

Tinjauan pustaka

INSUFISIENSI ADRENAL PADA PASIEN DENGAN PENYAKIT KRITIS

I Ketut Mariadi, Wira Gotera

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RSUP Sanglah, Denpasar

ABSTRACT

ADRENAL INSUFICIENCY IN CRITICALLY ILL PATIENT

Stress from many sources, including pain, fever, and hypotension, activates the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis with the sustained secretion of corticotropin and cortisol. Increased glucocorticoid action is an essential component of the stress response, and even minor degrees of adrenal insufficiency can be fatal in the stressed host. HPA dysfunction is a common and underdiagnosed disorder in the critically ill. We review the risk factors, pathophysiology, diagnostic approach, and management of HPA dysfunction in the critically ill.

Keywords: hypothalamic-pituitary-adrenal, insufficiency

PENDAHULUAN

Pasien dengan insufisiensi adrenal (IA) yang dirawat diruangan intensif mulai dari kerusakan multiorgan yang ringan sampai spectrum penyakit yang mengancam nyawa. Pengenalan IA akan lebih sulit pada pasien dengan kondisi kritis karena tidak adanya riwayat penyakit yang dapat dipercaya, terlambatnya pelaporan hasil laboratorium dan diagnosis definitif yang tidak jelas.¹

Insufisiensi adrenal secara keseluruhan kejadiannya jarang,^{2,3} dengan insiden <0,01% pada populasi umum.² Pada kelompok tertentu risiko untuk berkembangnya IA cukup signifikan. Beberapa penelitian menunjukkan insiden IA pada pasien kritis bervariasi mulai 0-77% tergantung pada populasi yang diperiksa dan kriteria diagnosis yang dipakai^{3,4} Namun secara keseluruhan insiden IA pada pasien dengan penyakit kritis sekitar 30%, dengan insiden setinggi 50-60% pada pasien dengan *syok septic*.⁴

Insufisiensi adrenal belakangan ini mulai menjadi masalah penting pada perawatan intensif.⁵ IA sering

ditemukan pada pasien setelah trauma mayor dan dikaitkan dengan skor injuri yang lebih berat, meningkatnya kebutuhan cairan dan darah, meningkatnya kebutuhan inotropik serta meningkatnya mortalitas.⁶ Pada sebagian besar kasus masih sangat sulit untuk mengenal adanya IA.⁷ Dari penelitian dilaporkan kejadian IA cukup sering terjadi pada pasien kritis. Dilaporkan insiden dari IA pada pasien trauma dengan cedera kepala didapatkan bervariasi mulai 25-100% pada 10 hari pertama setelah cedera kepala.⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Ricers dkk² mendapatkan insiden IA sebesar 32,7% pada pasien pasca operasi yang dirawat diruangan intensif. Sedangkan Cermman dkk⁸ mendapatkan insiden IA pada pasien hematologi dengan sakit kritis sebesar 60%.

Melihat besarnya masalah yang ditimbulkan oleh IA dan seringnya diagnosis IA terlewatkan pada perawatan pasien kritis, maka berikut akan dibahas mengenai bagaimana mendiagnosis IA dan memberikan penanganan kasus dengan IA khususnya pada pasien kritis. Sehingga dengan demikian akan menambah pemahaman dalam penanganan pasien kritis.

DEFINISI IA

Insufisiensi adrenal adalah keadaan dimana kurangnya produksi glukokortikoid atau mineralokortikoid di adrenal, apakah karena kerusakan atau disfungsi dari korteks atau sekunder akibat kekurangan sekresi ACTH pituitary.⁹ Kerusakan pada korteks adrenal akan menimbulkan IA primer. Sedangkan IA sekunder terjadi akibat penyakit pituitary atau hipotalamus.¹⁰

FISIOLOGI KELENJAR ADRENAL

Hormon utama yang disekresikan oleh korteks adrenal adalah kortisol, androgen dan aldosteron. Kortisol dan androgen diproduksi di zona fasciculata dan reticularis yang diatur oleh ACTH. Zona fasciculata dapat berespon secara akut terhadap ACTH dengan meningkatkan sintesis kortisol, sedangkan zona reticularis mempertahankan sekresi basal dari glukokortikoid dan diinduksi oleh stimulasi berkepanjangan dari ACTH. Sedangkan aldosteron disintesis di zona glomerulosa yang berada lebih di luar, terutama diatur oleh system rennin-angiotensin dan oleh potassium.⁹

Kortisol disekresikan sesuai dengan pola diurnal dibawah pengaruh kortikotropin.⁷ Sekresi kortisol basal mulai 8-25 mg/d, dengan rerata 9,2 mg/d. Pada keadaan basal, hanya 10% kortisol bebas di sirkulasi, 75% terikat dengan CBG dan sisanya terikat dengan albumin. Kadar kortisol plasma bebas sekitar 1 ug/dL, dan ini merupakan kortisol yang secara biologis aktif dan diatur oleh ACTH.⁹

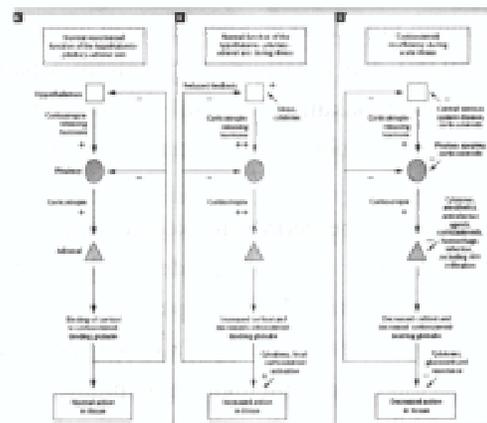
Glukokortikoid dapat menimbulkan efek melalui reseptor glukokortikoid.¹¹ Kortisol merupakan glukokortikoid utama. Kortisol sangat penting untuk metabolisme karbohidrat dan protein dan untuk mengontrol sistem imun. Dan ia juga mengontrol sekresi kortikotropin, kortikotropin *releasing hormone*, dan

vasopressin dengan penghambatan umpan balik negative melalui reseptor glukokortikoid. Kortikotropin juga memicu sekresi androgen adrenal dan juga aldosteron.¹⁰

PENAMPAKAN KLASIK DARI IA

Insufisiensi adrenal dapat dikelompokkan menjadi 3 kategori yang besar:¹

- 1) *Insufisiensi adrenal primer kronis*, yang juga disebut penyakit Addison's, sebagai akibat kerusakan dari korteks adrenal. Penyebab tersering adalah penyakit autoimun (sekitar 70-80%), tuberculosis (20%), perdarahan adrenal, metastase ke adrenal dan AIDS yang dikaitkan dengan infeksi cytomegalo virus dan terapi ketokonazole.
- 2) *Insufisiensi adrenal sekunder kronis*, yang terjadi bila terjadi kekurangan hormone adrenokortikotropin (ACTH) yang menstimulasi korteks adrenal. Paling sering karena terapi glukokortikoid eksogen, tapi dapat juga terjadi akibat hipopituitarism generalisata (biasanya akibat tumor pituitary atau hipotalamus) atau defisiensi ACTH (mungkin karena proses autoimun).
- 3) *Krisis adrenal akut* akibat dari stress pada pasien dengan IA kronis yang tidak mendapat pengganti yang adekuat, juga terjadi pada pasien dengan perdarahan adrenal apopleksi pituitary.



Gambar 1. Aktivitas aksis HPA pada keadaan normal (A), respon yang sesuai pada keadaan stress (B), dan respon yang tidak sesuai pada keadaan sakit kritis (C).⁷

Baik pada IA kronis primer maupun sekunder akan menimbulkan defisiensi glukokortikoid dan kadang-kadang defisiensi androgen (pada wanita). Gambaran klinis sama pada IA primer maupun sekunder meliputi hipotensi, kelemahan, fatigue, anoreksia, penurunan berat badan, mual dan muntah. Eosinofilia dan anemia normositik sering dan kadang juga ditemukan hiperkalsemia. Hipoglikemia dapat muncul terutama pada anak-anak dengan IA primer dan pada pasien IA sekunder dalam keadaan panhipopituitarism dimana *growth hormone* juga hilang. IA primer kronis dapat disertai dengan penyakit autoimun (kegagalan poliglandular, yang paling sering adalah penyakit tiroid autoimun (Grave's atau Hasimoto's). hipopituitari autoimun jarang ditemukan dan pasien seperti ini akan ditemui dengan hipokalsemia.¹

Ada dua gambaran yang membedakan IA primer dan sekunder. Pertama, defisiensi mineralokortikoid ditemukan pada IA primer dan tidak ada pada IA sekunder (ACTH tidak memegang peranan utama pada pengaturan aldosteron). Oleh karena itu hiperkalsemia biasanya ditemukan pada IA primer dan tidak ada pada IA sekunder. Hiponatremia merupakan gambaran dari keduanya, tapi pada IA primer ini berkaitan dengan pengurangan volume akibat peningkatan nitrogen urea darah (BUN) dan kreatinin. Hiponatremia pada IA sekunder merupakan dilusional karena penurunan kemampuan mengeluarkan air dan meningkatnya kadar vasopressin.¹

Gambaran berbeda yang kedua yaitu tingginya kadar ACTH dan peptide lain turunan propiomelanokortin (POMC) pada IA primer dan kadarnya rendah atau normal pada IA sekunder. Hal ini secara khas akan menimbulkan hiperpigmentasi pada IA primer (akibat dari melanosit yang distimulasi peptide

derivate POMC) dan kurangnya pigmentasi dan kadang pucat ditemukan pada IA sekunder.¹

Krisis adrenal akut ditandai dengan hipotensi dan syok, demam, kebingungan, mual, dan muntah. Pada keadaan perdarahan adrenal, beberapa pasien juga akan disertai nyeri perut, flank atau pinggang. Apopleksi pituitary biasanya dikaitkan dengan sakit kepala yang hebat dan sering dengan ophthalmoplegia. Kelainan laboratorium meliputi azotemia dan eosinofilia.¹

INSUFISIENSI ADRENAL PADA KEADAAN KRITIS

Pasien kritis memiliki tantangan khusus dalam hal diagnosis dan manajemen dari IA. Beberapa keadaan yang sering bertentangan dalam penanganan pasien yaitu pasien IA kronis yang mana seharusnya diberikan dosis tinggi steroid dan berapa seharusnya dosisnya, bagaimana pasien yang dengan krisis adrenal akut harus ditangani, apakah pasien kritis mengalami IA relative dan yang mana harus menerima terapi pengganti, apa kriteria diagnosis untuk IA secara umum dan terutama pada IA sekunder.

Pasien yang tidak berespon terhadap terapi standar harus dicurigai mengalami IA. Pada pasien dengan *syok septic*, kadar kortisol serum biasanya meningkat dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalami stress, yaitu individu sehat. Kortisol memegang peranan penting dalam kemampuannya untuk berespon terhadap stress. Terjadi penurunan kliren dari kortisol dari tubuh dan penurunan ikatan kortisol pada transkortin, mengakibatkan peningkatan pada kadar kortisol bebas pada penyakit yang akut. Sehingga pada pasien dengan penyakit kritis pada umumnya menunjukkan hiperkortisolaemia. Keuntungan dari peningkatan kortisol ini adalah untuk mempertahankan volume intravascular.³

Ada sekelompok kecil pasien dimana menunjukkan adrenal hiperresponsif. Etiologi dari

insufisiensi relative ini adalah kompleks. Kelenjar adrenal yang mengalami stress lebih mudah untuk mengalami perdarahan dan trombosis vena adrenal. Kegagalan pasien untuk berespon terhadap terapi seperti antibiotik, terapi cairan yang tepat dan agresif dan jika mungkin menghilangkan fokus infeksi seharusnya meningkatkan kecurigaan terhadap IA.³

Penyebab IA akut pada penyakit kritis

IA akut terjadi pada pasien yang tidak bisa meningkatkan produksi kortisol selama keadaan stress akut. Meliputi pasien dengan kelainan hipotalamus dan pituitary, dan pasien dengan kerusakan kelenjar adrenal. IA sekunder sering pada pasien yang diterapi dengan kortikosteroid eksogen. Namun penyebab tersering dari IA akut adalah sepsis dan SIRS.⁴

IA akut yang reversible yang diinduksi sepsis dan SIRS

Terjadi peningkatan bukti adanya IA pada pasien sepsis dengan penyakit kritis, yang tampaknya akibat dari factor supresif disirkulasi yang dilepaskan selama inflamasi sistemik. Penting untuk mengenal pasien ini karena tingginya mortalitas jika tidak tertangani. Inflamasi sistemik seperti sepsis dihubungkan dengan IA primer maupun sekunder yang reversible dengan pengobatan inflamasinya. Bukti yang paling meyakinkan tentang reversibilitas dari IA pada sepsis berasal dari penelitian oleh Briegel dkk. Kriteria diagnosis harus digunakan untuk menilai seluruh aksis HPA selama sepsis. Dengan menggunakan kriteria ini dievaluasi 50 pasien *syok septic*, 25% mengalami IA, 17% mengalami kegagalan aksis HPA dan 19% resisten terhadap ACTH. Pasien sepsis yang hidup, kelenjar adrenalnya kembali berfungsi dan tidak memerlukan terapi kortikosteroid jangka panjang.⁴

Resistensi adrenokortikotropin dan kortisol

Pasien dengan infeksi sistemik (sepsis) mungkin mengalami IA yang dikaitkan dengan resistensi terhadap ACTH. Pada penelitian pasien kritis didapatkan 30% pasien dengan *syok septic* dan 25% pasien dengan penyakit kritis, pasien terinfeksi HIV mengalami IA yang dikaitkan dengan resistensi ACTH. Kortikotropin eksogen *stress dose* tidak meningkatkan kortisol serumnya, tetapi dosis farmakologis dari kortikotropin dapat meningkatkan kadar pada rentang nilai normal.⁴

Ali dkk, melaporkan 40% penurunan jumlah reseptor glukokortikoid (GR) pada hati tikus yang mengalami sepsis. Penurunan *hormone binding activity* dihubungkan dengan turunnya mRNA GR. Menurunnya afinitas GR dari mononuclear pasien sepsis juga dilaporkan. Norbiato dkk, melaporkan resistensi dari glukokortikoid pada pasien AIDS. Pasien dengan resisten kortisol memiliki bukti klinis IA yang dikaitkan dengan penurunan afinitas dari GR untuk glukokortikoid dan penurunan fungsi GR. Juga ditemukan terjadi gangguan kliren dari kortisol dari sirkulasi pada pasien dengan penyakit kritis. Penurunan kliren menunjukkan penurunan ambilan jaringan dan metabolisme kortisol.⁴

Adrenal exhaustion syndrome

Pasien dengan penyakit kritis yang kronis dapat mengalami IA selama di ICU. Telah diamati pasien yang memiliki fungsi adrenal yang normal saat masuk ICU tapi kemudian mengalami IA. Penyebab yang tampaknya mungkin adalah respon inflamasi sistemik yang berkepanjangan. IA mungkin dapat akibat dari sekresi kronis dari sitokin sistemik dan substansi penekan aksis HPA yang lain. Hal ini menunjukkan pentingnya *follow up* dari fungsi adrenal jangka panjang pada pasien dengan sakit kritis.⁴

Insufisiensi adrenal akut

Mempertimbangkan kemungkinan IA merupakan hal yang penting pada pasien dalam sakit kritis. Jika

diagnosis terlewatkan, pasien kemungkinan akan meninggal. IA seharusnya dicurigai jika ditemukan hipotensi yang resisten terhadap katekolamin, terutama jika pasien memiliki hiperpigmentasi, vitiligo, pucat, rambut aksila dan pubis yang jarang, hiponatremia atau hiperkalemia. Sebagai tambahan, kemungkinan IA spontan karena perdarahan adrenal dan thrombosis vena adrenal harus dipertimbangkan pada pasien dengan nyeri perut bagian atas, kekakuan perut, muntah, kebingungan, dan hipotensi arterial. Pada pasien yang dicurigai, maka sampel darah untuk pemeriksaan kadar kortisol dan kortikotropin harus diambil. Dan segera terapi kortisol dosis tinggi seharusnya diberikan. Plasma kortisol pada nilai normal tidak berarti menyingkirkan IA pada pasien yang sakit sangat akut. Berdasarkan atas hasil penelitian terakhir dari kadar kortisol plasma pada pasien dengan sepsis dan trauma, nilai kortisol plasma lebih dari 25 ug per dL pada pasien yang memerlukan perawatan intensif kemungkinan menyingkirkan kemungkinan IA, tetapi nilai *cutoff* yang aman belum diketahui.¹⁰

Hiponatremia yang terjadi pada pasien dengan IA sekunder mungkin juga akan mengancam nyawa. Hiponatremia (Na <120 mmol per liter) mungkin akan menimbulkan delirium, koma, dan kejang. Pasien ini mempunyai respon yang jelek terhadap cairan NaCl tapi berespon baik (ekskresi kelebihan air) terhadap hidrokortison.¹⁰

Relative IA pada pasien sakit kritis

Relative IA cukup sering ditemukan pada pasien yang dirawat di ICU.¹² Keadaan penuh stress meliputi nyeri, demam, dan hipovolemia yang memerlukan peningkatan pada ACTH dan kortisol. Setelah pembedahan seperti laparotomi, terdapat kekurangan awal dari variasi diurnal dan ditandai dengan peningkatan kadar kortisol. Kadar kortisol kembali ke *baseline* dalam 24-48 jam. Selama sakit berat kadar kortisol serum cenderung lebih tinggi, dan pada satu penelitian ditemukan kadar lebih tinggi dari 50 ug/dl.

Pasien dengan rupture aorta abdominal memiliki rerata kadar kortisol 27 ug/dl dan nilai yang sama ditemukan pada penelitian lain pada pasien penyakit kritis atau pasien post pembedahan. Kadar kortisol yang lebih tinggi dihubungkan dengan meningkatnya mortalitas. Diantara pasien dengan rupture aorta abdominal, yang nonsurvival memiliki rerata kadar kortisol 37 ug/dl jika dibandingkan dengan 24 ug/dl pada yang survival. Sesaat sebelum meninggal, kadar bahkan lebih tinggi dan mencapai 260 ug/dl.

Tidak ada konsensus bagaimana menetapkan bata terendah untuk kortisol pada pasien sakit kritis. Nilai terendah 10 ug/dl atau tertinggi 20 ug/dl telah diusulkan. Tes stimulasi ACTH, yang biasa digunakan pada diagnosis dari IA kronis pada pasien rawat jalan, sangat sulit diinterpretasikan pada pasien dengan sakit kritis. Pada kebanyakan pasien, kadar kortisol serum meningkat diatas 18 ug/dl setelah stimulasi ACTH, tapi jika pasien memiliki kadar kortisol *baseline* yang tinggi, peningkatan berikutnya biasanya kecil. Peningkatan yang kecil ini tampaknya karena aksis HPA telah distimulasi maksimal, tapi ini juga dapat akibat dari pengaruh kapasitas kortek adrenal untuk memproduksi glukokortikoid dan kurangnya cadangan kortisol. Ada indikasi dimana terbatasnya respon terhadap ACTH mungkin dihubungkan dengan tingginya mortalitas.

Konsep relative IA saat ini diperkenalkan untuk menjelaskan kelompok pasien yang tidak punya faktor risiko atau bukti sebelumnya dengan IA dan yang selama sakit kritis memiliki serum kortisol total yang dinilai tidak cukup untuk beratnya sakit mereka.¹³

Relative IA didefinisikan sebagai keadaan dimana pada pasien sepsis kadar kortisol basal >34 ug/dL dan peningkatan kortisol total <9 ug/dL setelah stimulasi ACTH.¹⁴ dan keadaan ini dikatakan memiliki mortalitas 80%.¹⁵

EVALUASI LABORATORIUM DARI FUNGSI ADRENAL

Karena luasnya rentang dari kadar plasma kortisol ditemukan pada pasien di ICU, perhatian diperlukan jika menemukan nilai normal dari kadar kortisol plasma pada pasien MRS dengan penyakit yang akut. Kadar kortisol basal yang tinggi pada *syok septic* mungkin masih menunjukkan adanya relative IA. Berdasarkan hasil penelitian terakhir dari kadar kortisol plasma pada pasien sepsis atau trauma, kortisol plasma dengan nilai lebih dari 0,7 umol/l pada pasien yang memerlukan pelayanan intensif menyingkirkan kemungkinan IA, tapi nilai *cutoff* terendah yang aman tidak diketahui.³

Pemeriksaan kortisol plasma dapat diukur pada pukul 8-9 pagi. Dalam menginterpretasikan hasil, penting untuk mengingat bahwa terapi estrogen meningkatkan kadar kortikosteroid binding globulin, dan begitu juga kadar kortisol. Berdasarkan rentang nilai normal, kadar kortisol plasma pagi <3 ug/dL merupakan indikasi adanya IA dan memerlukan pemeriksaan tes yang lain. Sedangkan kadar >19 ug/dL menyingkirkan kemungkinan kelainan. Semua pasien yang lainnya memerlukan pemeriksaan yang dinamik.

Jika pasien dipikirkan memiliki IA primer, kadar kortikotropin plasma dan kortisol plasma basal dapat diperiksa. Pada pasien dengan IA primer, kortikotropin plasma melebihi 100 pg/dL, meskipun kortisol plasma pada nilai yang normal. Nilai kortikotropin plasma yang normal menyingkirkan kemungkinan IA primer, tapi tidak menyingkirkan IA sekunder ringan. Pengukuran kortisol plasma basal dapat digunakan untuk membedakan antara IA primer dan sekunder, kadar aldosteron basal rendah atau pada nilai terbawah dari nilai normal pada IA primer, dimana aktivitas plasma rennin atau kadarnya ditingkatkan karena adanya kekurangan natrium.

Respon yang adekuat terhadap ACTH dapat mengidentifikasi pasien yang akan mendapatkan

keuntungan dari terapi kortikosteroid. Tes stimulasi ACTH singkat, yang diketahui sebagai *synacthen* tes, menggunakan dosis tunggal cosyntropin 250 ug IV direkomendasikan. Respon yang adekuat didefinisikan sebagai peningkatan pada plasma kortisol lebih dari 0,25 umol/L dan kadar puncak 0,7 umol/L.³

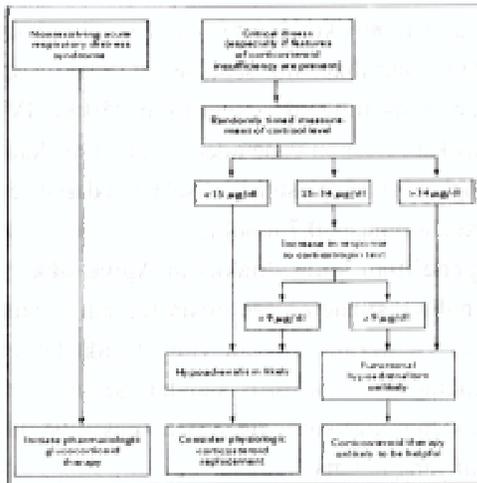
Dari penelitian yang dilakukan Agwu dkk,¹⁶ didapatkan bahwa *synacten* tes dosis rendah dapat menunjukkan IA derajat ringan yang tidak dapat dideteksi dengan *synacten* dosis standar. Sedangkan pemeriksaan serum kortisol tunggal pada pukul 08.00 memiliki nilai yang terbatas.

PENATALAKSANAAN

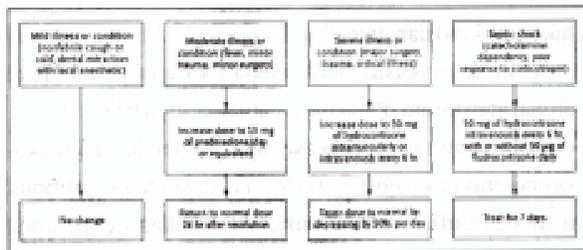
Penanganan krisis adrenal akut

Krisis adrenal akut (KAA) dapat terjadi akibat dari stress pada pasien yang tidak diberikan tambahan glukokortikoid dan diketahui memiliki IA kronis. Namun sebagian besar kasus berat adalah karena perdarahan adrenal atau infark. Pada pasien ini biasanya telah dengan penyakit yang sangat berat sebagai akibat dari penyakit tromboemboli koagulopati (termasuk sindrom antibodi antifosfolipid), syok trauma, luka bakar berat, atau sepsis. Patofisiologi dari kerusakan adrenal mungkin berhubungan dengan peningkatan ACTH yang diinduksi stress yang akan meningkatkan aliran darah adrenal pada tingkat yang melebihi kapasitas untuk drainage vena.¹

Pasien dengan sakit berat disertai perburukan yang tiba-tiba seharusnya diskrimining untuk IA. Hampir seluruh pasien dengan IA akut akan memiliki kortisol basal dibawah 3 ug/dL dan respon sangat buruk terhadap rangsangan ACTH. Gambaran klinis yang sama dengan apopleksi pituitary tapi tanpa nyeri perut, flank, atau pinggang. Apopleksi pituitary terjadi akibat nekrosis tiba-tiba dari tumor besar dari pituitary, tersering pada pasien dengan akromegali.¹



Gambar 2. pemeriksaan fungsi kortikosteroid adrenal pada pasien dengan sakit kritis berdasarkan kadar dan respon kortisol pada tes stimulasi kortikotropin⁷



Gambar 3. Dosis pengganti kortikosteroid yang dianjurkan selama berlangsungnya sakit yang akut pada pasien yang terbukti atau dicurigai IA, termasuk mereka yang menerima terapi kortikosteroid.⁷

Glukokortikoid dosis tinggi dan resusitasi cairan merupakan terapi utama. Cairan diberikan berupa normal salin dengan glukosa 5% pada kasus hipoglikemia. Sering diperlukan 2-3 L cairan pada 2 jam untuk mempertahankan tekanan darah. Steroid yang paling sering diberikan adalah hidrokortison. Dengan dosis besar akan memberikan efek glukokortikoid dan juga efek mineralokortikoid. Dosis awal diberikan 300-400 mg per 24 jam, apakah dalam dosis terbagi tiap 6

jam atau infuse secara terus-menerus. Kerugian dari pilihan ini adalah tes diagnosis untuk fungsi adrenal tidak bisa dikerjakan. Namun pemeriksaan ini dapat dikerjakan setelah kondisi pasien stabil.¹

Defisiensi kortisol dikaitkan dengan meningkatnya morbiditas dan mortalitas selama sakit kritis. Penelitian Mc Kee dan Finlay mendapatkan 13% pasien yang mendapat steroid meninggal dibandingkan 90% pada placebo. Rivers dkk, melaporkan pelepasan yang lebih cepat dari vasopresor dan perbaikan *survival* pada pasien yang diterapi dengan hidrokortison (79% vs 55%).⁶ penelitian lain yang menunjukkan keuntungan terapi glukokortikoid pada IA akut pada pasien *syok septic* dilakukan oleh Bolleard dkk, terapi hidrokortison dihubungkan dengan perbaikan dari syok dan penurunan lamanya perlu vasopresor. Dan juga resolusi disfungsi organ yang lebih awal waktu ventilator yang lebih pendek dan memperpendek lama perawatan ICU. Annane dkk, mendapatkan penurunan kematian sebesar 30% pada pasien *syok septic* yang diterapi steroid.⁴

Pendekatan terapi pada pasien yang dicurigai mengalami IA

Pada pasien dengan stress berat (hipotensi, hipoksemia, nyeri) serum kortisol random harus diambil. Pasien hipotensi dan yang berisiko tinggi untuk mengalami IA seharusnya dimulai dengan terapi hidrokortison empiris (100 mg/ 8 jam IV) sambil menunggu hasil pemeriksaan. Jika serum kortisol <25 ug/dL, hidrokortison harus dilanjutkan. Jika pasien telah membaik secara klinis dengan hidrokortison dan kadar kortisol >25 ug/dL, kita sebaiknya melanjutkan hidrokortison untuk beberapa hari (kecuali ada kontraindikasi). Dosis hidrokortison harus di turunkan ke dosis pemeliharaan seiring perbaikan klinis pasien. Regimen terapi ini diberikan pada pasien dengan IA primer, kegagalan aksis HPA dan resistensi ACTH.⁴

Pada pasien yang tidak mengalami stress dan pasien dengan kadar stress fisiologis yang rendah yang

dicurigai mengalami IA, lebih baik melakukan adrenal tes dengan ACTH dosis rendah (1ug). Secara empiris diterapi dengan hidrokortison (100 mg/ 8 jam IV). Jika kortikotropin releasing tes tidak bisa dikerjakan segera, pemberian deksametason 2 mg dan tes dikerjakan 12 jam kemudian. Deksametason tidak secara signifikan bereaksi silang dengan kortisol pada pemeriksaan kortisol dan dapat diberikan pada pasien yang pemeriksaannya tertunda.⁴

Terapi kortikosteroid tidak sepenuhnya aman. Dari penelitian yang dilakukan Rady dkk, didapatkan bahwa terapi kortikosteroid meningkatkan risiko kematian pada sakit kritis, infeksi nosokomial, sekuele metabolik dan neuromuskular pada sakit kritis. Penilaian yang hati-hati dari indikasi penggunaan kortikosteroid diperlukan untuk menyeimbangkan keuntungan dan risiko terapi pada pasien sakit kritis yang akut.¹⁷ dan perlu diingat bahwa nilai dari terapi kortikosteroid dosis tinggi pada pasien sakit kritis dengan fungsi aksis HPA normal masih kontroversi.¹⁸

EFEK DARI TERAPI KORTIKOSTEROID DOSIS RENDAH SELAMA SEPSIS

Efek anti inflamasi

Pasien syok sepsis yang diterapi dengan hidrokortison dosis rendah (300 mg/hari selama 5 hari) menunjukkan penurunan suhu dan denyut jantung dihubungkan dengan penurunan respon inflamasi (CRP).¹⁹

Efek kardiovaskular

Pada *syok septic* pemberian kortikosteroid dosis rendah diikuti dengan perbaikan status hemodinamik dan respon terhadap obat vasopresor. Penelitian multisenter pada pasien *syok septic*, mendapatkan penurunan durasi dari syok pada pasien yang mendapat hidrokortison 50 mg/6 jam. Efek ini dikaitkan dengan peningkatan *survival* yang bermakna. Efek glukokortikoid terutama pada tonus vascular perifer. Beberapa mekanisme yang

kemungkinan terlibat meliputi penghambatan produksi NO melalui penghambatan langsung pada iNOS. Glukokortikoid juga meningkatkan ekspresi reseptor katekolamin. Terakhir menghambat produksi factor inflamasi local atau stimulasi langsung dari *guanylate cyclase*.¹⁹

Hidrokortison dosis rendah mengembalikan stabilitas hemodinamik dan secara terpisah memodulasi respon imunogenik terhadap stress terutama pada jalur antiinflamasi.²⁰

Dari meta-analisis oleh Minneci dkk,²¹ didapatkan bahwa pasien syok sepsis yang tergantung pada vasopresor setidaknya untuk 2 jam dan selama 72 jam akan mengalami perbaikan pada syok dan survival jika diberikan hidrokortison dosis fisiologis (200-300 mg/hari) selama 5-7 hari. Sedangkan pemberian hidrokortison dosis fisiologis pada pasien sepsis yang tidak syok perlu diteliti lebih jauh.

Efek pada outcome

Saat ini data menunjukkan penggunaan hidrokortison dosis rendah menguntungkan untuk pemberian setidaknya 5 hari. 18 pasien dengan IA, dosis hidrokortison 200 mg secara bermakna meningkatkan survival dibandingkan terapi konvensional (90% vs 13%). Efek yang menguntungkan dari glukokortikoid dosis rendah pada *syok septic* telah dikonfirmasi dengan uji klinis fase III. Namun pada penelitian tersebut hanya pasien *syok septic* yang responnya buruk terhadap tes ACTH mendapatkan keuntungan dari glukokortikoid.¹⁹

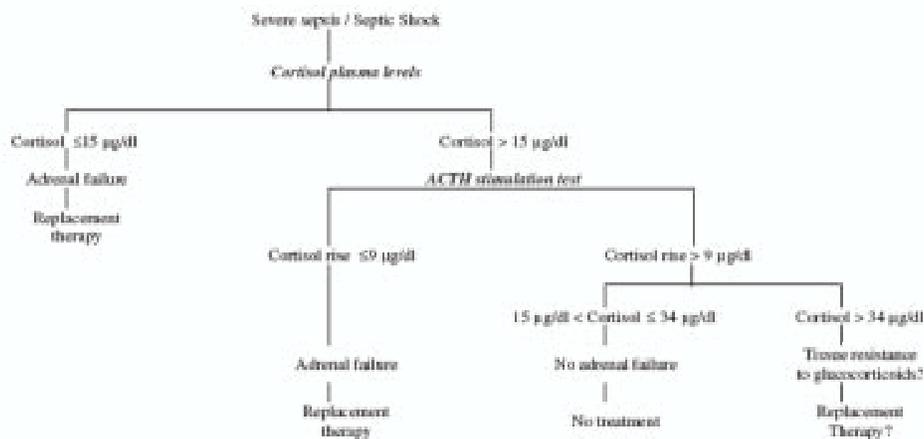
STRATEGI TERAPI

Kegagalan adrenal berperan penting pada kestabilan hemodinamik dan dapat memperberat inflamasi. Sehingga harus selalu dicari pada pasien dengan sepsis yang berat. Hemodinamik yang tidak stabil, ketergantungan pada katekolamin meskipun infeksi terkendali, adanya hipoglikemia atau

hipereosinofilia mengarahkan kecurigaan adanya IA. Kortisol basal kurang atau sama dengan 15 ug/dL menunjukkan IA. Jika kadar kortisol lebih dari 15 ug/dL, tes ACTH diperlukan untuk menyingkirkan IA. Peningkatan kortisol 9 ug/dl atau kurang sangat kuat menyokong IA. Jika peningkatan kortisol melebihi 9 ug/dL dan kortisol basal > 34 ug/dL menunjukkan resistensi jaringan terhadap glukokortikoid.

Adanya IA memerlukan segera dimulainya terapi pengganti dengan koraaiosteroid dosis rendah. Terapi

pengganti dengan hidrokortison 200-300 mg/hari bisa dikombinasikan dengan 9-fludrokortison 50 ug/hari dan diberikan untuk 7 hari untuk memperbaiki status hemodinamik dan respon terapi vasopresor, memungkinkan penurunan dari durasi syok dan memperbaiki survival jangka pendek maupun jangka panjang.²² Karena tingginya frekuensi IA pada *syok septic*, terapi pengganti seharusnya dimulai segera setelah tes ACTH dikerjakan, dan dilanjutkan jika pasien dengan IA.²³



Gambar 4. strategi untuk deteksi dan terapi IA selama sepsis.¹⁸

DAFTAR PUSTAKA

1. Shenker Y, Skatrud JB. Adrenal insufficiency in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1520-3.
2. Rivers EP, Gaspari M, Saad GA, et al. Adrenal insufficiency in high-risk surgical icu patients. *Chest* 2001;119:889-96
3. Duggan M, Browne I, Flynn C. Adrenal failure in critically ill. *Britis Journal of Anaesthesia* 1998;81:468-70.
4. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill. *Chest* 2002;122:1784-96.
5. Bernard F, Outtrim J, Menon DK, Matta BF. Incidence of adrenal insufficiency after severe traumatic brain injury varies according to definition used: clinical implicationsy. *British Journal of Anaesthesia* 2006;96 (1):72-6.
6. Schleicher G, Richards G. Cortisol deficiency in critically ill patients after major trauma. *Critical Care* 2004;8(Suppl 1):P255.
7. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-34.
8. Cerman J, Cermanova M, Mottl R, Sobotka L, Maly J. Relative adrenal insufficiency in critically ill hematology patients. *Critical Care* 2005, 9(Suppl 1):P400.
9. Greenspan. *Basic endocrinology*. 2004.
10. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;355(16):1206-12.
11. Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Glucocorticoids and Their Actions An Introduction. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004;1024:1-8.
12. Dimopoulou I, Stamoulis K, Lyberopoulos P, et al. The relative adrenal insufficiency syndrome in the intensive care unit: incidence and relationship to outcome. *Critical Care* 2005;9(Suppl 1):P401.
13. Arafah BM. Review: hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3725-45.
14. Dubey A, Boujoukos AJ. Free cortisol levels should not be used to determine adrenal responsiveness. *Critical Care* 2004;9:E2 .
15. Widmer IE, Puder JJ, Ko`nig C, et al. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4579-86.
16. Agwu JC, Spoudeas H, Hindmarsh PC, Pringle PJ, Brook DGD. Tests of adrenal insufficiency. *Arch. Dis Child* 1999;80:330-3.
17. Rady MY, Johnson DJ, Patel B, Larson J, Helmers R. Corticosteroids influence the mortality and morbidity of acute critical illness. *Critical Care* 2006;10:R101.
18. Lamberts SWJ, Bruining HA ,De Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337 (18):1285-92.
19. Prigent H, Maxime V, Annane D. Clinical review: corticotherapy in sepsis. *Critical Care* 2004;8:122-129.
20. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:512-520.

21. Minnecci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004;141:47-56.
 22. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low dose of hydrocortisone and fludrocortison on mortality in patien with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
 23. Annane D. Cortisol replacement for severe sepsis and septic shock. *Critical Care* 2002;6:190-191.
-