

PENYAKIT ADDISON

Said alfin, Rina N, Megawati, Nadia A, Devi S, Teuku feny, Putri IS

Co-ass Clinical at Zainoel Abidin Teaching Hospital, Faculty of Medicine
University of Syiah Kuala 2011

Summary

Penyakit Addison adalah gangguan yang melibatkan terganggunya fungsi dari kelenjar korteks adrenal. Hal ini menyebabkan penurunan produksi dua penting bahan kimia (hormon) biasanya dirilis oleh korteks adrenal: kortisol dan aldosteron (Liotta EA *et all* 2010). Etiologi dari adrenal insufisiensi primer atau penyakit addison terus mengalami perubahan sepanjang tahun. Prior 1920, tuberkulosis merupakan penyebab utama adrenal insufisiensi. Sejak 1950, adrenal autoimun dengan adrenal atrofi dijumpai pada sekitar 80% dari kasus (Liotta EA *et all* 2010). Kehilangan fungsi lebih dari 90% pada kedua korteks adrenal menghasilkan manifestasi klinis insufisiensi adrenokortikal. Destruksi dari glandula, seperti terdapat pada kondisi idiopatik dan kondisi invasif dari suatu penyakit, hal ini menyebabkan terjadinya kronisitas dari adrenal insufisiensi (Gardner DG *et all* 2007). Evaluasi pasien dengan penyakit Addison yang diduga melibatkan diagnosis insufisiensi adrenal dan kemudian identifikasi defek pada hipotalamus-hipofisis axis (Gardner DG *et all* 2007). Pengobatan insufisiensi adrenal meliputi pergantian, substitusi hormon yang tidak diproduksi lagi oleh kelenjar adrenal.

ANATOMI FISIOLOGI

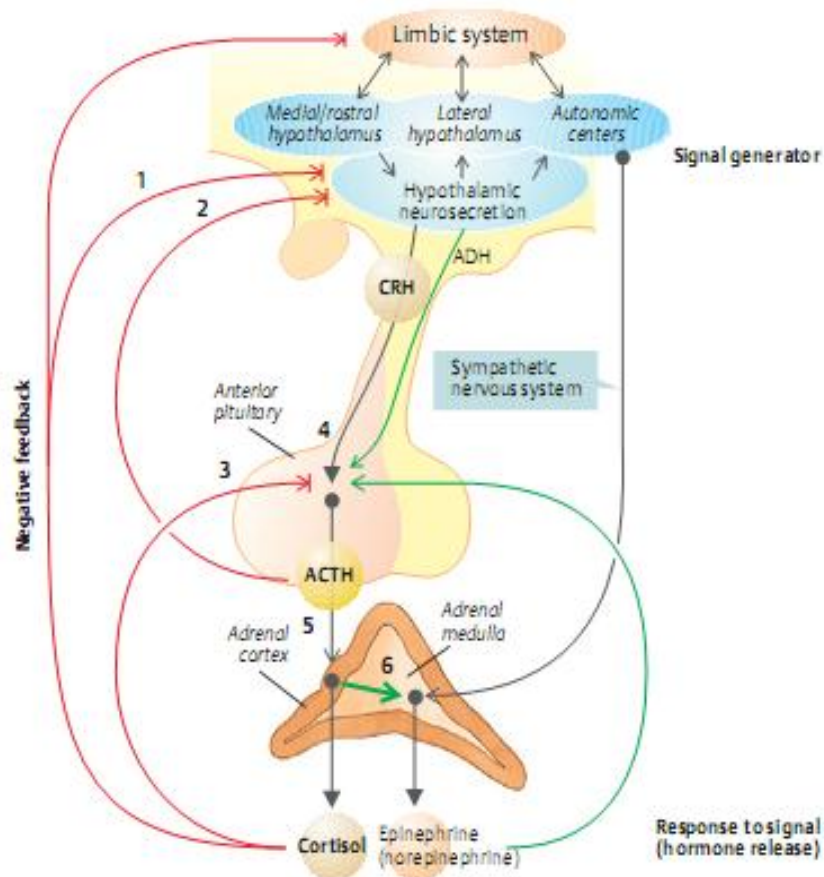
Korteks adrenal terdiri dari daerah yang secara anatomi dapat dibedakan (Ganong WF 1983): Lapisan luar zona glomerulosa, merupakan tempat dihasilkannya mineralokortikoid (aldosteron), yang terutama diatur oleh angiotensin II, kalium dan ACTH. Juga dipengaruhi oleh dopamine, atrial natriuretic peptide (ANP) dan neuropeptides. Zona fasciculate pada lapisan tengah, dengan tugas utama sintesis glukokortikoid, terutama diatur oleh ACTH. Juga dipengaruhi oleh beberapa sitokin (IL-1, IL-6, TNF) dan neuropeptida. Lapisan terdalam zona reticularis, tempat sekresi androgen adrenal (terutama dehydroepiandrosteron (DHEA), DHEA sulfat dan androsteron juga glukokortikoid (kortisol and corticosteron).

Secara anatomis kelenjar adrenal berbentuk triangular kecil, terletak di ekstraperitoneal pada ujung atas kedua ginjal dan mempunyai berat masing-masing 4-14 gram. Kelenjar adrenal sebelah kanan berbentuk piramidal atau triangular, bagian posterior berbatasan dengan diafragma, bagian superior dengan tepi postero-inferior lobus kanan hepar, bagian medial dengan tepi kanan vena kava inferior.

Alas piramida terletak pada permukaan anteromedial ujung atas ginjal kanan. Kelenjar adrenal kiri berbentuk semilunar sedikit lebih besar daripada kelenjar yang kanan. Bagian medial berbatasan dengan lateral aorta abdominal, bagian posterior berbatasan dengan diafragma dan nervus splanknikus.

Secara histologis korteks adrenal terdiri dari sel-sel epitel besar yang mengandung lipid dinamakan sel foam yang tersusun melingkari sinusoid-sinusoid. Korteks adrenal berasal dari mesodermal dan sudah dapat dikenal sebagai organ yang terpisah pada janin berumur 2 bulan. Pada kehamilan 2 bulan komposisi korteks terdiri dari zona fetal dan zona defenitif yang serupa dengan korteks adrenal pada dewasa. Waktu kehidupan fetal, adrenal manusia besar dan dibawah pengawasan hipofisis, tetapi zona dari korteks yang permanen hanya terdapat pada 20% kelenjar, sisanya yang 80% adalah korteks adrenal fetal yang besar dan cepat mengalami degenerasi pada saat kelahiran (Ganong WF 1983).

Gambar 1. Regulasi dari kortisol pada konsentrasi plasma



FISIOLOGIS KORTISOL

Banyak senyawa telah dihasilkan oleh korteks adrenal (lebih kurang 40 macam) akan tetapi hanya sebagian yang dijumpai dalam darah vena adrenal. Kerja fisiologis utama dari hormon-hormon adrenal khususnya glukokortikoid adalah sebagai berikut (Ganong WF 1983) :

1. Mempengaruhi metabolisme karbohidrat, lemak dan protein, yaitu memacu glikogenesis, ketogenesis, dan katabolisme protein.
2. Memiliki kerja anti insulin, dimana glukokortikoid menaikkan glukosa, asam-asam lemak dan asam amino dalam sirkulasi. Dalam jaringan perifer seperti otot, adipose dan jaringan limfoid, steroid adalah katabolik dan cenderung menghemat glukosa, pengambilan glukosa dan glikolisis ditekan.
3. Terhadap pembuluh darah meningkatkan respon terhadap katekolamin.
4. Terhadap jantung memacu kekuatan kontraksi (inotropik positif)
5. Terhadap saluran cerna meningkatkan sekresi asam lambung dan absorpsi lemak, menyebabkan erosi selaput lender.
6. Terhadap tulang menyebabkan terjadinya osteoporosis, oleh karena menghambat aktifitas osteoblast dan absorpsi kalsium di usus
7. Meningkatkan aliran darah ginjal dan memacu ekskresi air oleh ginjal.
8. Pada dosis farmakologis menurunkan intensitas reaksi peradangan, dimana pada konsentrasi tinggi glukokortikoid menurunkan reaksi pertahanan seluler dan khususnya memperlambat migrasi leukosit ke dalam daerah trauma.

9. Glukokortikoid menambah pembentukan surfaktan dalam paru-paru dan telah digunakan untuk mencegah sindroma respiratory distress pada bayi prematur.

Sel-sel Imun

Makrofag tersebar pada korteks adrenal. Sebagai tambahan pada aktifitas fagositosis, juga mengsekresikan sitokin (TNF α , IL-1, IL-6) dan peptide (VIP), yang berinteraksi dengan sel adrenokortikal dan berpengaruh pada fungsinya (Fauci S *et all* 2008). Limfosit juga tersebar pada korteks adrenal, dan diketahui menghasilkan substansi mirip ACTH (Ganong WF 1983). Juga telah terbukti bahwa interaksi immuno-endokrin antara limfosit dan sel zona retikularis dapat menstimulasi dihasilkannya dehidroepiandrosteron.

Jadi, kontak yang erat antara sel chromafin, pembuluh darah dan sel-sel immunitas secara bersama-sama mengatasi adanya respon stres. Dalam melakukan eksplorasi pengaruh sitokin pada hypothalamus-hypofise, pada penelitian invitro diperlihatkan bahwa IL- β dan TNF- α akan menghambat pelepasan TSH dari hypofise melalui stimulasi terhadap pelepasan somatostatin dari hypothalamus. IL-6 sendiri berperan melalui poros hypothalamus-hypofise-adrenal, tidak melalui tiroid (Fauci S *et all* 2008).

ETIOLOGI DAN PATOLOGI

Etiologi dari adrenal insufisiensi primer atau penyakit addison terus mengalami perubahan sepanjang tahun. Prior 1920, tuberkulosis merupakan penyebab utama adrenal insufisiensi. Sejak 1950, adrenal autoimun dengan adrenal atrofi dijumpai pada sekitar 80% dari kasus. Etiologi dari insufisiensi adrenal primer ditampilkan pada tabel 1.

Autoimun pada penyakit addison semakin meningkat seiring meningkatnya penyebab autoimun pada penyakit metabolik lainnya. Terdapat dua perbedaan autoimun sindrom pada adrenal insufisiensi primer. Karakteristik yang paling baik yang telah diketahui pada autoimun polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal syndrome (APCED), atau autoimun poliglandular disease tipe I. Ini merupakan kelainan autosomal resesif yang dijumpai pada anak-anak dan selalu disertai dengan hipoparatiroidisme, gagal ginjal dan mukokutaneus candidiasis. APCED berasal dari mutasi dari autoimmune regulator gene (AIRE), yang berlokasi pada kromosom 21q22.3. Pasien tersebut mengalami defek pada T cell-mediated immunit, terutama pada antigen candida.

Tampilan yang paling sering pada autoimun adrenokortikal insufisiensi ialah berhubungan dengan kerusakan pada HLA (human leukocyte antigen) termasuk diabetes melitus tipe I, penyakit tiroid autoimun, alopecia areata dan vitiligo (Gardner DG *et all* 2007).

Bilateral adrenal hemoragik saat ini relatif sering dijumpai sebagai penyebab adrenal insufisiensi pada united state. Faktor anatomik yang merupakan predisposisi terjadinya adrenal hemoragik. Adrenal glandula memiliki banyak arteri untuk mensupply darah, namun hanya memiliki single vena untuk drainase. Adrenal vein trombosis dapat terjadi periode stasis atau aliran turbulen. Ini merupakan penyebab dari hemoragik pada gland. Adrenal yang menyebabkan adrenal kortikal insufisiensi. Banyak pasien dengan adrenal hemoragik menggunakan terapi antikoagulan untuk menghindari koagulopati atau predisposisi terjadinya trombosis dan hemoragik (Cooper MS *et all* 2003).

Infeksi Human immunodefisiensi virus (HIV) memiliki efek yang kompleks pada hipotalamik-pituitary-adrenal axis (Gardner DG *et all* 2007). Adrenal infeksi dan peningkatan penggunaan obat seperti rifampisin, ketokonazol dan megestrol asetat meningkatkan resiko hipoadrenalisme (Bornstein SR 2009). Insufisiensi adrenal pada pasien HIV mulai sering dijumpai. Adrenal nekrosis sering dijumpai pada data postmortem pasien AIDS (acquired immuno defisiensi syndrom). Adrenal insufisiensi pada AIDS biasanya disebabkan oleh infeksi oportunistik seperti cytomegalovirus dan micobacterium avium kompleks (Cooper MS *et all* 2003).

Sintesis adrenal kortisol dapat dipengaruhi oleh banyak mekanisme. Agen anestesi etomidate dan agen anti jamur ketokonazole dapat menghambat aktivasi dari enzim yang mempengaruhi sintesis dari kortisol (Bornstein SR 2009). Adrenal hemoragik dapat terjadi pada pasien yang sakit, terutama pada kondisi septikemia dan gangguan koagulopati, dan insufisiensi adrenal dijumpai destruksi massive jaringan adrenal karena tumor atau infeksi. Tingginya level inflamasi sitokin pada pasien dengan sepsis dapat juga menghambat sintesis kortisol (Gardner DG *et al* 2007).

Eksogen kortikosteroid terapi dapat menekan produksi dari corticotropin-releasing hormon dan corticotropin dan dapat menginduksi atrofi adrenal yang dapat menjadi persisten selama beberapa bulan setelah penggunaan terapi kortikosteroid (Cooper MS *et al* 2003).

Penyebab paling umum penyakit Addison adalah kerusakan dan/atau atrofi dari korteks adrenal. Pada sekitar 70% dari semua kasus, atrofi ini diduga terjadi karena adanya gangguan autoimun. Pada sekitar 20% dari semua kasus, kerusakan korteks adrenal disebabkan oleh tuberkulosis. Sisa kasus lainnya dapat disebabkan oleh infeksi jamur, seperti histoplasmosis, coccidiomycosis, dan kriptokokosis, yang mempengaruhi glandula adrenal (Gardner DG *et al* 2007).

Pada sekitar 75% dari semua pasien, penyakit Addison cenderung sangat bertahap, perlahan-lahan berkembang penyakit. Gejala signifikan tidak terjadi sampai sekitar 90% dari korteks adrenal telah dihancurkan. Gejala yang paling umum termasuk kelelahan dan hilangnya energi, penurunan nafsu makan, mual, muntah, diare, sakit perut, penurunan berat badan, lemah otot, pusing ketika berdiri, dehidrasi dan perubahan pigmen kulit (Liotta EA *et al* 2008).

Tabel 1. Penyebab primer adrenokortikal insufisiensi

Autoimun
Metastasis malignansi dan limfoma
Adrenal hemoragik
Infeksi (Tuberkulosis, CMV, fungi (histoplasmosis, coccidiomycosis), HIV)
Adrenoleukodystrophy
Infiltrative disorder (Amiloidosis, hemochromatosis)
Congenital adrenal hiperplasia
Familial glukokortikoid defisiensi dan hipoplasia
Obat-obatan (ketokonazole, aminoglutethimide, trilostane, mitotane, etomidate)

Ketika pasien menjadi sakit dengan infeksi, atau ditekan oleh cedera, penyakit ini tiba-tiba dan mengalami kemajuan pesat, mengancam hidup. Gejala dari krisis "Addison" termasuk irama jantung abnormal, rasa sakit parah di punggung dan perut, mual dan muntah tak terkendali, penurunan drastis tekanan darah, gagal ginjal, dan sinkop (Gardner DG *et al* 2007).

EPIDEMIOLOGI

Di Amerika Serikat kejadian penyakit Addison dilaporkan 5 atau 6 kasus per juta penduduk per tahun, dengan prevalensi 60-110 kasus per juta penduduk. Tingkat kematian untuk penyakit Addison adalah 1,4 kematian per juta kasus per tahun. Perkiraan ini sudah usang karena insiden TB terkait penyakit Addison lebih besar ketika data ini dikumpulkan. Sebuah studi Swedia melaporkan bahwa tingkat relatif dari kematian pada pasien penyakit Addison adalah 2 kali lipat lebih tinggi dibandingkan sebelumnya. Keganasan, penyakit menular, dan kejadian kardiovaskular adalah penyebab yang bertanggung jawab atas meningkatnya angka kematian menjadi lebih tinggi. Diabetes melitus tercatat pada 12% dari populasi ini, tetapi menyumbang hanya dalam jumlah kecil dengan tingkat mortalitas secara keseluruhan lebih tinggi.

Berdasarkan seks Rasio laki-perempuan adalah 1:1.5-3.5. Berdasarkan umur Addison penyakit dapat terjadi pada orang dari segala usia, namun paling sering terjadi pada orang berusia 30-50 tahun. Ekspresi antibodi korteks adrenal (ACAs) pada pasien tanpa gejala penyakit Addison merupakan risiko yang signifikan terhadap pengembangan insufisiensi adrenal. Risiko bervariasi dengan usia, anak-anak memiliki risiko tinggi perkembangan dibandingkan dengan orang dewasa, dimana ekspresi ACAs merupakan risiko 30% dari pengembangan menjadi penyakit Addison (Liotta EA *et al* 2010).

PATOFISIOLOGI

Defisit produksi glukokortikoid atau mineralkortikoid pada glandula adrenal menghasilkan adrenokortikal insufisiensi, yang mana disebabkan oleh salah satu konsekuensi dari destruksi atau disfungsi dari korteks adrenal (insufisiensi adrenokortikal primer, atau penyakit Addison's) atau akibat sekunder dari defisit sekresi adrenocorticotropin (ACTH) pituitary (insufisiensi adrenokortikal sekunder).

Kehilangan fungsi lebih dari 90% pada kedua korteks adrenal menghasilkan manifestasi klinis insufisiensi adrenokortikal. Destruksi dari glandula, seperti terdapat pada kondisi idiopatik dan kondisi invasif dari suatu penyakit, hal ini menyebabkan terjadinya kronisitas dari adrenal insufisiensi. Bagaimanapun juga, destruksi yang berlangsung cepat terjadi pada beberapa kasus; sekitar 25% dari pasien berada pada tahap krisis atau impending krisis pada saat di diagnosis. Fase awal dari destruksi pada glandula adrenokortikal terjadi pengurangan dari cadangan adrenal; meskipun demikian basal sekresi steroid masih normal, namun demikian sekresi tersebut tidak meningkat pada respon stres. Jadi, akut adrenal krisis dapat terjadi pada kondisi stress akibat pembedahan, trauma, atau infeksi, yang mana memerlukan peningkatan sekresi kortikosteroid. Kehilangan lebih lanjut jaringan korteks pada glandula adrenal, menyebabkan terjadinya defisit sekresi dari basal glukokortikoid, menimbulkan manifestasi kronisitas adrenal insufisiensi. Defisiensi mineralkortikoid dapat terjadi pada tahap awal maupun akhir. Destruksi dari glandula adrenal akibat hemoragik menghasilkan kehilangan secara tiba-tiba sekresi dari mineralkortikoid dan glukokortikoid, menyebabkan kondisi akut adrenal krisis.

Dengan berkurangnya sekresi dari kortisol, level plasma dari ACTH meningkat akibat dari penurunan umpan balik negatif yang menghambat sekresi ACTH. Sebagai akibatnya, peningkatan level plasma dari ACTH pada awal merupakan kondisi sangat supoptimal dalam mengsekresikan cadangan dari adrenokortikal (Gardner DG *et al* 2007).

GEJALA KLINIS

Gejala dari penyakit Addison tidak spesifik. Gejala yang muncul biasanya berhubungan dengan kelelahan, kelemahan, anoreksia, mual, nyeri abdomen, gastroenteritis, diare dan labilitas mood. Pada orang dewasa dengan penyakit Addison dapat dijumpai penurunan berat badan 1 – 15 kg. Kelemahan badan ini disebabkan karena gangguan keseimbangan air dan elektrolit serta gangguan metabolisme karbohidrat dan protein sehingga didapat kelemahan sampai paralisis otot bergaris. Di samping itu, akibat metabolisme protein, terutama pada sel-sel otot menyebabkan otot-otot bergaris atrofi, bicaranya lemah. Gejala kelemahan otot ini berkurang setelah pemberian cairan, garam serta kortikosteroid.

Nicholson dan Spaeth melaporkan pada beberapa penderita Addison dapat terjadi paralisis flasid yang bersifat periodik akibat hiperkalemia dimana mekanismenya belum diketahui, walaupun hal ini jarang didapatkan (Liotta EA *et al* 2010).

Nausea, Vomitus, dan nyeri abdomen difus dijumpai sekitar 90% dari pasien dan biasanya merupakan impending dari krisis Addison. Diare kurang umum daripada mual, vomitus dan nyeri abdomen dan terjadi pada sekitar 20% pasien. Jika dijumpai diare, biasanya akan disertai dengan

komplikasi dehidrasi dan harus segera dihidrasikan. Gejala flu berulang telah dilaporkan dalam beberapa kasus.

Gangguan mood termasuk depresi, iritabilitas, dan konsentrasi menurun. Diagnosis mungkin tertunda karena depresi komorbid atau penyakit kejiwaan lainnya (Gardner DG *et all* 2007). Temuan fisik termasuk hiperpigmentasi pada kulit dan membran mukosa, berkurangnya rambut pubis dan aksila pada wanita, vitiligo, dehidrasi, dan hipotensi. Membran mukosa oral hiperpigmentasi merupakan patognomonik untuk penyakit ini (Liotta EA *et all* 2010). Pigmentasi pada penyakit Addison disebabkan karena timbunan melanin pada kulit dan mukosa. Pigmentasi juga dapat terjadi pada penderita yang menggunakan kortikosteroid jangka panjang, karena timbul insufisiensi adrenal dengan akibat meningkatnya hormon adrenokortikotropik. Hormon adrenokortikotropik ini mempunyai *MSH-like effect*. Pada penyakit Addison terdapat peningkatan kadar beta MSH dan hormon adrenokortikotropik (Ganong WF 1983).

Hiperpigmentasi pada kulit (lihat gambar di bawah) dianggap sebagai ciri khas penyakit Addison dan dijumpai dalam 95% pasien dengan insufisiensi adrenal kronis primer. Namun, hiperpigmentasi bukanlah tanda universal ketidakcukupan adrenal. Tampilan kulit normal tidak menyingkirkan diagnosis penyakit addison.



Gambar 2. Hiperpigmentasi pada kulit

Kulit mungkin tampak normal, atau vitiligo mungkin hadir. Peningkatan pigmentasi menonjol di daerah kulit seperti lipatan kulit. Hiperpigmentasi ini juga menonjol pada puting, aksila, perineum. Wanita mungkin kehilangan androgen yang menstimulus pertumbuhan rambut, seperti rambut pubis dan aksila, karena androgen diproduksi di korteks adrenal. Pria tidak memiliki kehilangan rambut karena androgen pada laki-laki diproduksi terutama di testis (Liotta EA *et all* 2010).

PEMERIKSAAN

Evaluasi pasien dengan penyakit Addison yang diduga melibatkan diagnosis insufisiensi adrenal dan kemudian identifikasi defek pada hipotalamus-hipofisis axis. Penyakit Addison adalah insufisiensi adrenal primer dengan defek pada glandula adrenal. Setelah insufisiensi adrenal diidentifikasi, etiologi dari insufisiensi adrenal harus di temukan. Awalnya, elektrolit serum harus diperiksa tetapi tingkat kalium normal tidak menyingkirkan penyakit Addison. Akibat aldosteron tidak ada, inbalance elektrolit seperti hiponatremia, dengan klorida rendah dan hiperkalemia sering dijumpai. Hiponatremia adalah yang paling sering terjadi pada 90% pasien. Hiperkalemia ditemukan pada 60-70% pasien. Hypercalcemia jarang terjadi dan ditemukan pada sekitar 5-10% pasien (Gardner DG *et all* 2007).

Tes awal untuk insufisiensi adrenal adalah pengukuran kadar kortisol serum dari sampel darah yang diperoleh di pagi hari, meskipun beberapa lebih memilih untuk memeriksa tingkat

kortikotropin. Ini merupakan tes skrining sensitif. Karena variasi dalam tingkat kortisol karena ritme sirkadian, darah harus diambil ketika tingkat tertinggi, biasanya 6:00-8:00 Pagi. Pada pagi hari kadar kortisol lebih besar dari 19 mcg / dL (referensi kisaran, 5-25 mcg / dL) dianggap normal, dan tidak ada pemeriksaan lebih lanjut diperlukan. Nilai kurang dari 3 mcg / dL adalah diagnostik penyakit Addison. Nilai dalam kisaran 3-19 mcg / dL yang tak tentu, dan pemeriksaan lebih lanjut diperlukan.

Hipotalamus-hipofisis axis dapat dievaluasi dengan menggunakan 3 tes: dengan rangsangan kortikotropin (Cortrosyn), uji toleransi insulin, dan tes metyrapone. Sintetis adrenocorticotropin 1-24 dengan dosis 250 mcg bekerja sebagai uji dinamis. Peningkatan kadar renin dan adrenocorticotropin memverifikasi keberadaan penyakit. Cortrosyn adalah kortikotropin sintetis, melalui jalur intravena dengan dosis 350 mg. Kadar kortisol serum diukur dari sampel darah diambil setelah 30 dan 60 menit. Puncak tingkat kortisol serum lebih dari 18 mcg / dL mengecualikan diagnosis insufisiensi adrenal karena respon terhadap rangsangan dianggap memadai pada tingkat ini. Kortisol tingkat 13-17 mcg / dL yang tak tentu. Kadar kortisol kurang dari 13 mcg / dL menunjukkan insufisiensi adrenal.

Tes toleransi insulin adalah sensitif untuk insufisiensi adrenal. Tes ini melibatkan stres hipoglikemik untuk menginduksi produksi kortisol. Tes memerlukan pemantauan ketat pasien dan merupakan kontraindikasi pada pasien dengan riwayat kejang atau penyakit kardiovaskular. Tanggapan kortisol serum diukur puncak setelah tantangan insulin 0,1-0,15 U / kg. Tingkat kortisol kurang dari 18 mcg / dL dan tingkat glukosa serum kurang dari 40 mg / dL menunjukkan insufisiensi adrenal.

Tes metyrapone melibatkan gangguan jalur produksi kortisol dengan menghambat 11 hidroksilase B-, enzim yang mengkonversi 11-deoxycortisol (11-s) untuk kortisol. Metyrapone (30 mg / kg) disuntikkan intravena pada tengah malam, dan kortisol dan 11-s tingkat diukur 8 jam sesudahnya. Sebuah respon normal adalah peningkatan dalam serum 11-s tingkatan untuk lebih dari 7 mg / dL. Tingkat 11-s yang kurang dari 7 mg / dL adalah diagnostik dari ketidakcukupan adrenal.

Setelah diagnosis insufisiensi adrenal dikonfirmasi, bagian dari defek dalam hipotalamus-hipofisis axis harus ditentukan dengan menggunakan sampel kortikotropin, melalui pemeriksaan yang disebut *corticotropin provocation testing*, atau *corticotrophin-releasing hormone (CRH) provocative test* (Gardner DG *et al* 2007). Tingkat kortikotropin serum lebih besar dari 100 pg / mL merupakan diagnostik dari insufisiensi adrenal primer.

Setelah insufisiensi adrenal didiagnosa dan defek pada hipotalamus-hipofisis-adrenal axis diidentifikasi, penyebab insufisiensi adrenal dapat dievaluasi. Karena insufisiensi adrenal primer telah menyebabkan banyak, pemeriksaan harus diarahkan pada temuan klinis.

Etiologi penyakit autoimun dan infeksi adalah penyebab dominan 2, sehingga hasil pemeriksaan untuk antibodi adrenal dan TB harus menjadi bagian dari evaluasi diagnostik awal. Autoantibodi terhadap 21-hidroksilase dapat dideteksi pada pasien dengan sindrom polyglandular autoimun. Pasien ini juga mungkin memiliki diabetes mellitus tipe 1, penyakit tiroid autoimun, gastritis autoimun, penyakit celiac, dan / atau vitiligo.

Computed tomography (CT) dan magnetic resonance imaging (MRI) menunjukkan berkurangnya glandula adrenal pada pasien dengan kerusakan autoimun dan pembesaran glandula adrenal pada pasien dengan infeksi. CT memadai menunjukkan kalsifikasi yang terjadi pada kegagalan adrenal disebabkan oleh tuberkulosis. Kalsifikasi dapat terlihat dalam fase akut infeksi, tetapi biasanya diakui dalam fase kronis infeksi. CT dan MRI mengungkapkan perdarahan adrenal. MRI lebih unggul CT dalam membedakan massa adrenal, tetapi MRI tidak dapat membedakan tumor dari proses inflamasi.

Temuan histopatologi bervariasi berhubungan dengan mekanisme kerusakan. Kerusakan autoimun ditandai oleh limfositik menyusup. Sel kortikal hidup menunjukkan peningkatan sitoplasma dan nuklir atypia, yang diyakini hasil dari stimulasi yang berkepanjangan oleh

kortikotropin. Noncaseating granuloma ditemukan ketika kehancuran adrenal adalah hasil dari sarkoidosis atau keganasan. Granuloma kaseosa terlihat pada pasien dengan TB (Liotta EA *et all* 2010).

PENATALAKSANAAN

Pengobatan insufisiensi adrenal meliputi pergantian, substitusi hormon yang tidak diproduksi lagi oleh kelenjar adrenal. Kortisol digantikan dengan glukocorticoid sintetik seperti hidrocortisone, prednisone atau dexamethasone oral 1-3 kali sehari, tergantung dari pengobatan yang dipilih. Jika hormon aldosteron juga kurang, maka diganti dengan mineralokortikoid oral yang dikenal dengan fludrocortisone acetate (Florinef) yang dikonsumsi 1 atau 2 kali sehari. Dokter biasanya menyarankan kepada pasien untuk menerima terapi pengganti aldosteron untuk meningkatkan ambilan garam, karena pasien dengan insufisiensi adrenal sekunder umumnya mempertahankan produksi aldosteron. Kelompok ini tidak memerlukan terapi pengganti aldosteron. dosis untuk setiap obat disesuaikan untuk masing-masing individu.

Selama krisis addison, tekanan darah rendah, kadar glukosa rendah dan tinggi kadar kalium dapat mengancam kehidupan. Standar terapi melibatkan pemberian glukocorticoid intravena dan sejumlah besar cairan dextrose intravena. Pengobatan ini umumnya memberikan pemulihan yang cepat bagi pasien. ketika pasien diberikan terapi cairan dan obat-obatan oral, jumlah glukocorticoid akan menurun sampai dosis pemeliharaan tercapai. Jika kadar aldosteron menurun, terapi pemeliharaan juga dengan pemberian fludrocortisone acetate oral.

Karena kortisol merupakan hormon untuk mengatur keadaan-keadaan yang menyebabkan stress pada tubuh, pasien dengan insufisiensi adrenal kronik yang membutuhkan pembedahan dengan anastesi umum harus ditangani dengan glukocorticoid intravena dan saline. Pengobatan intravena dimulai sebelum pembedahan dan dilanjutkan hingga pasien sadar penuh setelah pembedahan dan setelah mampu mengonsumsi obat oral. Dosis hormon 'stress' ini disesuaikan untuk masing-masing pasien pemulihan hingga dosis pemeliharaan prebedah tercapai. Selain itu, pasien yang sedang tidak menggunakan glukocorticoid tetapi telah menggunakan hormon glukocorticoid selama setahun terakhir harus memberitahukan kepada dokternya sebelum pembedahan. Pasien-pasien seperti ini mungkin memiliki kadar ACTH yang normal, tetapi mereka memerlukan pengobatan intravena untuk mengatasi stress pasca pembedahan.

TERAPI INSUFISIENSI ADRENOKORTIKAL

Tujuan terapi insufisiensi adrenocortical adalah untuk memproduksi level glukocorticoid dan mineral kortikoid yang sama pada mereka dengan fungsi adrenal-pituitary-hipotalamus yang normal.

Acute Addisonian Crisis

Terapi untuk acute addisonian crisis harus dipertimbangkan diagnose segera sebagai suspect, terapi termasuk pemberian glukocorticoid , perbaikan dehidrasi, hipovolemia dan gangguan elektrolit, sebagai tolak ukur pendukung. Dan terapi penyakit yang tampak atau yang telah ada. Terapi krisis adrenal akut:

1. Beri hidrokortison sodium phosphate atau sodium succinate 100 mg intravena setiap 6 jam selama 24 jam.
2. Ketika pasien stabil, kurangi dosis menjadi 50 mg setiap 6 jam.
3. Kurangi dosis untuk terapi maintenance setelah 4 atau 5 hari dan tambahkan terapi mineralokortikoid jika diperlukan.
4. Pertahankan atau tingkatkan dosis menjadi 200-400 mg/d jika komplikasi timbul atau tidak berkurang.

5. Koreksi kekurangan volume, dehidrasi dan hipoglikemia dengan garam atau glukosa intravena.
6. Evaluasi dan koreksi infeksi dan factor pencetus lain.

Cortisol (hidrokortison)

Kortisol parenteral dalam bentuk cair (hidrokortison hemisuksinat atau posfat) merupakan glukokortikoid yang paling banyak digunakan. Ketika pemberian dalam dosis supra fisiologis, hidrokortison memiliki potensi menahan kecukupan sodium sehingga terapi penambahan mineralokortikoid tidak diperlukan pada pasien dengan insufisiensi adrenocortical primer.

Kortisol dalam dosis 100 mg intravena diberikan setiap 6 jam untuk 24 jam pertama. Respon untuk terapi biasanya cepat, dengan perbaikan terjadi dalam 12 jam atau kurang. Jika perbaikan terjadi dan pasien stabil, 50 mg setiap 6 jam diberikan pada hari kedua, dan pada kebanyakan pasien dosis dapat diturunkan bertahap hingga 10 mg pada penggunaan 3x sehari selama 4 – 5 hari (terapi maintenance).

1. Pada pasien yang sakit parah, terutama pada mereka dengan tambahan komplikasi utama (seperti sepsis), dosis kortisol yang lebih tinggi (100 mg intravena setiap 6-8 jam) dipertahankan hingga pasien stabil
2. Pada penyakit Addison primer, penggantian mineralocorticoid dalam bentuk fludrocortisones, ditambahkan ketika dosis kortisol total telah dikurangi menjadi 50-60 mg/d.
3. Pada insufisiensi adrenocortical sekunder dengan krisis akut, kebutuhan utama adalah penggantian glukokortikoid dan dibantu dengan pemberian cortisol. Jika kemungkinan cairan keluar berlebihan dan retensi sodium pada pasien tersebut perlu dipertimbangkan, dosis parenteral ekuivalen dari steroid buatan seperti prednisolone atau dexamethason dapat diberikan sebagai pengganti.
4. Kortison asetat intramuscular di kontraindikasikan pada acute adrenal failure dengan alasan: (1)absorpsi lambat; (2)membutuhkan menjadi kortisol pada hati; (3)level plasma yang adekuat pada kortisol tidak dapat diperoleh; dan (4)adanya tekanan yang tidak adekuat pada plasma ACTH, yang mengindikasikan ketidakcukupan aktivitas glukokortikoid.

Cairan Intravena

Glukosa dan salin intravena diberikan untuk mengkoreksi kekurangan volume, hipotensi, dan hipoglikemi. Kekurangan volume dapat memperparah Addison disease, dan hipotensi serta syok dapat tidak berespon pada vasopressor kecuali kalau glukokortikoid telah diberikan. Hiperkalemia dan asidosis biasanya dikoreksi dengan kortisol dan penggantian volume, tetapi sesekali pasien memerlukan terapi spesifik untuk kelainan-kelainan ini.

Terapi Maintenance

Pasien dengan Addison disease membutuhkan terapi glukokortikoid dan mineralocorticoid seumur hidup. Kortisol (hidrokortison) merupakan preparat glukokortikoid pulih pertama. Laju produksi basal kortisol sekitar 8-12 mg/m²/d. dosis maintenance hidrokortison biasanya 15-30 mg setiap hari pada dewasa. Dosis oral biasanya dibagi menjadi 10-20 mg saat bangun dipagi hari dan 5-10 mg kemudian siang hari. Kortisol dengan dosis 2 kali perhari memberikan respon kepuasan pada banyak pasien, tetapi, beberapa pasien mungkin hanya memerlukan dosis tunggal pagi hari, dan yang lainnya memerlukan dosis 3 kali perhari untuk perawatan dan level energy normal. insomnia adalah efek samping pemberian glukokortikoid dan biasanya dapat dicegah melalui pemberian dosis terakhir pada jam 4:00 – 5:00 pagi hari.

Fludrocortison (9 α fluorokortisol) digunakan untuk terapi mineralocorticoid; dosis biasa 0,05-0,2 mg/d melalui oral pada pagi hari. Karena waktu paruh obat ini, pembagian dosis tidak

diperlukan . sekitar 10% pasien Addison dapat di kelola dengan kortisol dan intake diet sodium yang adekuat dan tidak memerlukan fludrokortison.

Insufisiensi adrenokortikal sekunder ditangani dengan penjabaran dosis kortisol dibawah bentuk primer. Fludrokortison jarang dibutuhkan. Perbaikan fungsi normal axis adrenal-pituitari-hipotalamus mengikuti tekanan oleh glukokortikoid eksogen yang dapat menghabiskan waktu berminggu hingga bertahun-tahun. Regimen untuk terapi maintenance insufisiensi adrenal primer:

1. Hidrokortison, 15 - 20 mg pada pagi , dan 10 mg oral pada jam 4-5 sore.
2. Fludrokortison, 0,05 - 0,1 mg melalui oral pada pagi hari
3. Clinical follow up: berat badan, tekanan darah, dan elektrolit dengan berkurangnya gambaran klinis.
4. Edukasi pasien untuk kartu dan gelang identitas.
5. Peningkatan dosis hidrokortison selama "stress"

Respon Terapi

Tanda klinis umum, seperti nafsu makan yang baik dan perasaan sehat, menunjukkan kepada terapi pengganti yang adekuat. Sebaliknya, tanda cushing syndrome mengindikasikan terapi yang berlebihan. Secara umum diperkirakan bahwa dosis harian hidrokortison seharusnya 2 kali lipat selama periode minor stress, dan dosis perlu ditingkatkan sebanyak 200-300 mg/d selama periode mayor stress, seperti tindakan bedah. Pasien yang menerima dosis glukokortikoid yang banyak juga meningkatkan resiko untuk kehilangan massa tulang dan secara klinis yang signifikan menjadi osteoporosis. karena itu, dosis pengganti glukokortikoid diberikan pada jumlah terendah yang dibutuhkan untuk membuat pasien merasa kualitas hidup yang baik. Kebiasaan, pemberian pengganti glukokortikoid yang adekuat telah terbukti secara klinis, tapi tidak pengukuran biokimia, 2 faktor utama didorong oleh pemberian ulang kabar ini, pertama, adanya apresiasi yang lebih besar pada resiko potensial untuk terapi berlebih tau kurang. Bukti terbaru menunjukkan bahwa sub klinis cushing syndrome dikaitkan dengan adrenal yang berpengaruh pada control gula darah dan tekanan darah yang buruk pada pasien diabetic, menurunkan densitas tulang, dan meningkatkan level serum lipid. Tingkat sekresi kortisol oleh banyak incidentalomas mirip pada hala-hal yang di observasi pada pasien dengan adrenal insufisiensi yang menerima pengganti berlebih *mild kortisol*. sebagai tambahan, penelitian pada pasien yang menerima terapi pengganti glukokortikoid menunjukkan hubungan terbalik antara dosis dan densitas mineral tulang dan suatu hubungan positif antara dosis dan marker resorpsi tulang. Kedua, adanya laporan bahwa adanya variasi pertimbangan pada individu dengan level plasma dari penerimaan kortisol dengan pemberian hidrokortison atau kortison secara oral.

Pengukuran urin bebas kortisol tidak membuat index kepercayaan untuk pendekatan pengganti glukokortikoid. Hal yang sama, pengukuran ACTH pada pasien dengan insufisiensi adrenal kronik sering tidak disupresi kedalam jarak normal walau pengganti hidrokortison adekuat.

Terapi yang adekuat menghasilkan hilangnya weakness, malaise dan kelelahan. Anoreksia dan gejala gastrointestinal terselesaikan, dan berat badan kembali normal. hiperpigmentasi tanpa kecuali juga mengalami perbaikan tapi tidak hilang sepenuhnya. Pemberian kortisol yang tidak adekuat mengakibatkan symptom yang sama pada insufisiensi adrenal, dan pigmentasi berlebih akan bersisa.

Pengganti mineralokortikoid yang adekuat dapat ditekan oleh terapi pada tekanan darah dan bahan elektrolit. Dengan terapi adekuat, tekanan darah menjadi normal tanpa perubahan ortostatik, dan sodium dan potassium tetap pada normal. beberapa ahli endokrin mengamati plasma rennin activity (PRA) sebagai pengukur objektif pada pengganti fludrocortison. Level PRA meningkat biasanya < 5 ng/mL/h pada pasien dengan terapi adekuat. hipertensi dan hipokalemia terjadi jika dosis fludrokortison berlebih. Sebaliknya, terapi yang kurang akan menyebabkan kelelahan dan malaise, gejala ortostatik, dan peningkatan tekanan darah dengan hiperkalemia dan hiponatremia.

Pencegahan Krisis Adrenal

Perkembangan insufisiensi adrenal akut yang telah didiagnosa sebelumnya dan terapi pasien hampir sepenuhnya dapat dicegah pada mereka yang kooperatif. Unsur pentingnya adalah edukasi pasien dan peningkatan dosis glukokortikoid selama kesakitan.

Pasien harus diberitahukan mengenai perlunya terapi seumur hidup, kemungkinan timbulnya sakit akut dan kebutuhan untuk meningkatkan terapi dan bantuan medis selama sakit akut. Kartu identitas atau gelang harus dibawa atau digunakan sepanjang waktu.

Dosis kortisol harus ditingkatkan oleh pasien menjadi 60-80 mg/d dengan perubahan nyeri minor; dosis perawatan biasa diberikan kembali jika 24-48 jam terjadi perbaikan. Peningkatan mineralokortikoid tidak diperlukan.

Jika keluhan tidak berkurang atau memburuk, pasien harus melanjutkan dosis kortisol yang ditingkatkan dan menghubungi dokter.

Vomitus dapat mengakibatkan ketidakmampuan untuk absorpsi kortisol oral, dan diare pada pasien Addisonian memunculkan krisis karena kehilangan cairan dan elektrolit yang cepat. Pasien wajib paham bahwa jika gejala-gejala ini terjadi, mereka harus mencari bantuan medis segera sehingga terapi glukokortikoid parenteral dapat diberikan.

Kecukupan Steroid Untuk Pembedahan

Respon fisiologis normal pada stress bedah meliputi peningkatan sekresi kortisol. Peningkatan aktivitas glukokortikoid dapat menjadi pencetus utama untuk menggerakkan respon imunologi terhadap stress. Dengan demikian, pasien dengan insufisiensi adrenokortikal primer atau sekunder dijadwalkan untuk bedah elektif dimana dibutuhkan peningkatan kecukupan glukokortikoid. Masalah ini sering timbul pada pasien dengan supresi adrenal-pituitari yang berhubungan dengan terapi glukokortikoid eksogen. Prinsip manajemen insufisiensi adrenokortikal dengan tindakan:

1. Koreksi elektrolit, tekanan darah dan keringat jika perlu
2. Beri hidrokortison sodium fosfat atau sodium succinate 100 mg intramuscular saat dipanggil ke ruang operasi
3. Beri kembali 50 mg intramuscular atau intravena diruang pemulihan dan kemudian setiap 6 jam untuk 24 jam pertama
4. Jika perkembangan memuaskan, kurangi dosis menjadi 25 mg setiap 6 jam untuk 24 jam dan kemudian kurangi dosis untuk perawatan setelah 3-5 hari. Mulai lagi dosis fludrokortison sebelumnya ketika pasien telah minum obat oral.
5. Pertahankan atau tingkatkan dosis hidrokortison menjadi 200-400 mg/d jika demam, hipotensi, atau komplikasi lain terjadi.

PROGNOSA INSUFISIENSI ADRENAL

Sebelum terapi glukokortikoid dan mineralokortikoid ada, insufisiensi adrenokortikal primer tanpa kecuali akan fatal, dengan kematian biasanya terjadi dalam 2 tahun setelah onset. Mereka yang bertahan hidup sekarang tergantung pada dasar penyebab insufisiensi adrenal. Pada pasien dengan autoimun Addison disease, kelangsungan hidup mencapai normal populasi, dan pasien terbanyak tetap hidup normal. Secara umum, kematian dari insufisiensi adrenal sekarang terjadi hanya pada pasien dengan onset penyakit cepat sebelum didiagnosa tegak dan mendapat terapi standar.

Insufisiensi adrenal sekunder memiliki prognosis yang baik dengan terapi glukokortikoid. Insufisiensi adrenal akibat perdarahan adrenal bilateral tetap sering fatal, dengan paling banyak kasus didapat hanya saat autopsy.

DAFTAR PUSTAKA

- Bornstein SR. Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency. Review article. *The new journal england medicine*. 2009;360:2328-39.
- Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. Review article. Vol 34 page; 348 *The new journal england medicine*. 2003
- Fauci S, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL. Harrison's Principles of internal medicine Seventeenth Edition. On part 15 endocrinology and metabolism section 1 Disorder of adrenal cortex. McGraw – Hill companies copyright 2008. 336.
- Ganong WF. Medula dan korteks adrenal. Dalam: Ganong WF. Editor. Fisiologi kedokteran. Edisi 10. Jakarta: Penerbit buku kedokteran EGC, 1983;309-34
- Gardner DG, Shoback D. Greenspan's basic & clinical endocrinology. Eight edition. On Aron D, Findling J, Tyrrell B. Section 10. Glucocorticoid & adrenal androgens part. Primary adrenocortical insufficiency (Addison's disease). McGraw-Hill companies. 2007; 367-372.
- Greenspan FS and Gardner DG. basic and clinical endocrinology 7th edition. McGraw – Hill companies copyright 2001, San Francisco USA
- Liotta EA, Elston DM, Brough A, Travers R, Wells MJ, Callen JP. *et al*. Addison Disease. Medscape reference drug, disease & procedure. 2010. Available at <http://emedicine.medscape.com/article/1096911-overview#showall> last update 12 juli 2011
- Munver R, Volfson IA. Adrenal Insufficiency diagnosis and management. Adrenal Insufficiency and Addison Disease. National endocrine and Metabolic Disease. 2006