

MANIFESTASI DISFUNGSI BEBERAPA HORMON DARI SEORANG PENDERITA DENGAN RIWAYAT ADENOMA HIPOFISIS

Elizabeth Haryanti, Wira Gotera
Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/ RS Sanglah, Denpasar

ABSTRACT

A MULTIPLE ENDOCRINOLOGY DISORDERS FROM A PATIENT WITH HISTORY of ADENOMA PITUITARY

The sellar region is a site of various types of tumors. Pituitary adenomas are common neoplasms of the anterior pituitary gland. They arise from epithelial pituitary cells and account for 10-15% of all intracranial tumor. The remaining one-third of pituitary adenomas is endocrinologically silent, known as nonfunctioning pituitary adenomas, and cause symptoms or signs due to tumor growth. Incidence of pituitary adenomas is difficult to know with certainty because they are often asymptomatic; autopsy estimates range from 2.7 to 27%. There is not a predominance in either men or women. An increasing proportion of pituitary adenomas are recognized in the elderly, raising the question of their optimal diagnosis and management. However, the advent of the sophisticated imaging systems for the brain such as the CT and MRI scans have greatly contributed to the early detection of these tumors. This is our reported case the occurrence of many endocrinology disorders with a pituitary adenoma. A 79 year old male with a known pituitary macroadenoma, who presented with a chief complaint shortness of breath and took a double dose of costison a view days ago. The related symptom also decreased libido and progressive impotence, mild cold intolerance and decreased appetite. Physical exam was notable for a BP of 180/115, pulse of 120 (with significant orthostatic changes), pallor, bilateral gynecomastia He also complained of generalized fatigue and weakness. He had history at 1988 with CVA and got euthyrox for the hypotiroidism. In 1998 was hospitalized on Danderyds Hospital with diagnosed adenoma pituitary from the CT-Scan, and got trombyl 180 mg 2 x 1 tablet, triatec 4 x 5 mg, omeprazole 4 x 20 mg, duroferon 4 x 100 mg, and also nibido 4 ml every 4 month. On 2005 he developed a severe and sudden headache, disorientation, weakness and fever. The laboratory result were testosterone 15 mmol/L (10-30 mmol/L), prolaktin 17 µg/L (normal 3-13 µg/L), tyrotropin TSH (thyroid stimulating hormone) 0,15 mE/L (normal 0.4-3.5 mE/L), S-IGF-I 57 µ/L (normal 85-220 µ/L) TSH 0,075 mE/L (normal 0.4-3.3 mE/L), FT₄ 9 pmol/L (normal 8-16 pmol/L), kortisol 98 nmol/L (normal, 08.00 am; 200-700 nmol/L, 10.00 pm; 50-200 nmol/L), the echocardiografi was EF(ejection fraction) 35-40%, angiografi with striktur on proximal LAD. For the second CT-scan was founded the increasing size of the adenoma pituitary 3 x 4 centimeter. Because of the presence and the past history also supporting with another laboratory and rontgen examination. The diagnosis of a clinically nonfunctioning pituitary adenoma with hypogonadism tipe was made, but now with conditions acute heart failure, pleural effusion and bronchopneumonia. Nonfunctional pituitary adenomas, also called null-cell adenomas, are the most common macroadenomas (> 1 cm). Nonfunctional adenomas usually present with local mass effects (e.g., optic chiasm compression), neurologic symptoms (cranial nerve III, IV and VI palsies) and pituitary hormone deficiencies (e.g., hypogonadism). Headache, nausea, vomiting, ophthalmoplegia and reduced level of consciousness, can occur in patients with large pituitary adenomas who suddenly deteriorate clinically. Pituitary apoplexy, a life-threatening sudden hemorrhage or infarction of a pituitary adenoma characterized by severe. The majority of patients with pituitary

adenomas present with signs and symptoms reflecting excess hormone production. This case illustrates one of the many type from pituitary adenoma and also the another conditions that can addition severity of the disease. The professional clinical examination should be done for decreasing the mortality

Keywords: pituitary adenomas, clinical findings

PENDAHULUAN

Adenoma hipofisis adalah pertumbuhan yang abnormal atau tumor pada kelenjar hipofisis. Kelenjar hipofisis merupakan bagian basal dari diensefalon di bawah hipotalamus dan terletak pada sela tursika tulang baji pada dasar tulang tengkorak. Disebut sebagai *master gland*, yang berperan mengatur hormon pertumbuhan dan beberapa hormon penting lainnya. Kebanyakan adenoma hipofisis bersifat *benign* dan tidak menyebar ke organ lain. Adenoma hipofisis dapat menyebabkan gangguan dan ketidak seimbangan dari metabolisme sebuah hormon.¹⁻³

Prevalensi antara wanita dan pria tidak berbeda, akan tetapi sebagian besar tumor hipofisis ditemukan pada orang dewasa, namun sekitar 10 % dapat ditemukan pada usia anak maupun remaja. Sementara itu kepustakaan lain menuliskan bahwa tumor hipofisis dapat ditemukan pada semua umur, namun insidennya meningkat dengan semakin meningkatnya usia, dan puncaknya antara dekade ketiga dan kelima. Dengan teknik yang spesifik didapatkan prevalensi mikroadenoma sekitar 20%, setidaknya 1/3 dari tumor tersebut secara klinis penting karena menghasilkan satu atau lebih hormon hipofisis anterior; makroadenoma ditemukan pada 1/555 penduduk berusia diatas dekade keempat. Penyakit adenoma hipofisis ini bukan tergolong penyakit herediter, kecuali pada beberapa kasus jarang dengan *adenomatosis multiple endokrin, autosomal dominant trait*, dan penyakit tumor pada organ kelenjar lainnya, kondisi ini akan meningkatkan prevalensi terjadinya adenoma hipofisis.⁴⁻⁶

Gangguan pada hipofisis dapat memiliki gambaran klinis yang bervariasi. Tergantung dari jenis,

besar, dan progresifitas tumor. Adenoma hipofisis seringkali menunjukkan gangguan yang disebabkan oleh hipofungsi atau hiperfungsi dari hormon yang dihasilkan oleh hipofisis anterior sebagai regulator diantaranya; *adrenocorticotropic hormone, growth hormone, luteinizing hormone, prolactin, follicle-stimulating hormone, thyroid-stimulating hormone, antidiuretic hormone, melanocyte-stimulating hormone, oxytocin*.

Diagnosa pada adenoma hipofisis seringkali terlambat karena kurangnya kewaspadaan, serta gejala dan tanda klinis yang minimal. Dalam dua dekade terakhir, terjadi peningkatan insiden yang disebabkan kemajuan pada sarana diagnosis, seperti *computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI)*, dan berbagai macam teknik *radioimmunoassay* baru untuk pemeriksaan hormon. Korelasi antara temuan klinis, anatomis dan hormonal, *review* gambaran radiologi (terutama MRI) sangatlah akurat digunakan dalam membuat diagnosis adenoma hipofisis.

Berikut ini dilaporkan sebuah kasus dengan manifestasi disfungsi beberapa hormon dari seorang penderita dengan riwayat adenoma hipofisis.

KASUS

Seorang laki-laki usia 79 tahun kebangsaan Swedia, datang ke rumah sakit swasta dengan keluhan utama sesak nafas. Sesak nafas dirasakan sejak pukul empat pagi dan semakin bertambah berat hingga merasa tidak mampu bernafas dan membuat penderita bangun pada dini hari. Sesak nafas timbul tiba-tiba dirasakan saat bangun pagi, hingga seluruh tubuh berkeringat dan tidak dapat melakukan aktifitas sehari-hari. Sesak nafas terasa penuh pada dadanya, baik dengan posisi duduk

ataupun tidur dan tidak berkurang dengan istirahat. Sebelumnya sekitar lima hingga enam hari yang lalu penderita meminum obat kortison dengan dosis dua kali lipat. Panas badan tidak dikeluarkan, namun penderita mempunyai riwayat penyakit dahulu yang cukup kompleks.

Riwayat sakit sebelumnya, penderita pernah lumpuh pada anggota tubuh sebelah kanan oleh karena gangguan pembuluh darah otak pada tahun 1988 disertai dengan gejala karena defisiensi kelenjar tiroid, dan pada saat itu diberikan obat dengan nama tiroxin. Kemudian pada tahun 1998 penderita dirawat di rumah sakit *Danderyds* dengan *adenoma pituitary*. Dari hasil CT-scan yang dilakukan saat itu, didapati tumor dengan ukuran 1,7 cm. Tumor tersebut tidak diangkat dan hanya diberikan obat-obatan saja, seperti; *trombyl* 180 mg 2 x 1 tablet, *euthyrox* 4 x 75 mg, *triatec* 4 x 5 mg, *omeprazole* 4 x 20 mg, *duroferon* 4 x 100 mg, injeksi *nibido* 4 ml setiap 3 bulan.

Kemudian beberapa tahun setelah itu penderita pindah ke Bali dengan istri. Pada tanggal 22 Juli 2005 penderita kembali ke Swedia. Saat di penerbangan penderita tiba-tiba disorientasi dan lemah badan disertai dengan panas 40° C, panas badan dirasakan tiba-tiba dan tanpa didahului oleh sumber infeksi. Setibanya penderita di Swedia, segera dilakukan pemeriksaan. Hasil laboratorium saat itu, leukosit 7,4 K/uL (normal: 3,5-8,8 K/uL), erythrosit 3,9 K/uL (normal: 4,2-5,7 K/uL), hemoglobin 12,2 gr/dL (normal: 13,4-17,0 gr/dl), *EVF* 0,38 (normal 0,39-0,50), *MCV* 99 fL (normal 82-98 fL), *MCH* 32 pg (27-33 pg), *MCHC* 321 g/L (normal 317-357 g/L), trombosit 182 x 10⁹/L (normal (145-348) x 10⁹/L), natrium 143 (normal 137-145), K 3,9 (normal 3,6-4,6), calcium 2,28 (normal 2,15-2,50), *ROU* 1,1 (normal 0,75-1,4), albumin 41 g/L (normal 34-45 g/L), *SC* 72 Mmol/L (normal <100 Mmol/L), *ALAT* 0,41 Mkat/L (normal <1,20 Mkat/L), *alp* 0,7 Mkat/L (normal <1,9 Mkat/L), testosteron 15 mmol/L (10-30 mmol/L), prolaktin 17 µg/L (normal 3-13 µg/L), *tyrotrohopin* TSH

(*thyroid stimulating hormone*) 0,15 mE/L (normal 0,4-3,5 mE/L), T₄ (fritt) 10 pmol/L (normal 8-16 pmol/L), T₃ (fritt) 3,8 pmol/L (normal 4,0-6,5 pmol/L), glukosa 4,7 mmol/L (normal 4,0-6,0 mmol/L), HBA1c 4,1% (normal <5,2%). Selain itu dilakukan pemeriksaan laboratorium yang lain, seperti; kultur urine, pemeriksaan cairan cerebrospinal, hapusan (swab) nasofaring, dan kultur darah dengan hasil semuanya normal, tidak ada suatu sebab sumber infeksi. Dari gambaran foto thorak, kesan odem paru dengan riwayat mitral insufisiensi. Pemeriksaan *echocardiografi* dengan *EF (ejection fraction)* 35-40%, dan dari angiografi didapati striktur di LAD proximal. Hasil CT-scan ulang didapati tumor adenoma hipofisis membesar dengan ukuran 3 x 4 centimeter. Saat itu penderita mendapatkan terapi antibiotik *claforan*, *tienam*, *abbolicin*, dan *garamycin*. Pada penderita dilakukan PTCA dan diberikan obat golongan *ACE-inhibitor* dan golongan *β-blocker*. Berdasarkan dari anamnesa, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, penderita didiagnosa sebagai *macroadenoma hipofisis* dengan kecurigaan insufisiensi dari hipofisis dan substitusi dengan kortison. Kemudian penderita dirujuk ke rumah sakit milik Universitas Karalinska

Pada 14 Agustus 2006 penderita kontrol, dengan hasil laboratorium leukosit 8,8 K/uL (normal: 3,5-8,8 K/uL), erythrosit 5,2 K/uL (normal: 4,2-5,7 K/uL), hemoglobin 11,7 gr/dL (normal: 13,4-17,0 gr/dL), *EVF* 0,38 (normal 0,39-0,50), *MCV* 74 fL (normal 82-98 fL), *MCH* 22 pg (27-33 pg), *MCHC* 303 g/L (normal 317-357 g/L), trombosit 249 x 10⁹/L (normal (145-348) x 10⁹/L), S-IGF-I 57 µ/L (normal 85-220 µ/L), Na 145 mmol/L (normal 135-145 mmol/L), K 3,7 mmol/L (normal 3,5-5,5 mmol/L), *SC* 98 mmol/L, *BS* 6,0 mmol/L (normal 4-6 mmol/L), *ALP* 0,8 Mkat/L (normal < 1,9 Mkat/L), *GT* 0,43 Mkat/L (normal < 2,0 Mkat/L), trigliserida 0,96 mmol/L (normal 0,45-2,6 mmol/L), kolesterol 4,9 mmol/L (normal 3,9-7,8 mmol/L), *HDL* (High Density Lipid) 0,9 mmol/L (normal 0,8-2,1 mmol/

L), LDL (Low Density Lipid) 3,6 mmol/L (normal 2,0-5,3 mmol/L), LDL/HDL 4,0 mmol/L (normal 0,4-6,6 mmol/L), TSH 0,075 mE/L (normal 0,4-3,3 mE/L), F.T₄ 9 pmol/L (normal 8-16 pmol/L), kortisol 98 nmol/L (normal, pk 08.00; 200-700 nmol/L, pk 22.00; 50-200 nmol/L), prolaktin 18 µg/L, A₁c 5,7 % (normal < 5,7%).

Pada 28 Agustus 2006, hasil laboratorium LD 3,7 mikobat/L (normal <4,3 mikobat/L), Järn 4 mikomol/L (normal 9-34 mikomol/L), Järn-mattnad 0,06 mikomol/L (normal 0,15-0,60 mikomol/L), transferrin 3,13 g/L (normal 1,90-3,30 g/L), ferritin 6 µg/L (normal 20-300 µg/L), kobalamin 233 pmol/L (normal 120-700 pmol/L), asam folat 12 nmol/L (normal >6,8 nmol/L), testosteron 16 nmol/L (normal 6-29 nmol/L).

Sekitar bulan November penderita kembali ke Denpasar.

Pemeriksaan fisik yang kami dapat saat sekarang, penderita tampak sangat lemah dan sesak, dengan kesadaran compos mentis, suhu 37°C, tekanan darah 180/115 mmHg, frekuensi 120 kali/menit kuat teratur, respirasi 40 kali/menit.

Mata tidak tampak anemis, tidak ada ikterus. JVP: PR + 0 cm H₂O, tidak didapati pembesaran kelenjar. Bibir tampak kering. Inspeksi thorak simetris, akan tetapi terlihat adanya retraksi otot dada. Batas-batas jantung melebar, batas jantung kanan mid clavicula dextra setinggi intercostals space 6-7, batas jantung kiri 2 jari lateral dari midclavicula sinistra setinggi intercostals space 6-7, bunyi jantung pertama dan kedua tunggal, teratur dan tidak ada suara tambahan. Pada pemeriksaan paru, suara nafas dasar bronchovesikuler, didapati suara nafas tambahan ronki basah kasar pada daerah parakardial kanan dan kiri. Pemeriksaan abdomen tidak ditemukan distensi abdomen, kolateral, asites dan *caput meduse*. Bising usus normal. Hati dan limpa tidak membesar, *traube space* timpani. Tidak dijumpai adanya *defence muscular* dan nyeri tekan epigastrial. Extremitas teraba hangat, tidak dijumpai odem.

Pemeriksaan penunjang laboratorium darah lengkap menunjukkan leukosit 9,8 K/uL (normal: 4,5-

11 K/uL), haemoglobin 16,9 gr/dl (normal: 13,5-18,0 gr/dL), hematokrit 55 % (normal: 40-54 %), MCV 90 fL (normal: 80-94 fl), MCH 28 pg (normal: 27-32 pg), trombosit 214 K/uL (normal: 150-440 K/uL), LED (laju endap darah) 3, limfosit 11%, midcel: 6,1%, neutrofil 83%. BUN 13,9 gr/dl, creatinin 1,3 gr/dl, kalium 4,3, natrium 138, Cl 98, gula darah acak 117 gr/dL analisa gas darah didapatkan, pH 7,42, pCO₂ 40 mmHg, pO₂ 84 mmHg, HCT >52%, HCO₃ 26,6 mmol/l, BE 2,4 mmol/l, sat O₂ 97%, TCO₂ 27,9 mmol/l.

Dari hasil rekaman elektrokardiografi didapatkan AF (atrial fibrilasi) respon ventrikel cepat 118 kali/menit, iskemi lateral. Foto *rontgen thorax* dengan gambaran *HHD* (*hipertensi heart disease*) dengan kardiomegali dan elongasi aorta, adanya corak bronchopneumonia pada parakardial kanan dan kiri.

Dari data saat ini dan didukung oleh riwayat penyakit dahulu disimpulkan penderita dengan *multi endocrinology disorders* dengan riwayat tumor hipofisis, *acute heart failure* dengan efusi pleura, dan bronkopneumonia. Untuk mengatasi rendahnya kadar kortisol diberikan terapi hidrocortison 2 x 20 mg, ceftriaxon 1 x 2 gr untuk bronkopneumonia. Untuk *acute heart failure* dengan AF respon cepat 118 x/menit dan adanya tanda-tanda *congestive heart failure* diberikan ISDN 2 mg/jam, diuretik (lasic) 3 x 2 ampul, triatec 2 x 5 mg, lanoxin 1 x 0,5 mg.

Pada hari ketiga perawatan, dilakukan pemeriksaan laboratorium dengan hasil FT₄ 0,88 ngr/dL (normal 0,71-1,85 ngr/dL), TSH_s 0,181 (normal 0,47-4,64 µiu/mL), T₃ total 0,17 ng/mL, T₄ 4,69 mg/dL (normal 4,5-12 mg/dL), natrium 136 mmol/l, kalium 4,1 mmol/l, klorida 96 mmol/l, kalsium 8,6 mmol/l.

Pada hari keenam perawatan, didapatkan sputum kultur dengan kuman *Stafilokokkus Saprophyticus*, resisten terhadap semua antibiotik kemudian perawatan dilanjutkan dan keadaan membaik.

Pada minggu ke-3 perawatan hasil laboratorium kortisol 14,2 mg/dL (normal 5-25 mg/dL, malam hari 4-6 mg/dL) dan penderita diijinkan untuk rawat jalan.

PEMBAHASAN

Tumor Hipofisis merupakan 10-15% dari seluruh tumor intracranial; tiga perempat tumor hipofisis mensekresi hormon hipofisis dalam jumlah yang abnormal. Adanya manifestasi sindrom baik hipersekresi ataupun hiposekresi kelenjar hipofisis pada orang dewasa, sering disebabkan oleh adenoma hipofisis. Dari beberapa penelitian menemukan adenoma hipofisis pada 10-25 % kasus otopsi *unselected* dan pada 10% orang normal yang menjalani pemeriksaan MRI. Dengan kata lain banyak pasien dengan adenoma hipofisis seringkali tidak terdiagnosa.^{7,8}

Prolaktinoma adalah tipe yang paling sering dijumpai, mencapai kira-kira 60% dari tumor primer hipofisis, hipersekresi *growth hormone* terjadi kurang lebih 20% dan kelebihan ACTH adalah 10%. Hipersekresi TSH, gonadotropin, atau subunit alfa, jarang dijumpai.^{6,8}

Gejala klinis awal dari efek endokrin dengan sekresi kelenjar hipofisis berlebihan, terutama pada prolaktin yang berlebihan menyebabkan hipogonadisme sekunder, dapat mengarahkan pada diagnosa awal dari adanya adenoma hipofisis sebelum timbul manifestasi yang lebih lambat seperti pembesaran sellar, panhipopituitarisme, dan suprasellar dengan gangguan penglihatan. Manifestasi klinis lain bisa dijumpai ialah nyeri kepala, pusing, dapat juga disorientasi tempat, gangguan penglihatan, bila tumor mendesak ciasma optikum, dan gangguan nervus lainnya, tergantung besar tumor, mikroadenoma bila tumor dengan diameter kurang dari 1 cm, dan makroadenoma bila diameter lebih dari 1 cm.⁸⁻¹²

Diagnosa adenoma hipofisis dibuat berdasarkan: gejala klinis dari gangguan hormon, adanya riwayat penyakit dahulu yang jelas, pemeriksaan fisik yang menunjang, pemeriksaan laboratorium yang menunjukkan disfungsi dari hormon yang terganggu, adanya pemeriksaan penunjang yang akurat seperti CT-Scan, MRI-Scan.^{4,5,7,8}

Pada penderita (kasus) tersebut di atas, ditemukan secara klinis pada riwayat penyakit dahulu yaitu sakit kepala, pernah mengalami disorientasi tempat dan perubahan kesadaran, mudah lelah, lemah seakan kehilangan tenaga, kemampuan seksual menurun, berat badan yang semakin naik, dan terkadang dikeluhkan keluarnya cairan putih dari buah dada.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan penderita dengan index massa tubuh lebih dari 30%, pembesaran buah dada. Dari hasil laboratorium didapatkan gangguan atau abnormalitas dari beberapa metabolisme hormon, terutama metabolisme dari hormon-hormon yang diproduksi oleh hipofisis anterior seperti; S-IGF-1 yang rendah, kadar kortisol yang rendah, meningkatnya kadar prolaktin, menurunnya kadar TSH_s. Dan pada penderita ini juga didapati adanya penyakit jantung dan pembuluh darah.

Pada hasil CT-Scan ditemukan tumor hipofisis dengan ukuran 1,7 cm yang kemudian berkembang dengan ukuran 3 x 4 cm. Pada penderita ini tidak dilakukan MRI-Scan karena pada CT-Scan telah dapat ditegakkan diagnosanya.

Diagnosa banding yang mungkin ialah kelainan hipofisis oleh karena terapi obat-obat yang mempengaruhi kerja hormon seperti seseorang yang sedang mendapatkan terapi *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) pada penderita tumor prostate akan mengalami hipogonadism hipogonadotropik yang *reversible*. Pemberian kortikosteroid atau megestrol akan mengakibatkan suatu keadaan yang disebut penekanan ACTH endogenous yang *reversible*. Pemberian cytomel (*triiodothyronine*) dan juga *bexarotene* akan menekan sekresi TSH. Keadaan kehamilan akan menampilkan gejala hiperprolaktinemia. Kelainan hipofisis dan hipotalamus oleh karena tumor di daerah diafragma dari sella tursika, tumor pada planum sphenoidale dan tuberkulum sella, contohnya meningiomas dan tumor lainnya. Lesi pada daerah hipotalamus menyebabkan hipersekresi dari prolaktin, maupun terjadinya tekanan

intrakranial yang meningkat dapat menjadi diagnosa banding dari adenoma hipofisis.⁶⁻⁸

Disfungsi hormon harus benar-benar dianalisa secara cermat dan tepat, terutama melalui anamnesa yang benar, teratur dan terarah. Karena gejala awal maupun gejala lanjut dari adenoma hipofisis jarang dan kabur untuk didiagnosa secara dini, apalagi jika dibandingkan dengan disfungsi hormon oleh karena sebab lain. Dan terutama adenoma hipofisis ditegakkan dengan pemeriksaan CT-Scan atau MRI-Scan.¹²

Table 1. Hipofisis dan beberapa target hormon¹²

Hormon hipofisis	Target hormon	Mekanisme umpan balik kerja hormon
Growth hormone (GH)	Hati, tulang, jaringan lemak, jaringan lainnya	IGF-1
Luteinizing hormone (LH)	Gonad	Testosterone (laki-laki) Estradiol (wanita)
Follikel stimulating hormone (FSH)	Gonad	Testosterone (laki-laki) Estradiol (wanita)
Thyrotropin (TSH)	Thyroid	T ₄ , T ₃
Kortikotropin (ACTH)	Adrenal	Kortisol
Prolaktin	Payudara	Tidak diketahui

Hipogonadism hipogonadotropik yang *reversible* nampak dengan gejala malnutrisi, terlihat sakit parah, dan *anorexia nervosa*. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan defisiensi dari *growth hormone*, 15 % menunjukkan insufisiensi fungsi adrenal dan kadar tiroid yang normal. Kelainan ini akan kembali normal sesuai

penghentian terapi *gonadotropin releasing hormone* pada penderita tumor prostate atau seseorang yang menggunakan *methadone* dosis tinggi.

Penekanan pada sekresi TSH dan T₄ akibat pemberian triiodothyronine maupun beaxarotene pada limfoma T-cell kulit memberikan gambaran sakit yang parah dengan kondisi *hiperthiroxinemia* yang reversible dan hipotiroidism sentral sementara. Sedangkan pada pemberian kortikosteroid jangka panjang akan menekan ACTH endogenous dan menekan sekresi kortisol. Prinsipnya semua kelainan tersebut akan normal kembali apabila pemberian terapi dihentikan.^{5,7,12}

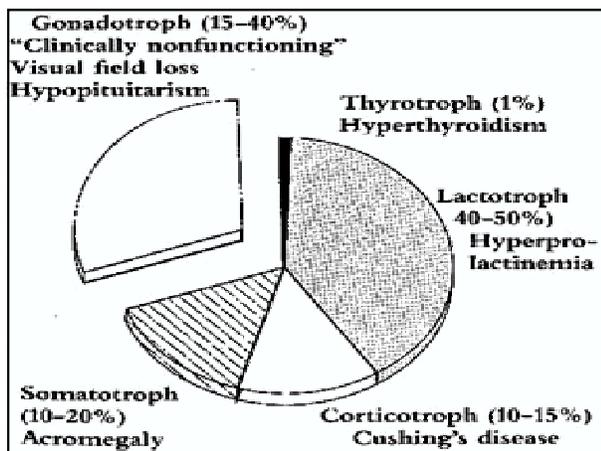
Pada kasus ini riwayat pemberian obat-obatan sebelum terdiagnosa sebagai adenoma dari hipofisis, tidak didapati. Gejala disfungsi hormon bukan hanya salah satu jenis hormon akan tetapi mencakup juga beberapa hormon lain yang berkaitan dengan beberapa hormon yang diproduksi sebagai hormon regulator pada hipofisis anterior, tapi juga ditemukan disfungsi beberapa hormon, dan didukung dengan pemeriksaan penunjang CT-Scan.

Glioma optik, glioma hipotalamik, germinoma, tumor dermoid, karsinoma nasofaring jarang dipakai sebagai diagnosa banding, jadi tidak dipertimbangkan. Pada kordomas, menampakan destruksi yang luas dari tulang klifal. Pada penderita dengan mukosel di daerah sinus sphenoid dapat merangsang terjadinya adenoma hipofisis.^{6,13}

Pada penelitian yang dilakukan di Swedia pada tahun 1958-1979, ditemukan insiden adenoma hipofisis dengan perbandingan 7,13 persatu juta penduduk, diagnosa meningkat pada usia di atas dekade kelima, prevalensi antara wanita dan pria tidak berbeda. Insiden spesifik terutama mencuat pada usia antara 60-70 tahun.¹⁴

Sekitar 15-40% gejala pada penderita dengan adenoma hipofisis terdeteksi sebagai suatu *adenoma nonfunctioning*, dengan menggambarkan tanda dan gejala dari produksi hormon yang terganggu. Kira-kira

25-30% penderita dengan adenoma hipofisis tidak menunjukkan gambaran klasik dari sindrom hipersekresi hormon seperti hiperprolaktinemia, akromegali atau penyakit sindrom cushing dan hanya memperlihatkan gejala seperti sakit kepala, gangguan penglihatan, penurunan libido, impoten. Keluhan lain yang bisa dijumpai ialah kelelahan, nafsu makan menurun, adanya rasa demam yang tidak jelas sumbernya, pemberasan buah dada, mengecilnya ukuran testis. Adanya pembesaran dari buah dada karena terjadi hiperprolaktinemia dimana mempunyai persentasi sama dengan nonfungsional adenoma hipofisis.¹⁵



Gambar 1. Jenis adenoma hipofisis¹⁵

Pada kasus ini penderita laki-laki dengan usia 76 tahun dengan gejala klinis dari riwayat penyakit terdahulu; adanya disfungsi dari kerja hormon tiroid, kemudian sesuai perkembangan besar tumor mengakibatkan penderita mengalami disorientasi oleh karena efek massa tumor yang mendesak pembuluh darah dan kiasma optikum. Dari hasil laboratorium pada tanggal 22 Juli 2005, saat penderita mengalami kekambuhan akibat pembesaran dari adenoma hipofisis tersebut; *tyrotrophin* TSH 0,15 mE/L (normal 0,4-3,5 mE/L), T₄ (fritt) 10 pmol/L (normal 8-16 pmol/L), T₃ (fritt) 3,8 pmol/L (normal 4,0-6,5 pmol/L), prolaktin 17 µg/L, dari hasil laboratorium menunjukkan adanya

hypothyroid dan hiperprolaktinemia, dimana nilai normal untuk sekresi kelenjar prolaktin 3-13 µg/L.

Kelenjar hipofisis berfungsi sebagai regulator dari pelepasan hormon hormon yang dihasilkan oleh hipofisis anterior maupun posterior. Dalam kesempatan ini akan dibahas hal yang berkaitan dengan disfungsi hormon dari penderita pada kasus kami. Pada kasus ini, kami temukan kadar THS, T₃ dan T₄ yang rendah. Produksi dari TSH dapat kita lihat dengan pemeriksaan IRMA (*immunoradiometric assay*). Pada umumnya kadar TSH yang sedikit menurun masih dikatakan normal dalam mencukupi kebutuhan dari fungsi tiroid. Akan tetapi pada gejala hipotiroid yang dini akan didapati peningkatan kadar TSH, walaupun kadar T₃ dan T₄ masih dalam batas normal. Peningkatan kadar TSH ini merupakan efek dari gangguan sirkulasi pada kelenjar tiroid yang menjadi indikasi pertama dari gangguan fungsi kelenjar tiroid primer. Bila didapati kegagalan dari kompensasi peningkatan kadar TSH dalam kondisi kadar hormon tiroid dalam sirkulasi (T₃ dan T₄) rendah, itu menunjukkan disfungsi dari adenohipofisis.^{5,12,16,17}

Hormon tiroid mempertahankan konsentrasi T₃ dan T₄ dalam plasma tetap konstan. Sebagai hormon pengatur adalah TSH (pada adenohipofisis) dan pelepasan diatur oleh TRH atau tiroliberan (pada hipotalamus). Somatostatin hipotalamus menghambat pelepasan TSH. Efek TRH dimodifikasi oleh T₃, apabila terjadi peningkatan konsentrasi hormon tiroid, akan mengurangi respon adenohipofisis terhadap TRH (mengurangi reseptor TRH) sehingga pelepasan TSH menurun dan sebagai akibatnya, kadar T₃ dan T₄ menurun. Selain melalui mekanisme umpan balik, kadar TRH juga dipengaruhi melalui mekanisme neurohipofisis. Meningkatnya sekresi dari hormon prolaktin disebabkan adanya hipotiroidism dari hormon tiroid. Sekresi hormon prolaktin dihambat oleh mekanisme dari hipotalamus (prolaktostatin sejenis dengan dopamin), dan dirangsang oleh TRH. Apakah terdapat hormon pelepas prolaktin, masih diragukan.

Dengan adanya peningkatan TRH dalam darah akan merangsang pelepasan prolaktin. Sekresi prolaktin yang berlebihan juga dapat disebabkan oleh tumor primer penghasil prolaktin yaitu prolaktinoma yang bisa didapat pada kasus dengan adenoma hipofisis akan tetapi pada kasus ini, tidak ditemukan peningkatan sekresi kelenjar prolaktin yang signifikan dengan suatu prolaktinoma.¹⁸

Pada kasus ini memang didapatkan kadar testosterone yang normal (testosteron 15 mmol/L, normal; 10-30 mmol/L), ini disebabkan penderita telah mendapatkan terapi injeksi *nibido* 4 ml setiap 3 bulan, dan diperkirakan sebelumnya penderita mengalami kondisi dengan kemampuan regulasi LH dan FSH yang rendah, yang menyebabkan rendahnya kadar testosterone. Keadaan ini disebut sebagai hipogonadism.

Pelepasan testosterone diatur oleh LH dan FSH dari lobus anterior kelenjar hipofisis, dan diatur oleh GnRH, yang dilepas tiba-tiba setiap 2-4 jam. LH merangsang pelepasan testosterone dari sel *leydig* testis, sedangkan FSH merangsang pembentukan protein pengikat androgen pada sel *sertoli* tubulus seminiferus. Testosterone menghambat sekresi LH oleh umpan balik inhibin yang telah difungsikan untuk penghambatan pelepasan FSH pada pria. Sekresi testosterone yang cukup penting sekali untuk perkembangan libido, fertilitas dan potensi pada pria.¹⁸⁻²⁰

Pada adenoma hipofisis kondisi hipogonadism terdeteksi hingga 96% dengan ukuran tumor > 1 cm (makroadenoma hipofisis), baik disertai dengan kadar serum gonadotropin normal maupun menurun. Kondisi hipogonadism dipengaruhi banyak faktor, dalam kaitannya dengan kegagalan dari sekresi LH dan FSH oleh fungsi normal gonadotropin karena efek massa tumor, dan juga oleh kondisi hiperprolaktinemia. Tumor tersebut mengeluarkan subunit monomer dari bioinaktif gonadotropin sebagai pengganti dari heterodimers bioaktif yang dapat mengurangi stimulasi dari hormon tersebut. Pada dasarnya penderita dengan nonfungsional adenoma hipofisis juga memerlukan steroid yang

dihasilkan dari hormon gonadotropin sebagai penggantinya.¹⁵

Pada penderita ini didapatkan kadar kortisol 98 nmol/L. Dari klinis tidak mendukung adanya kegawat daruratan akibat defisiensi yang serupa pada lesi primer kelenjar adrenal, justru yang menonjol adalah kelemahan, letargi, mudah lelah, anoreksia, mual dan muntah, yang mencerminkan gejala defisiensi adrenal sekunder.

Selain dari pada itu dijumpai juga kelainan endokrin yang lain. Seharusnya pada penderita ini akan terjadi penurunan sekresi ACTH dan β -LPH akan tetapi tidak dikerjakan mengingat riwayat pengobatan dengan kortisol.

Hasil pemeriksaan serum IGF-I 57 μ /L, menunjukkan adanya defisiensi sekresi dari *growth hormone*. Pemeriksaan serum IGF-1 sering dipakai walaupun terkadang tidak tepat apabila digunakan sebagai interpretasi pada sekresi *growth hormone*. Pemeriksaan ini perlu ditunjang dengan pemeriksaan konsentrasi *growth hormone*, status nutrisi dan juga konsentrasi IGF-binding protein. Salah satu contohnya adalah pada penderita nervosa akan didapatkan kadar *growth hormone* yang tinggi dan IGF-I yang rendah. Pada individu dengan obesitas akan didapatkan kadar *growth hormone* yang rendah dan kadar IGF-I yang tidak konsisten, dan berlawanan dengan berat badan. Dilain pihak seseorang dengan obesitas dikarenakan adanya peningkatan dari jaringan lemak.

Berdasarkan informasi oleh *The Neuroendocrine Clinical Centre And Pituitary Tumor Centre*, dari hasil analisa data atas penderita yang dirujuk dengan penyakit adenoma hipofisis, didapatkan sebanyak 1300 penderita merupakan kasus berulang atau kambuh. Penderita yang didapatkan relaps biasanya datang dengan keluhan yang bersifat semi *emergency* seperti gangguan penglihatan, kehilangan ingatan, hilangnya fungsi dari kelenjar hipofisis, akan terlihat dari defisiensi dari hormon tiroid, ACTH, LH dan FSH maupun GH. Dan akan mencerminkan gejala atas defisiensi tersebut.²¹

Jenis, besar dan fungsi dari tumor sangat menentukan dalam mempertimbangkan penatalaksanaan dari adenoma hipofisis. Evaluasi terpenting adalah dalam membedakan apakah tumor ini bersifat hiposekresi atau yang hipersekresi, karena akan berpengaruh pada pemberian terapi pengganti hormon dan keputusan untuk perlunya sebuah tindakan operasi atau radiasi. Pada beberapa penderita pemberian terapi yang intensif terkadang tidak dilakukan karena akan membuat lesi yang luas pada tumor bila hendak dilakukan reseksi oleh karenanya dipertimbangkan pengobatan terhadap defisiensi hormon dengan tetap melakukan control terhadap tanda, gejala, pemeriksaan darah, dan pemantauan foto roentgen serial.^{7,10,12,22}

Terapi yang terbaik pada kasus dengan *non-functional* tumor dimana terjadi defisiensi dari hormon anterior hipofisis adalah reseksi tumor secara transsphenoidal. Akan tetapi post resection harus berikan terapi pengganti hormon; pada hipogonadism dapat diberikan dopamine antagonist. Pemberian terapi hormon dimulai pada sebelum, saat dan sesudah dilakukan operasi pengangkatan tumor tersebut.²³

Pada penderita ini telah dilakukan pemberian terapi sebelum, saat dan sesudah dilakukan pengangkatan tumor akan tetapi tidak dapat dihindari komplikasi lain selain factor primer yang dapat menjadi predisposisi untuk menimbulkan kesulitan yang lain, seperti infeksi paru yang dapat mencetus kekambuhan dari penyakit jantungnya disamping juga didapati efek terapi dan defisiensi tumor yang saling berkaitan. Walaupun demikian pemantauan pada penderita tetap harus dilakukan mengingat kasus relaps yang dapat mempermudah terjadinya hiposekresi dari hipofisis.

RINGKASAN

Telah dilaporkan seorang penderita laki-laki, umur 78 tahun, kebangsaan Swedia yang datang dengan keluhan sesak nafas dengan riwayat adenoma hipofisis dan riwayat pemasangan PTCA. Diagnosis sudah

ditegakkan dengan anamnesa riwayat penyakit dahulu yang cermat dengan menelusuri perjalanan penyakitnya dan pemeriksaan fisik serta ditunjang dengan hasil laboratorium sejak penderita jatuh sakit hingga sekarang. Berdasarkan hal tersebut penderita sangat dimungkinkan memiliki riwayat adenoma hipofisis dengan tipe non-functional dimana didapati adanya defisiensi beberapa hormon terutama pada kasus ini hormon hipofisis anterior, namun saat ini akibat penyakit dasar tersebut membawa dampak terhadap kesehatan penderita terutama rentan terhadap infeksi, risiko berulangnya atau kekambuhan dari penyakit jantungnya yang membahayakan penderita. Oleh karenanya pemantauan baik terhadap terapi pengganti hormon, aktifitas sehari-hari, kondisi klinis maupun laboratories harus terus menjadi perhatian khusus.

DAFTAR RUJUKAN

1. McCoy Krisha. Pituitary adenoma: health information. Available at: URL:<http://healthlibrary.epnet.com/GetContent> . Accessed Mey 29, 2007
2. Anonim. About the pituitary gland: Cedars-Sinai Pituitary Center. Available at: URL:<http://www.csmc.edu/9977.html> . Accessed June 2, 2007
3. Leonhardt Helmut. In: Hardjasudarma Marjadi, editors. Atlas berwarna dan teks anatomi manusia alat-alat dalam. Edisi 6, jilid 2. Jakarta: Hippokrates; 1997.p.66-9.
4. Soewondo Pradana. Tumor hipofisis. In: Sudoyo W Aru, Setiyohadi Bambang, Alwi Idrus, Simadibrata Marcellus, Setiati Siti, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-4. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006.p.1986-8.
5. Melmed Shlomo, Jameson Larry J. Disorders of

- the anterior pituitary and hypothalamus. In: Kasper L. Dennis, Fauci S. Anthony, Longo L. Dan, Braunwald Eugene, Hauser L. Stephen, Jameson Larry J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. USA: The McGraw-Hill Companies. Inc; 2005.p.2096-110.
6. The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. Pituitary tumor: stereotactic radio surgery. Available at: URL:<http://www.radonc.jhmi.edu/radiosurgery/disorders/braintumors.html>. Accessed June 20, 2007.
 7. Fitzgerald A Paul. Endocrinology. In: Tierney M Lawrence, Papadakis A Maxine, Mcphee J Stephen, editors. Current medical diagnosis and treatment 46th ed. USA: The McGraw-Hill Companies Inc; 2007.p.1127-32.
 8. Greenspan S Francis, Baxter D John. Wijaya Caroline, Maulany RF., Samsudin Sonny, editors. Endokrinologi dasar dan klinik. Edisi 4. Jakarta: EGC; 1998.p.126-50.
 9. Hart IR, Newton RW. The new medicine endocrinology. 2nd ed. Great Britain: MTP Press Limited; 1983.p.4-13
 10. Vincent M Frederick, Talavera Francisco, Egan Robert, Baker J Matthew, Lorenzo Nicholas. Pituitary tumors. eMedicine Neurology Neurooncology March 30, 2007.
 11. Papanicolaou A Dimitris, Talavera Francisco, Shenker Yonam, Cooper Mark, Griffing T. George. Pituitary macroadenomas: eMedicine Specialties Endocrinology Jan 17, 2006.
 12. Emanuele Ann Mary, Emanuele Nicholas. Pituitary tumors. In: Camacho M. Pauline, Gharib Hossein, Sizemore W Glen, editors. Evidence-based endocrinology. 2nd ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.p.4-10.
 13. Stevens Andreas, Pleet Bernard A. Neuroendocrine disorders. In: Brandt Thomas, Caplan R. Louis, Dichgans Johannes, Diener Christoph H, Kennard Christopher, editors. Neurological disorders course and treatment. San Diego, California: Academic Press; 1996.p.349-50.
 14. Minniti Giuseppe, Esposito Vincenzo, Piccirilli Manolo, Fratticci Amato, Santoro Antonio et al. Diagnosis and management of pituitary tumors in the elderly: a review based on personal experience and evidence of literature. European Journal of Endocrinology 2005;153(6):723-35.
 15. Katznelson Larry. Clinically nonfunctioning pituitary adenomas: characterization and diagnosis. The Neuroendocrine Clinical Center & Pituitary Tumor Center Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School. Available at: URL:<http://pituitary.mgh.harvard.edu/htm> . Accessed June 2, 2007.
 16. Andra. Dari pengalaman seorang ahli bedah saraf. Simposia 2007;6(9):1.
 17. Anonim. Common tests to examine thyroid gland function: endocrine disorders and endocrine surgery. Available at: URL:<http://www.endocrineweb.com/index.html> . Accessed June 2, 2007.
 18. Despopoulos Agamemnon, Silbergnagl Stefan. In: Handojo Yurita, Sadikin Vivi, editors. Atlas berwarna dan teks fisiologis. Edisi 4. Jakarta: Hipokrates; 1998.p.240-2.
 19. Molitch ME, Clemmons DL, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. Journal Clinical Endocrinol Metab 2006; 91(5):1621-34.
 20. Larsen Reed P, Kronenberg M. Henry, Melmed Shlomo, Polonsky S Kenneth. Williams textbook

- of endocrinology. USA: WB Saunders Company; 2003.p. 316-21.
21. Zervas T Nicholas. Management of recurrent pituitary adenomas. The Neuroendocrine Clinical Center & Pituitary Tumor Center Massachusetts General Hospital. Available at: URL:<http://pituitary.mgh.harvard.edu/htm>. Accessed June 2, 2007.
 22. Nilsson Bo, Kadaka Gustavsson Evi, Bengtsson Ake-Bength, Jonsson Bjorn. Pituitary adenomas in Sweden Between 1958 and 1991: incidence, survival and mortality. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997;85(4):1420-5.
 23. M Brada, S Ashley, D Ford, D Traish, L Burchell, B Rajan. Cerebrovascular mortality in patients with pituitary adenoma. Clinical Endocrinology 2002; 57(6):713-7.
-