), 2nd Ed. McGraw-Hill, 1987.

SINDROMA CUSHING

Glukokortikoid yang berlebihan kronis, apapun penyebabnya, menyebabkan terjadinya gejala-gejala dan gambaran fisik yang dikenal sebagai *sindroma Cushing*. Penyakit Cushing didefinisikan sebagai bentuk spesifik tumor hipofisis yang berhubung dengan sekresi ACTH hipofisis berlebihan^(6,7)

Klasifikasi dan Insidens

Sindroma Cushing paling cocok diklasifikasikan sebagai "ACTH dependen" atau "ACTH-independen" (Tabel 8).

Sindroma Cushing tipe ACTHdependen-sindroma ACTH ektopik dan sindroma Cushing yang ditandai oleh hipersekresi ACTH kronis yang menyebabkan hiperplasia zona fasikulata dan retikularis sehingga meningkatkan sekresi adrenokortikal seperti kortisol dan androgen.

Sindroma Cushing tipe ACTHindependen ialah disebabkan oleh adenoma atau karsinoma adrenokortikal yang secara otonom mensekresi glukokortikoid; pada kasus ini, terjadinya kortisol yang berlebihan akan mensupresi sekresi ACTH dari hipofisis.

Tabel 8. Klasifikasi dan Etiologi Sindroma Cushing

	Persentasi
ACTH-dependen	
Penyakit Cushing	68
Sindroma ACTH ektopik	15
ACTH-independen	
Adenoma adrenal	9
Karsinoma adrenal	8

Baxter JD, Tyrell JB, in: *Endocrinology and Metabolism*. Felig P et al (editors). 2nd Ed. McGraw-Hill, 1987.

A. Penyakit Cushing : Merupakan tipe sindroma Cushing yang paling sering ditemukan dan berjumlah kira-kira 70% dari kasus yang dilaporkan. Penyakit Cushing lebih sering pada wanita dari pada pria (rasio wanita; pria kira-kira 8:1) dan umur saat diagnosis biasanya antara 20 dan 40 tahun.

B. Hipersekresi ACTH Ektopik : Kelainan ini berjumlah sekitar 15% dari seluruh kasus sindroma Cushing. Sekresi ACTH ektopik paling sering terjadi akibat karsinoma small cell di paru-paru; tumor ini menjadi penyebab pada 50% kasus sindroma tersebut. Hipersekresi ACTH ektopik diperkirakan terjadi pada 0,5-2% pasien dengan tumor ini.

C. Tumor-tumor Adrenal Primer : Tumor-tumor primer adrenal, menyebabkan 17-19% kasus-kasus sindroma Cushing; adenoma dan karsinoma terjadi dalam jumlah jumlah kurang lebih sama dengan dewasa.

D. Sindroma Cushing pada Masa Kanak-kanak: Karsinoma adrenal merupakan penyebab yang paling sering dijumpai (51 %), adenoma adrenal terdapat sebanyak 14%. Tumor-tumor ini lebih terjadi pada usia 1 dan 8 tahun.

Etiologi dan Patogenesis

A. Penyakit Cushing : sel-kortikotrof yang timbul spontan dari adenoma hipofisis merupakan penyebab primer dan akibat dari hiperplasia ACTH serta hiperkortisolisme menyebabkan timbulnya abnormalitas-abnormalitas endokrin yang khas serta disfungsi hipotalamus.

B. Sindroma ACTH Ektopik : Sindroma ini timbul bila terdapat tumor-tumor non hipofisis yang mensintesis dan mensekresi ACTH yang aktif secara biologis dalam jumlah berlebihan. Peptida-peptida β -LPH dan P-endorfin yang berkaitan juga disintesis dan disekresi, sebagai fragmen-fragmen ACTH yang inaktif. Produksi CRH juga telah diperlihatkan pada tumor ektopik yang mensekresi ACTH, tapi apakah CRH memainkan peranan dalam patogenesis masih belum jelas.

Sindroma ACTH ektopik terjadi terutama hanya pada sejumlah kecil tumor dengan jenis-jenis tertentu (Tabel 9); karsinoma small cell pada paru paru menjadi penyebab pada 50% kasus.

C. Tumor-tumor Adrenal : Adenoma-adenoma dan karsinoma-karsinoma adrenal yang memproduksi glukokortikoid timbul secara spontan. Tumor-tumor ini tidak dipengaruhi oleh hipotalamus-hipofisis dan secara otonom mensekresi steroid-steroid adrenokortikal. Yang lebih jarang, timbul karsinoma-karsinoma adrenal akibat adanya hipersekresi ACTH yang berlangsung kronis pada pasien-pasien penyakit CuShing dan hiperplasia nodular adrenal ataupun hiperplasia adrenal kongenital.

Tabel 9. Tumor-tumor Penyebab Sindroma ACTH Ektopik

Karsinoma small *cell* di paru-paru (sekitar 50% kasus)
 Tumor-tumor sel pulau-pulau pankreas
 Tumor-tumor karsinoid (paru-paru, timus, usus, pankreas, ovarium)
 Karsinoma modular firoid
 Feokromositoma dan tumor-tumor yang berkaitan

Baxter JD, Tyrell JB, in: *Endocrinology and Metabolism*. Felig,P et al (editors). 2 nd Ed. McGraw-Hill, 1987.

Patofisiologi

A. Penyakit Cushing : Pada-penyakit Cushing, hiperssekresi ACTH berlangsung secara episodik dan acak serta menyebabkan hipersekresi kortisol dan tidak terdapat irama sirkadian yang normal. Inhibisi umpan-balik ACTH (yang disekresi dari adenoma hipofisis) oleh kadar glukokortikoid yang fisiologis tidak ada; jadi, hipersekresi ACTH terus menetap walaupun terdapat peningkatan sekresi kortisol dan menyebabkan berlebihan glukokortikoid kronis. Sekresi ACTH dan kortisol yang berlangsung episodik menyebabkan kadarnya tidak menentu di dalam plasma; yang suatu saat dapat berada dalam batas normal. Tetapi, hasil pemeriksaan kecepatan produksi kortisol; kortisol bebas dalam urin atau kadar kortisol secara multipel yang diambil dari contoh darah di waktu-waktu tertentu selama 24 jam memastikan adanya hipersekresi kortisol . Sebagai tambahan, karena tidak adanya variabilitas diurnal, kadar ACTH dan kortisol

dalam plasma tetap meninggi sepanjang hari. Keseluruhan peningkatan sekresi glukokortikoid ini menyebabkan terjadinya manifestasi-manifestasi sindroma Cushing; tetapi, biasanya sekresi ACTH dan β -LPH tidak cukup meningkat sehingga dapat menyebabkan hiperpigmentasi ^(6,8)

1. Abnormalitas sekresi ACTH- Walaupun terdapat hipersekresi ACTH, respons terhadap stres tidak ada, stimulasi-stimulasi seperti hipoglikemia atau tindakan pembedahan gagal untuk meningkatkan sekresi ACTH dan kortisol lebih lanjut. Hal ini mungkin disebabkan oleh adanya supresi fungsi hipotalamus dan sekresi CRH oleh hiperkortisolisme, yang menyebabkan hilangnya kontrol hipotalamus pada sekresi ACTH ^(7,9)

2. Efek kortisol yang berlebihan- Kortisol yang berlebihan tidak hanya menghambat fungsi hipotalamus dan hipofisis yang normal, mempengaruhi pelepasan ACTH, tirotropin, GH dan gonadotropin, tetapi juga mempengaruhi semua sistem akibat efek sistemik glukokortikoid yang berlebihan .

3. Androgen yang berlebihan- Sekresi androgen oleh adrenal juga meningkat pada penyakit Cushing dan derajat berlebihnya androgen paralel dengan ACTH serta kortisol. Jadi kadar DHEA sulfat dan androstenedion dalam plasma meningkat dalam tingkat sedang pada penyakit Cushing; konversi perifer hormon-hormon ini menjadi testosteron dan dihidrotestosteron menyebabkan kelebihan androgen. Pada wanita hal ini menyebabkan hirsutisme, akne dan amenorea. Pada pria pasien penyakit Cushing, supresi LH oleh kortisol akan menyebabkan penurunan sekresi testosteron oleh testis, menyebabkan menurunnya libido dan impotensi. Peningkatan sekresi androgen adrenal tidak cukup untuk mengkompensasi terjadinya penurunan produksi testosteron gonadal.

B. Sindroma ACTH Ektopik: Hipersekresi ACTH dan kortisol biasanya lebih banyak pada pasien-pasien kelainan ini dibandingkan pasien-pasien penyakit Cushing. Hipersekresi ACTH dan kortisol terjadi secara episodik acak, dan kadarnya sering sangat meningkat.

C. Tumor-tumor Adrenal :

1. Sekresi otonom- Tumor-tumor primer, baik karsinoma maupun adenoma, akan menyebabkan hipersekresi kortisol secara otonom. Kadar ACTH yang

bersirkulasi dalam plasma mengalami supresi, menyebabkan atrofi korteks pada adrenal yang tidak bertumor. Sekresi episodik secara acak, dan tumor-tumor ini khas yaitu tidak berespons terhadap dilakukannya manipulasi aksis hipotalamus-hipofisis dengan obat-obat farmakologis seperti deksametason dan metirapon.

2. Adenoma-adenoma adrenal- Sindroma Cushing yang disebabkan adenoma adrenal secara tipikal menimbulkan hanya manifestasi-manifestasi klinis berupa glukokortikoid berlebihan, karena biasanya hanya mensekresi kortisol. Jadi, adanya androgen atau mineralokortikoid yang berlebihan harus dipikirkan disebabkan oleh tumor yang berupa karsinoma adrenokortikal.

3. Karsinoma-karsinoma adrenal- Karsinoma adrenal sering menyebabkan hipersekresi steroid-steroid adrenokortikal multipel dan prekursor-prekursornya. Kortisol dan androgen-androgen adalah steroid-steroid yang paling sering disekresi dalam jumlah yang berlebihan. Manifestasi-manifestasi klinis hiperkortisolisme biasanya berat dan cepat progresif pada pasien-pasien ini. Pada wanita, jelas terdapat gambaran androgen yang berlebihan; kadang-kadang dapat terjadi virilisasi. Sering terjadi hipertensi dan hipokalsemia; hal ini penting, paling sering terjadi; akibat efek mineralokortikoid kortisol, yang lebih jarang, juga terdapat hipersekresi DOC dan aldosteron.

A. Gejala-gejala dan Tanda-tanda :

1. Obesitas- Merupakan manifestasi klinis yang paling sering dijumpai, dan penambahan berat badan biasanya merupakan gejala awal. Keadaan ini secara klasik bersifat sentral, terutama mengenai wajah, leher, badan, dan abdomen, dan bersifat relatif di ekstremitas.

Tabel 10. Gambaran klinik sindroma Cushing.

	Persentase
Obesitas	94
Pletora fasial	84
Hirsutisme	82
Kelainan-kelainan menstruasi	76
Hipertensi	72
Kelemahan otot	58
Nyeri tubuh bagian belakang	58
Striae	52

Akne	40
Gejala-gejala psikologis	40
Luka-luka memar	36
Gagal jantung kongestif	22
Edema	18
Batu ginjal	16
Sakit kepala	14
Poliuri-polidipsi	10
Hiperpigmentasi	6

BaxterJD, Tyrell Jd, in: *Endocrinology and Metabolism*. Felig P et al (editors). 2nd Ed. McGraw-Hill, 1987.

Akumulasi lemak pada wajah menyebabkan terjadinya *moon facies* yang khas yang terdapat pada 75% kasus .Akumulasi lemak di sekeliling leher terutama terdapat pada jaringan lemak supraklavikuler dan dorsoservikal, keadaan yang terakhir ini menyebabkan "punuk sapi" (buffalo hump).

Tidak terdapat obesitas pada sejumlah kecil pasien yang tidak mengalami peningkatan berat badan tetapi biasanya pasien-pasien ini mempunyai lemak yang didistribusikan di daerah sentral serta gambaran wajah yang khas.

2. Perubahan-perubahan pada kulit- Sering terjadi, dan adanya keadaan ini harus dipikirkan disebabkan oleh kortisol yang berlebihan. Atrofi dan jaringan ikat di bawahnya menyebabkan penipisan (gambaran kulit yang transparan). Mudah terjadi memar akibat trauma kecil saja terjadi pada 40% kasus, striae terjadi pada 50-70%; ini khas berupa gambaran penekanan kulit berwarna merah sampai keunguan, yang terjadi sekunder akibat hilangnya jaringan ikat di bawah kulit, leher (tidak jarang selebar 0,5-2 cm) dibandingkan striae putih dadu yang dapat timbul pada kehamilan atau peningkatan berat badan yang berlangsung cepat. Striae-striae ini sering ditemukan di abdomen tetapi dapat pula terjadi di sekitar payudara, pinggul, pantat, paha dan aksila.

Luka-luka minor dan abrasi mungkin lambat menyembuh, dan luka-luka insisi akibat pembebanan mungkin mengalami pembentukan zat tanduk.

Sering terdapat infeksi jamur mukokutaneus, termasuk tinea versikolor, pada kuku (onikomikosis) dan kandidiasis oral.

Hiperpigmentasi kulit jarang terjadi pada penyakit Cushing atau tumor-tumor adrenal tetapi sering dijumpai pada sindroma ACTH ektojik.

3. Hirsutisme- Terjadi pada sekitar 80% pasien-pasien berjenis kelamin perempuan akibat hipersekresi androgen-androgen adrenal. Hirsutisme fasial paling sering dijumpai, tetapi peningkatan pertumbuhan rambut dapat pula terjadi di daerah abdomen, payudara, dada dan paha bagian atas. Akne dan seborea biasanya timbul menyertai hirsutisme. Jarang terjadi virilisme kecuali pada karsinoma adrenal, yang timbul dengan frekuensi kurang lebih 20%.

4. Hipertensi- Hipertensi adalah gambaran klasik dari sindroma Cushing spontan; terdapat pada kurang lebih 75% kasus, tekanan darah diastolik lebih dari 100 mmHg pada lebih dari 50% pasien. Hipertensi dan komplikasi-komplikasinya menjadi penyebab utama dari angka morbiditas dan mortalitas sindroma Cushing spontan.

5. Disfungsi gonad- Sering dijumpai sebagai akibat dari meningkatnya androgen (pada perempuan) dan kortisol (pada laki-laki dan dalam jumlah yang lebih kecil pada perempuan). Amenorea terjadi pada 75% wanita-wanita di usia premenopause dan biasanya disertai dengan adanya infertilitas. Sering terdapat penurunan libido pada laki-laki, dan sebagian mengalami pengurangan rambut tubuh dan testis melunak.

6. Gangguan-gangguan psikologi- Terjadi pada sekitar sebagian besar pasien. Gejala-gejala yang ringan mencakup labilitas emosional dan peningkatan iritabilitas. Ansietas, depresi, konsentrasi yang buruk serta ingatan yang buruk juga dapat timbul. Sering terjadi euforia, kadang-kadang timbul manifestasi euforia pada pasien. Pada sebagian besar pasien timbul gangguan tidur, berupa insomnia atau terbangun di dini hari.

Kelainan-kelainan psikologis yang berat terjadi pada sebagian kecil pasien mencakup depresi yang berat, psikosis disertai dengan waham-waham atau halusinasi dan paranoia. Sebagian pasien mempunyai keinginan melakukan bunuh diri.

7. Kelemahan otot- Terjadi pada sekitar 60% kasus, sering terjadi di bagian proksimal dan biasanya paling prominen pada ekstremitas bagian bawah.

8. Osteoporosis Terdapat pada kebanyakan pasien; nyeri di bagian belakang tubuh merupakan keluhan awal pada 58% kasus. Fraktur-fraktur patologis terjadi pada kasus-kasus yang berat, terjadi pada iga-iga dan korpus vertebra. Fraktur kompresi di tulang belakang terlihat pada pemeriksaan radiologis pada 16-22%.

9. Batu ginjal Batu ginjal yang terjadi akibat hiperkalsiuria yang disebabkan oleh glukokortikoid terjadi pada sekitar 15% pasien, kolik ginjal kadang-kadang timbul sebagai keluhan yang menyebabkan pasien datang ke dokter.

10. Haus dan poliuri Sekunder akibat adanya hiperglikemia berat dan diabetes melitus terjadi pada sekitar 10% pasien, lebih sering dijumpai intoleransi glukosa yang asimtomatik. Jarang terjadi ketoasidosis diabetik, begitu pula komplikasi-komplikasi mikrovaskular akibat diabetes.

B. Hasil Pemeriksaan Laboratorium :

Hiperglikemia pada keadaan puasa atau diabetes klinis terjadi hanya pada 10-15% pasien; lebih sering dijumpai adanya hiperglikemia postprandial. Glikosuria terdapat pada pasien-pasien yang mengalami hiperglikemia postprandial atau pada keadaan puasa. Sebagian besar pasien mengalami hiperinsulinemia sekunder dan hasil uji toleransi glukosa yang abnormal.

Kadar kalsium serum normal; fosfat dalam serum kurang dari normal atau sedikit mengalami penurunan. Terdapat hiperkalsiuria pada 40% kasus.

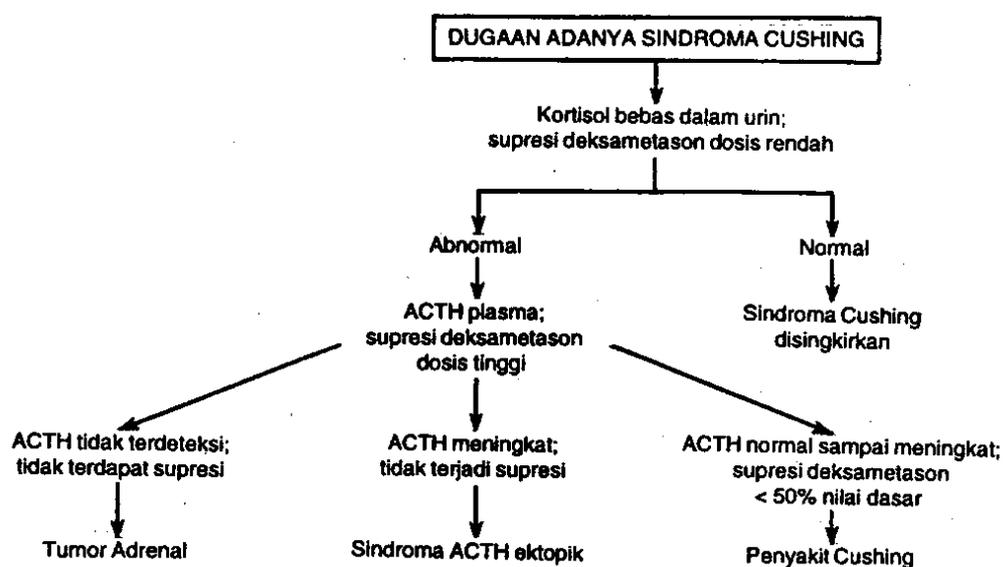
C. Hasil Pemeriksaan Foto Rontgen : Pemeriksaan radiologi rutin mungkin menunjukkan adanya kardiomegali akibat penyakit jantung hipertensif atau aterosklerosis. Mungkin pula ditemukan adanya fraktur kompresi pada vertebra, fraktur iga-iga dan batu ginjal.

D. Hasil Pemeriksaan Elektrokardiografi : Pada pemeriksaan EKG dapat ditemukan adanya gambaran hipertensi, iskemik dan perubahan-perubahan yang diinduksi elektrolit.

Prosedur-Prosedur Diagnostik

A. Diagnosis Hiperkortisolisme (Sindroma Cushing):

1. Kortisol bebas dalam urin dan deksametason semalaman- Dugaan adanya hiperkortisolisme diselidiki dengan melakukan uji supresi dengan deksametason 1 mg semalaman disertai pengukuran kadar kortisol bebas dalam contoh urin yang dikumpulkan selama 24 jam dengan metode pemeriksaan pada pasien yang dirawat jalan. Bila uji supresi semalaman normal (kortisol plasma $< 5 \mu\text{g/dL}$ 10,14 $\mu\text{mol/L}$), diagnosis tersebut mungkin dapat disingkirkan; bila kadar kortisol bebas dalam urin juga normal, kemungkinan adanya sindroma Cushing dapat disingkirkan^(1,10,11)



Gambar 13. Evaluasi diagnosis sindroma Cushing dan prosedur-prosedur untuk menentukan penyebabnya. (Baxter JD, Tyrrell JB: The adrenal cortex. In: *Endocrinology and Metabolism*. Felig P et al (editors). 2nd ed. McGraw-Hill, 1987.)

Bila kedua uji tersebut memberikan hasil abnormal, terdapat hiperkortisolisme dan diagnosis adanya sindroma Cushing dapat dipastikan bila keadaan-keadaan yang menyebabkan hasil positif palsu dapat disingkirkan .

2. Uji deksametason dosis rendah selama 2 hari- Pada pasien dengan hasil yang meragukan atau dalam nilai batas, dilakukan uji supresi deksametason dosis rendah selama 2 hari. Respons normal terhadap uji ini berupa kadar 17-hidroksi-

kortikosteroid yang kurang dari 4 mg/24 jam (11,2 pmol/24 jam) (atau 1 mg/gram kreatinin [0,3 mmol mol kreatinin)) dan kadar kortisol bebas kurang dari 25 µg/24 jam (69 nmol/24 jam), dan kortisol plasma kurang dari 5 µg/dL (0,14 µmol/L). Respons yang normal menyingkirkan kemungkinan adanya sindroma Cushing; hasil supresi yang abnormal sesuai dengan diagnosis, karena insidens respons terjadinya hasil positif palsu dapat disingkirkan.

B. Diagnosis Banding Hiperkortisolisme : Sejumlah faktor yang dapat menyulitkan diagnosis sindroma Cushing. Hal ini mencakup hasil negatif palsu pada pasien-pasien sindroma Cushing, dan yang lebih sering, hasil positif palsu yang terjadi pada individu-individu yang tidak mengalami kelainan tersebut.

1. Respons negatif palsu- Jarang terjadi pada sindroma Cushing. Pada pasien-pasien ini, supresi normal sekresi glukokortikoid dengan deksametason dosis rendah dapat disebabkan oleh keterlambatan bersihan deksametason sehingga lebih tinggi dari kadar plasma yang biasa. Tetapi, adanya peningkatan kadar kortisol bebas dalam urin akan memastikan diagnosis. Hormonogenesis periodik atau episodik pada sindroma Cushing juga menyebabkan kesulitan diagnosis. Pada pasien-pasien yang termasuk dalam kekecualian ini, hiperkortisolisme mungkin terjadi secara siklik, dengan periodisitas yang reguler selama sehari-hari sampai berminggu-minggu, atau dalam episode yang tidak teratur; jadi sekresi kortisol dapat normal atau mendekati nilai di antara siklik atau episode. Dengan terjadinya sekresi kortisol spontan yang bervariasi, pada suatu saat fungsi adrenal mungkin normal, dan pemberian deksametason selama fase sekresi yang normal mungkin menyebabkan hasil uji supresi yang normal. Pada pasien-pasien ini, evaluasi dibutuhkan untuk memastikan diagnosis.

2. Respons positif palsu- Hasil positif palsu lebih sering pada :

a. Penyakit-penyakit akut atau kronis Terutama pada pasien-pasien yang dirawat di rumah sakit, penyakit akut atau kronis dapat meningkatkan sekresi glukokortikoid. Pasien dapat mungkin mengalami peningkatan kortisol plasma dan kortisol bebas urin dan sering kali tidak dapat disupresi dengan uji deksametason 1 mg semalaman. Bila diduga terjadi sindroma Cushing, evaluasi diagnosis harus diulangi bila keadaan stres akut telah teratasi.

b. Obesitas- merupakan problem bandingan yang paling sering dijumpai pada sindroma Cushing. 17-Hidroksikortikosteroid di urin sering meningkat; lebih lanjut, sekitar 15% pasien-pasien yang gemuk, kadar kortisol dalam plasma tidak tersupresi secara adekuat sebagai respons terhadap uji supresi deksametason 1 mg semalaman. Pada obesitas sederhana, ekskresi kortisol bebas dalam urin normal, seperti juga supresibilitas yang normal dari kortikosteroid dalam urin pada uji supresi dengan dosis rendah selama 2 hari.

c. Keadaan tinggi estrogen- Kehamilan, terapi dengan estrogen dan kontrasepsi oral meningkatkan CBG sehingga akan meningkatkan kadar kortisol total dalam plasma sampai 40-60 $\mu\text{g/dL}$ (1,1-1,7 $\mu\text{mol/L}$). Uji supresi, 1 mg, semalaman mungkin abnormal; tetapi, kadar kortisol bebas dalam urin normal, dan terdapat supresibilitas yang normal dari steroid-steroid urin pada uji dosis, rendah selama 2 hari.

d. Obat-obatan- Berbagai jenis obat, terutama fenitoin, fenobarbital dan primidon, menyebabkan hasil positif palsu pada uji deksametason dosis rendah; tetapi kadar kortisol bebas dalam urin normal.

e. Alkoholisme- Sejumlah pasien-pasien alkoholisme mempunyai gambaran klinis dan biokimia sindroma Cushing (sindroma pseudo-Cushing yang diinduksi oleh adanya alkohol) disertai dengan peningkatan kadar basal kortisol dalam plasma, variasi diurnal yang abnormal, peningkatan jumlah produksi kortisol, peningkatan ekskresi kortikosteroid urin, dan supresibilitas dengan deksametason yang abnormal. Abnormalitas-abnormalitas ini akan kembali normal bila penggunaan alkohol dihentikan.

f. Depresi- Depresi endogen sering menyebabkan peningkatan sekresi kortisol disertai dengan peningkatan kadarnya dalam plasma, tidak adanya variasi diurnal, peningkatan kortisol bebas dalam urin, peningkatan 17-hidroksikortikosteroid urin dan gagalnya supresibilitas dengan deksametason. Dinamika steroid yang abnormal akan pulih kembali bila keadaan psikologis kembali normal. Pasien-pasien ini dapat dibedakan dengan sindroma Cushing sejati, karena pasien-pasien yang hanya mengalami depresi akan tetap menunjukkan respons kortisol yang normal terhadap hipoglikemia yang diinduksi oleh insulin,

sedangkan pasien-pasien dengan sindroma Cushing tidak. Di samping itu, pasien depresi biasanya mempertahankan respons normal terhadap uji deksametason dosis rendah 2 hari.

C. Diagnosis Banding Sindroma Cushing : Bila terdapat sindroma Cushing, hipersekreksi ACTH hipofisis (penyakit Cushing) harus dibedakan dengan sindroma ACTH ektopik dan tumor-tumor primer di adrenal ^(1,10)

1. Prosedur-prosedur- Pengukuran kadar basal ACTH plasma dan uji supresi deksametason dosis tinggi akan menegakkan diagnosis yang tepat pada kebanyakan keadaan, walau cukup sering ada pengecualian-pengecualian.

2. Hasil :

a. Penyakit Cushing- Pasien-pasien penyakit Cushing mempunyai kadar ACTH dalam plasma yang normal atau meningkat sedang, dan adanya kadar yang dapat dideteksi konsisten dengan adanya hiperplasia adrenokortikal bilateral. Kadar ACTH plasma pada penyakit Cushing berkisar dari 40 sampai 200 pg/mL (8,844,4 pmol/L), dan sekitar 50% pasien mempunyai nilai-nilai yang konsistensi dalam batas-batas normal. Pasien-pasien penyakit Cushing khas mempertahankan keadaan supresibilitas sekresi ACTH; yaitu, sekresi kortisol dapat disupresi sampai di bawah 50% kadar basal dengan uji deksametason dosis tinggi.

b. Sindroma ACTH ektopik- Pada sindroma ACTH ektopik, kadar ACTH plasma sering sangat meningkat (500-10.000 pg/mL [111-2222 pmol/L]) dan berbeda di atas 200 pg/mL (44,4 pmol/L) pada 65% pasien. Tetapi, karena pada kadar yang rendah overlap dengan kisaran tersebut terlihat pada penyakit Cushing, uji supresi dengan deksametason harus dilakukan juga. Karena kontrol sekresi ACTH tidak ada, sekresi kortisol secara klasik tidak tersupresi dengan deksametason dosis tinggi. Sebagai tambahan, pada sebagian besar pasien secara Minis terbukti adanya tumor primer.

c. Tumor-tumor adrenal- Tumor-tumor adrenal yang berfungsi secara otonom mensekresi glukokortikoid, dan hasil supresi pada aksis hipotalamus-hipofisis yang normal menimbulkan kadar ACTH plasma yang tidak dapat

dideteksi (< 20 pg/mL [2.2 pmd/L]) dan tidak terjadi supresi steroid dengan pemberian deksametason dosis tinggi.

3. Uji-uji lain- Uji CRH pada sindroma Cushing di mana kebanyakan pasien dengan penyakit Cushing berespons terhadap CRH, sementara pasien dengan sindroma ACTH ektopik tidak. Namun, beberapa pengecualian telah dilaporkan pada kedua kelompok, dan jadi kegunaan klinis utama prosedur ini masih belum jelas. Uji metapiron dan uji stimulasi ACTH tidak cukup adekuat membedakan berbagai jenis penyebab sindroma Cushing dan mempunyai sedikit kegunaan diagnostik.

Terapi

A. Penyakit Cushing : Tujuan terapi sindroma Cushing adalah untuk mengangkat atau menghancurkan lesi dasar sehingga dapat mengoreksi hipersekresi hormon-hormon adrenal tanpa menyebabkan induksi terjadinya kerusakan adrenal atau hipofisis, yang membutuhkan terapi pengganti permanen terhadap defisiensi hormon-hormon yang timbul.

Terapi penyakit Cushing pada masa kini ditujukan untuk mengontrol hipersekresi ACTH oleh hipofisis; metode-metode melakukan hal tersebut yang dapat dikerjakan pada masa sekarang adalah pembedahan mikro, berbagai bentuk terapi radiasi dan inhibisi sekresi ACTH secara farmakologis..

B. Sindroma ACTH Ektopik : Penyembuhan sindroma ACTH ektopik hanya dapat dilakukan pada tumor-tumor yang bersifat lebih "benigna" seperti karsinoid-karsinoid bronkial atau timus, atau feokromositoma. Terapi dipersulit oleh adanya tumor-tumor metastase yang maligna dan disertai dengan hiperkortisolisme yang berat. Terapi yang ditujukan terhadap tumor primer biasanya tidak berhasil, dan tindakan-tindakan lain harus dilakukan untuk mengoreksi keadaan steroid berlebihan.

Hipokalemia berat mungkin membutuhkan penggantian kalium dalam dosis besar serta spironolakton untuk memblokir efek mineralokortikoid.

Obat-obat yang memblokir sintesis steroid (ketokonazol, metirapon, dan aminoglutetimid) bermanfaat, tetapi obat-obat ini dapat menyebabkan

hipoadrenalisme, dan sekresi steroid harus dimonitor dan diberikan steroid pengganti bila perlu. Dosis ketokonazol ialah 400-800 mg/hari terbagi dalam dosis dan biasanya ditoleransi dengan baik.

Adrenalektomi bilateral jarang dibutuhkan, tapi mungkin dibutuhkan jika hiperkortisolisme sulit dikontrol.

C. Tumor-Tumor Adrenal:

1. Adenoma-adenoma adrenal- Pasien-pasien dengan berhasil diterapi dengan adrenalektomi unilateral, hasilnya sangat baik, karena aksis hipotalamus-hipofisis dan adrenal kontralateral tersupresi oleh adanya sekresi kortisol yang berlangsung lama, penderita-penderita ini dapat mengalami insufisiensi adrenal pada masa postoperatif dan membutuhkan terapi glukokortikoid selama maupun sesudah tindakan pembedahan sampai adrenal yang tersisa pulih berfungsi kembali.

2. Karsinoma-karsinoma adrenal- Terapi pada karsinoma adrenokortikal kurang memuaskan; sebagian besar penderita telah mengalami metastasis pada saat diagnosis dibuat, biasanya ke retroperitoneum, hepar dan paru-paru.

a. Terapi operatif Jarang terjadi penyembuhan dengan tindakan pembedahan, tetapi eksisi bermanfaat untuk mengurangi massa tumor dan derajat hipersekresi steroid. Sekresi steroid yang menetap tidak dapat disupresi segera setelah periode operasi menunjukkan adanya sisa metastasis tumor.

b. Terapi medis- Mitotan merupakan obat pilihan Dosisnya 6-12 g/hari peroral dibagi 3-4 dosis. Dosis ini sering harus dikurangi karena timbulnya efek samping pada 80% penderita (diare, nausea, muntah-muntah, depresi, somnolen). Sekitar 70% penderita berhasil mencapai reduksi sekresi steroid, tetapi hanya 35% yang berhasil dikecilkan ukuran tumornya.

Ketokonazol, metirapon dan aminoglutetimid (tunggal atau dikombinasi) berguna untuk mengontrol hipersekresi steroid pada penderita-penderita yang tidak berespons terhadap mitotan.

Radioterapi dan kemoterapi konvensional tidak berguna pada penyakit ini.

D. Hiperplasia Adrenal Nodular : Bila ketergantungan ACTH hipofisis dapat diperlihatkan, hiperplasia makronodular dapat diobati seperti kasus-kasus penyakit Cushing lainnya. Ketika ketergantungan tidak ada, seperti hiperplasia mikronodular dan pada beberapa kasus hiperplasia makronodular, maka adrenalectomi bilateral dapat dilakukan.

Prognosis

A. Sindroma Cushing : Sindroma Cushing yang tidak diterapi sering berakibat fatal, dan kematian dapat disebabkan oleh tumor-tumor yang mendasarinya, seperti pada sindroma ACTH ektopik dan karsinoma adrenal. Pada sebagian besar kasus, kematian terjadi akibat hiperkortisolisme yang menetap dan komplikasi-komplikasinya, termasuk hipertensi, penyakit kardiovaskular, stroke, tromboembolisme, dan kerentanan terhadap infeksi.

B. Penyakit Cushing : Dengan kemajuan teknik pembedahan mikro hipofisis dan iradiasi dengan partikel berat, sejumlah besar penderita-penderita penyakit Cushing dapat berhasil diterapi, dan angka morbiditas serta mortalitas operasi yang terjadi dengan melakukan adrenalectomi bilateral tidak lagi merupakan gambaran dari riwayat alamiah penyakit tersebut. Harapan hidup pasien ini diperkirakan lebih panjang pada penelitian terdahulu. Namun, harapan hidup masih lebih pendek dibanding dengan kelompok umur kontrol; namun, peningkatan angka mortalitas ialah karena oleh kardiovaskular. Penderita-penderita penyakit Cushing yang mempunyai tumor hipofisis berukuran besar pada saat didiagnosis akan mempunyai prognosis yang lebih buruk dan dapat meninggal akibat invasi tumor atau hiperkortisolisme yang menetap.

C. Tumor-tumor Adrenal : Prognosis pada adenoma sangat baik, walaupun angka mortalitas dan morbiditas yang terjadi dalam kaitan dengan tindakan adrenalectomi harus dipertimbangkan pada penderita-penderita tersebut.

D. Sindroma ACTH Ektopik : Prognosis juga buruk pada penderita-penderita sindroma ACTH ektopik yang disebabkan tumor-tumor maligna, pada penderita-penderita ini yang disertai dengan hiperkortisolisme yang berat; sering hanya bertahan hidup sehari atau berminggu-minggu belaka. Sebagian penderita

menunjukkan respons terhadap sekresi tumor atau kemoterapi. Prognosis lebih baik pada penderita-penderita sindroma ACTH ektopik yang disebabkan tumor-tumor benigna.

Hirsutisme dan Virilisme

Sekresi androgen yang berlebihan oleh ovarium atau konversi yang berlebihan di jaringan-jaringan perifer menyebabkan terjadinya hirsutisme dan virilisme. Seperti telah dibahas sebelumnya, DHEA, DHEA sulfat dan androstenedion merupakan androgen-androgen yang lemah, sedangkan konversinya di perifer menjadi testosteron dan dihidrotestosteron dapat menyebabkan keadaan androgen yang berlebihan⁽¹⁾

Produksi androgen yang berlebihan terlihat pada kelainan-kelainan ovarium maupun adrenal; sebab-sebab di adrenal mencakup sindroma Cushing, karsinoma adrenal dan hiperplasia adrenal kongenital.

Pada anak-anak, androgen yang berlebihan biasanya disebabkan oleh hiperplasia adrenal kongenital atau karsinoma adrenal. Pada wanita, hirsutisme disertai dengan amenorea, infertilitas, pembesaran ovarium dan peningkatan kadar LH dalam plasma yang khas timbul pada sindroma ovarium polikistik, sedangkan hirsutisme pada sindroma Cushing disertai dengan gambaran-gambaran akibat kortisol yang berlebihan. Virilisme dan androgen berlebihan yang berat pada orang dewasa biasanya disebabkan oleh tumor-tumor ovarium atau adrenal yang mensekresi androgen^(1,12); virilisme jarang terjadi pada penyakit Cushing dan tidak lazim timbul pada sindroma ovarium polikistik. Bila tidak terdapat sindroma ini, hirsutisme pada wanita biasanya bersifat idiopatik atau disebabkan oleh bentuk ringan sindroma ovarium polikistik.

Kepustakaan

1. Baxter JD, Tyrrell JB: The adrenal cortex. In: *Endocrinology and Metabolism*, 2nd ed. Felig P et al (editors). McGraw-Hill, 1987;117-143
2. Burke CW: Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985;14:947.

3. Rao RH, Vagnucci AH, Amico JA: Bilateral massive adrenal hemorrhage: Early recognition and treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110:227.
4. Schulte HM et al: The corticotropin-releasing hormone stimulation test: A possible aid in the evaluation of patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:1064.
5. Thompson DG, Mason AS, Goodwin FJ: Mineralocorticoid replacement in Addison's disease. *Clin Endocrinol* 1979;10:499.
6. Aron DC et al: Cushing's syndrome: Problems management. *Endocr Rev* 1982;3:229.
7. Chrousos GP et al: The corticotropin-releasing factor stimulation test: An aid in the evaluation of patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1984;310: , 622.
8. Atkinson AB: The treatment of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1991;34:507.
9. Grua JR, Nelson DH: ACTH-producing pituitary tumors. *Endocrinol Metab* 1991;20: 319.
10. Kaye TB, Crapo L: The Cushing's syndrome: an update on diagnostic tests. *Ann Int Med* 1990;112:434.
11. Tyrrell JB et al: An overnight high-dose dexamethasone suppression test: Rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104: 180.
12. Siegel SF et al: ACTH stimulation tests and plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in women with hirsutism. *N Engl J Med* 1990;323:849.