

Buku Referensi
Diagnosis Medis & Tatalaksana Terupdate
Endokrin

Kristin S. Raj, MD
Nolan Williams, MD



HM Publisher

Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan,

HP 081949581088, Email: hippocrates@medicalcoaching.page

HIPOPITUITARISME ANTERIOR

ESSENSIAL

- Defisiensi hormon adrenokortikotropik (ACTH): berkurangnya sekresi adrenalkortisol dan epinefrin; sekresi aldosteron tetap utuh.
- Defisiensi hormon pertumbuhan (GH): perawakan pendek pada anak-anak; astenia, obesitas dan peningkatan risiko kardiovaskular pada orang dewasa.
- Defisiensi prolaktin (PRL): kegagalan laktasi postpartum.
- Defisiensi hormon TSH: hipotiroidisme sekunder.
- Defisiensi hormon luteinizing (LH) dan hormon perangsang folikel (FSH): hipogonadisme dan infertilitas pada pria dan wanita

Pertimbangan Umum

Hormon hipofisis anterior menghasilkan hormon GH, PRL, ACTH, TSH, LH, dan FSH. Sedangkan

hipofisis posterior menghasilkan hormon oksitosin dan arginin vasopresin (AVP) yang juga dikenal sebagai hormon antidiuretik (ADH).

1. Hipopituitarisme dengan lesi massa

Tumor neuroendokrin hipofisis dapat menyebabkan hipopituitarisme anterior terutama jika terdapat makroadenoma besar (1 cm atau lebih besar). Tumor neuroendokrin hipofisis non-fungsional lebih mungkin tumbuh besar hingga menyebabkan hipopituitarisme anterior daripada adenoma hipofisis fungsional; mereka jarang menyebabkan diabetes insipidus. Lesi massa lainnya termasuk kraniofaringoma, plasmositoma, tumor sel germinal, glioma, limfoma, kista (Rathke cleft, dermoid, epidermoid, arachnoid), meningioma dan hemangioperisitoma. Lesi vaskular termasuk *apoplexy* tumor hipofisis, sindrom Sheehan akut, aneurisma sinus kaverosus, dan subarachnoidpendarahan. Lesi inflamasi/infiltratif termasuk granulomatosis dengan poliangiitis, xanthomatosis, granuloma sel raksasa, histiositosis sel Langerhans, sarkoidosis, sifilis, hipofisititis dan

tuberkulosis. Lesi menular dapat bakteri, jamur, atau parasit.

Metastasis hipofisis biasanya dari kanker payudara (45%), terutama ketika HER2 positif; sekitar 50% hadir lebih dari 10 tahun setelah tumor primer. Paru-paru kanker menyumbang sekitar 21% dari metastasis hipofisis yang biasanya muncul baik sebelum atau dalam 1 tahun dari kanker primer. Metastasis hipofisis sering hadir dengan kehilangan penglihatan atau oftalmoplegia, defisiensi ACTH (71%), TSH defisiensi (65%), atau diabetes insipidus (26%); sekitar 88% pasien juga memiliki defisiensi gonadotropin. Hipofisititis limfositik adalah gangguan autoimun yang mempengaruhi hipofisis kelenjar. Hal ini ditandai dengan infiltrasi infundibulum dan hipofisis oleh limfosit, makrofag, dan sel plasma. Limfosit spontan hipofisititis lebih sering terjadi pada wanita (71%) dan paling sering muncul selama kehamilan atau pascapersalinan. Kondisi ini sering dikaitkan dengan kondisi lain kondisi autoimun, seperti lupus eritematosus sistemik (SLE) atau tiroiditis autoimun (Hashimoto). Hipofisititis

inhibitor pos pemeriksaan kekebalan dapat disebabkan oleh beberapa obat peningkat kekebalan, terutama anti-Agen CTLA-4 ipilimumab dan tremelimumab (14%), serta dengan anti-Agen PD-1 pembrolizumab dan nivolumab (0,5%). Gejala hipofisitiskembangkan median 9 minggu setelah memulai ipilimumab dan median 26minggu setelah memulai agen anti-PD-1. Penebalan tangkai hipofisis pada orang dewasa paling sering disebabkan oleh autoimunhipofisititis, metastasis, neurosarcoidosis, atau posterior ektopik bawaanhipofisis, tetapi pada banyak pasien, penyebabnya tidak pernah terlihat secara klinis. Kelenjar di bawah otakkerusakan tangkai sering menyebabkan diabetes insipidus sentral dan satu atau lebih defisiensi hormon hipofisis anterior.

2. Hipopituitarisme tanpa lesi massa

Gabungan hipopituitarisme kongenital terjadi pada sindrom seperti displasia septo-optik dan pasien dengan berbagai mutasi gen yang menyebabkan kehilangan progresif fungsi hipofisis di masa kecil. Hipogonadisme hipogonadotropik kongenital dapat disebabkan oleh mutasi pada salah satu dari banyak

gen yang mengontrol produksi atau pelepasan gonadotropin-releasing hormone (GnRH), LH, atau FSH. Sindrom Prader-Willi adalah kelainan genetik di mana gen pada kromosom ayah 15 dihapus atau tidak diekspresikan. Sindrom Kallmann disebabkan oleh berbagai mutasi gen yang mengganggu perkembangan atau migrasi neuron yang mensintesis GnRH dari bulbus olfaktorius ke hipotalamus. Defisiensi GH kongenital terjadi sebagai defisiensi hormon hipofisis terisolasi pada sekitar sepertiga kasus.

Hipopituitarisme didapat tanpa lesi massa yang terlihat pada MRI dapat mengakibatkan dari terapi radiasi kranial, operasi hipofisis, ensefalitis, malaria serebral, hemokromatosis, autoimunitas, atau cangkok bypass arteri koroner (CABG). Kemoterapi bexarotene menyebabkan tingkat insufisiensi hipofisis yang tinggi dengan hipotiroidisme sentral. Terapi mitotan untuk penyebab karsinoma adrenokortikal hipotiroidisme sekunder pada kebanyakan pasien. Setidaknya satu hormon hipofisis defisiensi berkembang di sekitar 25-30% dari

yang selamat dari sedang sampai parahcedera otak traumatis dan pada sekitar 55% orang yang selamat dari aneurisma perdarahan subarakhnoid. Beberapa derajat hipopituitarisme, paling sering GH defisiensi dan hipogonadisme hipogonadotropik, terjadi pada sepertiga pasien iskemik pasien stroke. Kasus hipopituitarisme didapat lainnya dapat bersifat idiopatik atau terkait dengan sella kosong pada MRI.

Pada hipopituitarisme fungsional, defisiensi GH dapat terjadi dengan penuaan normal, malnutrisi, penyakit ginjal kronis, dan terapi opioid. Defisiensi LH dan FSH dengan hipogonadotropik hipogonadisme terjadi pada penyakit serius, malnutrisi, anoreksia nervosa, alkoholisme, terapi opioid, sindrom Cushing (spontan) atau iatrogenik), dan hiperprolaktinemia (diinduksi obat atau spontan). Terapi dengan agonis GnRH (misalnya, leuprolide) juga menyebabkan hipogonadotropik hipogonadisme yang dapat bertahan setelah terapi dihentikan. Hipogonadotropik parsial hipogonadisme umumnya berkembang pada pria dengan penuaan normal atau obesitas, karena mereka memiliki kadar testosteron

bebas serum yang rendah atau mendekati ujung bawah rentang referensi normal sementara kadar FSH dan LH serum tetap normal. Hipogonadisme hipogonadotropik fungsional dapat terjadi pada wanita dan pria sekunder untuk olahraga berlebihan atau penurunan berat badan. Wanita juga berkembang amenore hipotalamus selama periode stres emosional atau fisik yang parah. Penekanan ACTH dengan insufisiensi adrenal sekunder terisolasi fungsional terjadi pada pasien yang menerima megestrol asetat, pasien dengan opioid dosis tinggi terapi (15%), dan pada pasien yang terpapar endogen atau eksogen yang berlebihan kortikosteroid (parenteral, oral, inhalasi, atau topikal). Defisiensi TSH dapat disebabkan oleh mitotane atau bexarotene, mengakibatkan hipotiroidisme sekunder.

Sindrom Sheehan mengacu pada hipopituitarisme yang disebabkan oleh hipofisis postpartum nekrosis, biasanya setelah perdarahan uterus postpartum berat. Hal ini biasanya ditandai dengan amenore postpartum dan ketidakmampuan untuk menyusui. Hipopituitarisme dapat terjadi secara akut, biasanya

dengan adrenal sekunder yang parahinsufisiensi yang dapat berakibat fatal kecuali dikenali dan diobati. Akut hipopituitarisme juga dapat dikaitkan dengan diabetes insipidus. Namun, hipopituitarisme pada sindrom Sheehan biasanya terjadi secara bertahap selama 10-20 tahun; diagnosis biasanya tertunda rata-rata 9 tahun. Manifestasi dalam wanita yang terkena biasanya hiponatremia, hipoglikemia, atau anemia. Dalam keadaan akut Sindrom Sheehan, MRI menunjukkan pembesaran hipofisis dengan hanya tepi tipis ditingkatkan dengan gadolinium. Setelah 1 tahun, MRI menunjukkan atrofi hipofisis dan sella yang sebagian kosong.

Manifestasi Klinis

Ketika hipopituitarisme disebabkan oleh lesi massa atau hipofisitis, pasien mungkin mengalami sakit kepala atau cacat bidang visual. Gejala nonspesifik seperti kelelahan, pusing dan hipotensi, kebingungan, disfungsi kognitif, disfungsi seksual, polidipsia atau intoleransi dingin juga dapat berkembang.

A. Gejala dan Tanda

1. Defisiensi Somatropin (GH)

GH kongenital dapat terjadi padabayi baru lahir dengan hipoglikemia, penyakit kuning, dan penis kecil dan kemudian dengan pendekperawakan di masa kecil. Defisiensi GH pada orang dewasa sering tidak terdiagnosis, karena tinggi badan maksimum sudah tercapai dan manifestasi lainnya tidak spesifik. Gejalanya bervariasi dalam tingkat keparahan dari ringan hingga berat, menghasilkan spektrum variabel nonspesifik gejala yang meliputi obesitas sentral ringan sampai sedang, penurunan fisik dan energi mental, gangguan konsentrasi dan memori, dan depresi. pasien mungkin juga memiliki massa otot yang berkurang secara bervariasi, peningkatan lipoprotein densitas rendah (LDL) kolesterol, dan penurunan curah jantung dengan olahraga. GH kronis defisiensi menyebabkan osteopenia dan peningkatan risiko patah tulang. Ketika lainnya defisit hormon hipofisis yang lebih dikenali hadir, ada kemungkinan defisiensi GH bersamaan

2. Defisiensi Gonadotropin (hipogonadotropic hipogonadism)

Pada defisiensi gonadotropin, insufisiensi LH dan FSH menyebabkan hipogonadisme dan infertilitas.

Defisiensi gonadotropin kongenital ditandai dengan sebagian atau seluruh kurangnya perkembangan pubertas. Indera penciuman (penciuman) sepenuhnya normal dalam 58% (hipogonadisme hipogonadotropik terisolasi normosmik), atau anosmik pada 42% (sindrom Kallmann). Pasien sering mengalami kelainan genitalia (25%), kelainan ginjal (28%), defek kraniofasial garis tengah (50%), defisit neurologis (42%), dan malformasi muskuloskeletal. Beberapa terpengaruh wanita mengalami menarche diikuti oleh amenore sekunder. Beberapa pria yang terkena juga memiliki hipoplasia adrenal kongenital dengan pewarisan terkait-X; anak laki-laki yang terkena dampak yang bertahan hidup pada masa kanak-

kanak dapat mengalami kegagalan memasuki masa pubertas.

Sindrom Prader-Willi muncul dengan kriptorkismus, keterbelakangan mental, perawakan pendek, hiperfleksibilitas, disregulasi otonom, gangguan kognitif, hiperfagia dengan obesitas, hipogonadisme hipogonadotropik, atau hipogonadisme.

Defisiensi gonadotropin didapat ditandai dengan hilangnya bertahap rambut wajah, ketiak, kemaluan, dan tubuh. Pria mungkin mencatat penurunan libido, ereksi erectdisfungsi, atrofi otot, infertilitas, dan osteopenia. Wanita memiliki amenore, infertilitas, dan osteoporosis

3. Defisiensi TSH

Defisiensi TSH menyebabkan hipotiroidisme (lihat Hipotiroidisme, di bawah).

4. Defisiensi ACTH

Insufisiensi adrenal sentral disebabkan oleh ACTH kekurangan. Ada atrofi fungsional korteks adrenal dalam waktu 2 minggu setelah kerusakan hipofisis, yang mengakibatkan berkurangnya

kortisol. adrenalSekresi mineralokortikoid berlanjut, jadi manifestasi dari insufisiensi adrenal pada hipopituitarisme mungkin kurang mencolok dibandingkan dengan destruksi kelenjar adrenal bilateral (lihat Insufisiensi Adrenal Primer [penyakit Addison]). Adrenal sentral insufisiensi dari metastasis hipofisis biasanya muncul dengan mual, berat badan, kehilangan, dan kelelahan; gejala-gejala ini sering dikaitkan dengan kemoterapi atau keganasan itu sendiri. Pasien dengan defisiensi ACTH parsial memiliki beberapa kortisolsekresi dan mungkin tidak memiliki gejala sampai stres oleh penyakit atau pembedahan.

5. Defisiensi PRL

Muncul pada wanita dengan kegagalan untuk menyusui di masa nifas.

6. Panhipopituitarisme

Kondisi ini mengacu pada kekurangan beberapa atau semua hormon hipofisis. Hipopituitarisme biasanya muncul dengan kesulitan menyusui dan amenore. Mungkin juga

ada hipogonadotropik hipogonadisme (62%), diabetes insipidus (54%), sakit kepala (50%), hipotiroidisme (48%), defisiensi ACTH (47%), defisiensi GH (37%), dan hiperprolaktinemia (36%), yang mungkin disalahartikan oleh dokter sebagai prolaktinoma.

7. Kerusakan Hipotalamus

Hal ini dapat menyebabkan obesitas dan gangguan kognitif. Hipopituitarisme terjadi tetapi biasanya bersamaan dengan peningkatan kadar PRL serum. Efek tumor lokal dapat menyebabkan sakit kepala atau kompresi saraf optik dengan visual gangguan lapangan.

B. Temuan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium awal mungkin menunjukkan hiponatremia atau hipoglikemia. Hipoglikemia puasa dapat terjadi dengan hipoadrenalisme sekunder, hipotiroidisme, atau defisiensi GH. Hiponatremia dapat disebabkan oleh hipotiroidisme atau hipoadrenalisme. Pasien dengan hipofisitis limfositik sering mengalami peningkatan serum antinuklear atau antibodi antisitoplasma. Pasien

dengan hipopituitarisme tanpa etiologi yang pasti harus diskruining untuk hemokromatosis dengan feritin serum atau saturasi besi dan transferin.

Hipogonadisme hipogonadotropik pria didiagnosis dengan pengambilan darah sebelum jam 10 pagi setelah puasa semalaman pada pria tanpa penyakit akut atau subakut. Pria yang terkena memiliki total serum puasa yang rendah atau testosteron serum bebas dengan LH serum yang rendah atau normal. Sebuah PRL serum juga diperoleh, karena hiperprolaktinemia penyebab apapun dapat mengakibatkan hipogonadisme.

Hipogonadisme hipogonadotropik wanita dicurigai pada wanita tidak hamil dengan amenore atau oligomenore, yang tidak memiliki penyakit akut, hipertiroidisme, atau hiperandrogenisme. Estradiol serum rendah dan FSH serum rendah atau normal. Pada wanita tidak hamil, PRL serum diperoleh, karena hiperprolaktinemia dengan penyebab apa pun dapat menyebabkan hipogonadisme. Pada wanita pascamenopause, tidak adanya peningkatan serum FSH (pada wanita yang tidak menggunakan

penggantian estrogen) menunjukkan defisiensi gonadotropin.

Hipotiroidisme sentral didiagnosis dengan kadar tiroksin bebas serum (FT4) yang rendah dalam pengaturan penyakit hipofisis. TSH serum bisa rendah, normal, atau bahkan sedikit meningkat (anehnya). Hipotiroidisme sentral dapat muncul ketika pasien memulai penggantian GH, sehingga kadar tiroid harus dipantau dalam pengaturan itu. Pasien yang menjalani operasi hipofisis harus dinilai untuk hipotiroidisme sentral sebelum operasi dan lagi 6 minggu pasca operasi.

Insufisiensi adrenal sentral didiagnosis setelah menahan penggantian kortikosteroid setidaknya selama 18-24 jam. Darah diambil pada pukul 8-9 pagi untuk ACTH plasma awal dan kortisol serum. Kortisol serum kurang dari 3 mcg/dL (80 nmol/L) biasanya menunjukkan insufisiensi adrenal, sedangkan kortisol serum pukul 8-9 pagi yang lebih tinggi dari 15 mcg/dL (400 nmol/L) biasanya menyingkirkan insufisiensi adrenal. Untuk kadar kortisol pukul 8-9 pagi antara 3 dan 15 mcg/dL, tes

cosyntropin sering diperlukan. Untuk tes cosyntropin, pasien harus menahan setiap penggantian kortikosteroid setidaknya selama 18-24 jam. Pada pukul 8-9 pagi, darah diambil untuk serum kortisol, ACTH, dan dehydroepiandrosterone (DHEA); kemudian cosyntropin (sintetis ACTH1-24) 0,25 mg diberikan secara intramuskular atau intravena. Kortisol serum lain diperoleh 45 menit setelah injeksi cosyntropin; kortisol serum terstimulasi kurang dari 20 mcg/dL (550 nmol/L) menunjukkan kemungkinan insufisiensi adrenal. Dengan kerusakan hipofisis bertahap dan awal perjalanan defisiensi ACTH, pasien dapat memiliki kortisol serum terstimulasi sebesar 20 mcg/dL atau lebih (550 nmol/L) tetapi kortisol serum pada pukul 8 pagi awal adalah 5 mcg/dL (138 nmol/L).) atau kurang, yang mencurigakan untuk insufisiensi adrenal. Kadar ACTH serum dasar rendah atau normal pada hipoadrenalisme sekunder, yang membedakannya dari penyakit adrenal primer. Serum DHEA adalah proxy untuk ACTH; kadarnya biasanya rendah pada pasien dengan defisiensi adrenal sekunder, membantu memastikan diagnosis.

Hiponatremia dapat terjadi, terutama bila terdapat defisiensi ACTH dan TSH.

Untuk pasien dengan tanda-tanda insufisiensi adrenal sekunder (hiponatremia, hipotensi, tumor hipofisis) tetapi hasil tes cosyntropin batas, pengobatan dapat dilembagakan secara empiris dan tes diulang di kemudian hari. Pasien yang menjalani operasi hipofisis dengan fungsi adrenal praoperasi yang normal harus memiliki pendekatan klinis individual untuk penggantian kortikosteroid pascaoperasi sampai fungsi ACTH-adrenal dapat diuji ulang pascaoperasi.

Defisiensi GH pada orang dewasa sulit didiagnosis, karena sekresi GH normalnya berdenyut dan kadar GH serum biasanya tidak terdeteksi hampir sepanjang hari. Juga, orang dewasa (terutama pria) secara fisiologis cenderung menghasilkan lebih sedikit GH ketika mereka berusia di atas 50 tahun atau mengalami obesitas perut. Oleh karena itu, defisiensi GH patologis sering disimpulkan dengan gejala defisiensi GH dengan adanya destruksi hipofisis atau defisiensi hormon hipofisis lainnya. Defisiensi GH

terjadi pada 96% pasien dengan tiga atau lebih defisiensi hormon hipofisis lainnya dan serum IGF-1 yang rendah. Sementara GH merangsang produksi IGF-1, kadar IGF-1 serum bukanlah tes yang sensitif (sekitar 50%) atau spesifik untuk defisiensi GH pada orang dewasa. Sementara kadar IGF-1 serum yang sangat rendah (kurang dari 84 mcg/L) biasanya menunjukkan defisiensi GH, kadar IGF-1 juga terjadi pada malnutrisi, puasa berkepanjangan, estrogen oral, hipotiroidisme, diabetes mellitus yang tidak terkontrol, dan gagal hati. Pada defisiensi GH (tetapi juga pada kebanyakan orang dewasa di atas usia 40), kadar GH serum yang dirangsang oleh olahraga tetap kurang dari 5 ng/mL dan biasanya gagal meningkat.

Tes stimulasi GH provokatif untuk membantu mendiagnosis defisiensi GH dewasa memiliki sensitivitas hanya 66%. Oleh karena itu, percobaan terapeutik terapi GH harus dipertimbangkan untuk pasien simtomatik yang memiliki serum IGF-1 kurang dari 84 mcg/L atau tiga defisiensi hormon hipofisis lainnya. Tes stimulasi GH yang provokatif terkadang diindikasikan atau diperlukan untuk perlindungan

asuransi terapi GH. Jika kadar IGF-1 serum kurang dari 84 mcg/L atau defisiensi hormon hipofisis multipel lainnya, pengujian stimulasi GH yang provokatif dapat diindikasikan untuk pasien berikut: (1) pasien dewasa muda yang telah menyelesaikan terapi GH untuk defisiensi GH masa kanak-kanak dan telah mencapai pertumbuhan linier maksimal; (2) pasien yang memiliki tumor hipotalamus atau hipofisis atau yang telah menerima pembedahan atau terapi radiasi pada area tersebut; dan (3) pasien yang pernah mengalami trauma kepala, kecelakaan serebrovaskular, atau ensefalitis sebelumnya. Bila diperlukan, pengujian tersebut biasanya memerlukan pengukuran GH serum setelah rangsangan provokatif. Uji stimulasi GH macimorelin oral (Macrilen) dosis tunggal melibatkan pemberian oral macimorelin (sekretogogue GH) kepada individu yang berpuasa dengan dosis 0,5 mg/kg berat badan. Sampel darah untuk GH diambil segera sebelum pemberian dan kemudian pada 30, 45, 60, dan 90 menit sesudahnya. Tingkat GH serum maksimum di bawah 5,1 ng/mL menunjukkan defisiensi GH dengan sensitivitas 92%

dan spesifisitas 96%. Tes stimulasi glukagon adalah alternatif praktis untuk tes stimulasi GH provokatif tradisional untuk mendiagnosis defisiensi GH patologis atau defisiensi GH fungsional karena penuaan atau obesitas. Seharusnya tidak diberikan kepada pasien yang kekurangan gizi atau yang belum makan selama lebih dari 48 jam. Glukagon 1,0 mg (atau 1,5 mg jika berat badan lebih dari 200 lbs [90 kg]) diberikan secara intramuskular kepada pasien yang belum makan selama 8-9 jam. Serum GH diukur sebelum injeksi dan setiap 30 menit selama 4 jam. Pada pasien dengan defisiensi GH, GH serum maksimum biasanya kurang dari 3 mcg/L. Tes ini cukup sensitif (95%), tetapi kurang spesifik, sebagian besar karena obesitas. Oleh karena itu, untuk individu yang kelebihan berat badan atau obesitas (indeks massa tubuh [BMI] adalah 25 kg/m² atau lebih), defisiensi GH dianggap mungkin terjadi jika GH yang distimulasi di bawah 1 ng/mL. Efek samping biasanya ringan, tetapi mual atau sakit kepala terjadi pada sekitar 20% pasien. Hipoglikemia lanjut dapat terjadi

setelah glukagon, sehingga pasien disarankan untuk segera makan setelah tes selesai.

C. Pencitraan

MRI dapat menunjukkan hipoplasia atau agenesis bulbus olfaktorius pada 75% kasus sindrom Kallmann dan pada 8% pasien dengan hipogonadisme hipogonadotropik normosmik. MRI biasanya menunjukkan pembesaran kelenjar pituitari atau tangkai hipofisis dengan peningkatan intens setelah gadolinium pada hipofisitis limfositik. MRI menunjukkan pembesaran hipofisis pada 75% kasus hipofisitis terkait ipilimumab tetapi hanya 25% kasus hipofisitis yang diinduksi agen anti-PD-1. MRI tidak diperlukan dalam kasus hipopituitarisme fungsional yang terkait dengan obesitas parah, obat-obatan, atau gangguan nutrisi.

Diagnosis Banding

Kegagalan memasuki pubertas mungkin hanya mencerminkan pubertas yang tertunda, juga dikenal sebagai keterlambatan konstitusional dalam pertumbuhan dan pubertas. Insufisiensi adrenal

sekunder dapat bertahan selama berbulan-bulan setelah terapi kortikosteroid dosis tinggi dan juga dapat terlihat dengan terapi kortikosteroid inhalasi atau topikal.

Hipotiroidisme kedua yang reversibel dengan supresi TSH dan T4 dapat disebabkan oleh penyakit berat, hipertiroidisme, dan pemberian triiodotironin, mitotane, atau bexarotene, yang mengakibatkan hipotiroidisme sentral sementara. Kortikosteroid atau megestrol secara reversibel menekan sekresi ACTH dan kortisol endogen.

Defisiensi GH terjadi secara normal dengan penuaan dan secara fisiologis dengan obesitas (reversibel dengan penurunan berat badan yang cukup). Kadar IGF-1 serum yang sangat rendah dapat dilihat dengan puasa berkepanjangan, malnutrisi, gagal hati, hipotiroidisme, dan diabetes mellitus yang tidak terkontrol.

Komplikasi

Selama penyakit stres, pasien dengan hipoadrenalisme yang tidak diobati dapat menjadi demam dan koma dan meninggal karena

hiponatremia dan syok. Di antara pasien dengan craniopharyngiomas, diabetes insipidus ditemukan pada 16% sebelum operasi dan 60% pasca operasi. Hiponatremia sering muncul secara tiba-tiba selama 2 minggu pertama setelah operasi hipofisis. Gangguan lapang pandang dapat terjadi. Kerusakan hipotalamus dapat mengakibatkan obesitas morbid serta masalah kognitif dan emosional. Terapi radiasi konvensional untuk gangguan intrakranial dapat mengakibatkan peningkatan insiden stroke iskemik pembuluh darah kecil, tumor kedua dan kerusakan fungsi hipotalamus-hipofisis.

Orang dewasa dengan defisiensi GH telah mengalami peningkatan morbiditas kardiovaskular. Jarang, perdarahan akut dapat terjadi pada tumor hipofisis besar, dimanifestasikan oleh kehilangan penglihatan yang cepat, sakit kepala, dan bukti kegagalan hipofisis akut (pituitary apoplexy) yang memerlukan dekompresi sella darurat.

Tatalaksana

A. Penggantian Kortikosteroid

Terapi jangka panjang dimulai dengan hidrokortison 10-25 mg secara oral di pagi hari dan 5-15 mg di sore hari. Kortikosteroid lain dapat digunakan; dosis dan waktu harus disesuaikan secara individual. Tidak diperlukan penggantian mineralokortikoid. Lihat Terapi Penggantian Kortikosteroid-Insufisiensi Adrenal Primer (Penyakit Addison) di bawah.

B. Penggantian Hormon Tiroid

Levothyroxine diberikan untuk mengoreksi hipotiroidisme hanya setelah pasien dinilai kekurangan kortisol atau sudah menerima kortikosteroid. Dosis pemeliharaan yang khas adalah sekitar 1,6 mcg/kg berat badan, rata-rata 125 mcg setiap hari dengan kisaran luas 25-300 mcg setiap hari. Penilaian serum TSH tidak berguna untuk memantau pasien dengan hipopituitarisme. Dosis penggantian levotiroksin yang optimal ditentukan secara klinis dengan menaikkan atau menurunkan dosis, sesuai dengan gejala pasien dan pemeriksaan klinis, sampai ditemukan dosis optimal. Pada pasien yang menerima penggantian levothyroxine yang optimal secara klinis,

kadar FT4 serum biasanya berada pada kisaran normal sedang hingga tinggi. Beberapa pasien tidak merasakan eutiroid secara klinis sampai mereka menerima levothyroxine dalam dosis di mana kadar FT4 serum sedikit meningkat; namun, kadar serum T3 atau FT3 harus dalam kisaran normal-rendah. Selama kehamilan, status klinis dan kadar FT4 serum atau T4 total perlu sering dipantau, karena dosis levotiroksin yang lebih tinggi biasanya diperlukan.

C. Penggantian Hormon Gonadotropin

Hipogonadisme hipogonadotropik terkait hiperprolaktinemia membaik atau sembuh dengan pengobatan. Penggantian hormon seks mungkin diperlukan. Lihat Hipogonadisme Pria dan Hipogonadisme Wanita. Wanita dengan panhypopituitarism memiliki defisiensi androgen yang parah yang disebabkan oleh kombinasi hipogonadisme sekunder dan insufisiensi adrenal. Bila kadar DHEA serum kurang dari 400 ng/mL, wanita juga dapat diobati dengan DHEA tingkat USP 50 mg/hari per oral. Terapi DHEA cenderung meningkatkan rambut kemaluan dan ketiak dan

mungkin sedikit meningkatkan libido, kewaspadaan, stamina, dan kesejahteraan psikologis secara keseluruhan. Untuk pria dengan oligospermia, human chorionic gonadotropin (hCG) (setara dengan LH) dapat diberikan dengan dosis 2000-3000 unit secara intramuskular tiga kali seminggu dan penggantian testosteron dihentikan. Dosis hCG disesuaikan untuk menormalkan kadar testosteron serum. Setelah 6-12 bulan pengobatan hCG, jika jumlah sperma tetap rendah, suntikan hCG dilanjutkan bersama dengan suntikan follitropin beta (FSH rekombinan sintesis) atau urofollitropin (FSH yang diturunkan dari urin). Sebuah alternatif untuk pasien dengan hipofisis utuh adalah penggunaan leuprolide (analog GnRH) dengan infus subkutan intermiten. Dengan pengobatan, volume testis meningkat dalam 5-12 bulan, dan beberapa spermatogenesis terjadi dalam banyak kasus. Dengan pengobatan terus-menerus dan penggunaan injeksi sperma intracytoplasmic untuk beberapa kasus, tingkat keberhasilan kehamilan adalah sekitar 70%. Pria sering merasa lebih baik selama terapi hCG daripada selama penggantian

testosteron. Oleh karena itu, beberapa pria mungkin memilih untuk melanjutkan terapi hCG jangka panjang. Clomiphene, 25-50 mg/hari secara oral, kadang-kadang dapat merangsang gonadotropin hipofisis laki-laki sendiri (ketika hipofisis mereka utuh), sehingga meningkatkan testosteron dan produksi sperma. Untuk induksi kesuburan pada wanita, ovulasi dapat diinduksi dengan klomifen, 50-100 mg/hari per oral selama 5 hari setiap 2 bulan. Induksi ovulasi dengan FSH dan hCG dapat menginduksi kelahiran kembar dan hanya boleh digunakan oleh mereka yang berpengalaman dengan pemberiannya.

D. Penggantian hGH (*human Growth Hormone*)

Suntikan hormon pertumbuhan manusia rekombinan (rhGH, somatropin), 0,2 mg/hari (0,6 unit internasional/hari), diberikan tiga kali seminggu. Dosis rhGH ditingkatkan setiap 2-4 minggu dengan peningkatan 0,1 mg (0,3 IU) sampai efek samping terjadi atau respons yang cukup dan kadar IGF-1 serum normal tercapai. Pada orang dewasa, jika efek yang diinginkan (misalnya, peningkatan energi dan

mentalitas, pengurangan adipositas visceral) tidak terlihat dalam 3-6 bulan pada dosis toleransi maksimum, terapi rhGH dihentikan. Terapi dengan hGH dapat menyebabkan hipotiroidisme sentral, sehingga kadar FT4 serum memerlukan pemantauan saat memulai terapi hGH.

Selama kehamilan, rhGH dapat diberikan dengan aman kepada wanita dengan hipopituitarisme dengan dosis pregestasional yang biasa selama trimester pertama, mengurangi dosis selama trimester kedua, dan menghentikan rhGH selama trimester ketiga.

Penggantian estrogen oral mengurangi produksi IGF-1 hati. Oleh karena itu, sebelum memulai terapi rhGH, estrogen oral harus diubah menjadi estradiol transdermal atau transvaginal.

Pengobatan defisiensi GH dewasa biasanya meningkatkan kualitas hidup pasien secara keseluruhan, dengan rasa kesejahteraan emosional yang lebih baik, peningkatan massa otot, dan penurunan lemak visceral dan lingkar pinggang. Pengobatan jangka panjang dengan rhGH tampaknya tidak mempengaruhi kematian.

Efek samping terapi rhGH mungkin termasuk edema perifer, kekakuan tangan, artralgia dan mialgia, parestesia, sindrom terowongan karpal, sindrom terowongan tarsal, sakit kepala, pseudotumor serebri, ginekomastia, hipertensi, dan retinopati proliferasi. Pengobatan dengan rhGH juga dapat menyebabkan sleep apnea, insomnia, dyspnea, berkeringat, dan kelelahan. Efek samping biasanya hilang segera setelah pengurangan dosis yang cukup. Terapi penggantian dengan rhGH tidak meningkatkan risiko keganasan atau pertumbuhan kembali neoplasma hipofisis atau otak; kadar IGF-1 serum harus dijaga dalam kisaran normal.

GH tidak boleh diberikan selama sakit kritis, karena pemberian rhGH dosis sangat tinggi meningkatkan mortalitas pada pasien yang menerima perawatan intensif. Saat ini tidak ada peran pengganti GH yang terbukti untuk defisiensi GH fisiologis yang terlihat pada obesitas perut atau penuaan normal.

E. Terapi Lain

Pembedahan transsphenoidal selektif biasanya dilakukan untuk reseksi massa hipofisis

nonprolaktinoma dan kista celah Rathke yang menyebabkan gejala lokal atau hipopituitarisme. Operasi semacam itu membalikkan hipopituitarisme pada sebagian kecil kasus. Pasien dengan hipofisis limfositik telah diobati dengan terapi kortikosteroid dan imunosupresan lainnya tanpa banyak respon dan tanpa membalikkan hipopituitarisme.

Prognosis

Secara fungsional, sebagian besar pasien dengan hipopituitarisme baik-baik saja dengan penggantian hormon. Pria dengan infertilitas yang diobati dengan hCG/FSH atau GnRH kemungkinan akan melanjutkan spermatogenesis jika mereka telah mengalami maturasi seksual dan memiliki testis yang turun dengan kadar serum inhibin B awal di atas 60 pg/mL. Wanita di bawah usia 40 tahun dengan infertilitas akibat hipogonadisme hipogonadotropik biasanya dapat memiliki induksi ovulasi yang berhasil. Hipopituitarisme akibat tumor hipofisis dapat reversibel dengan agonis dopamin untuk prolaktinoma (lihat Prolaktinoma, di bawah) atau dengan reseksi selektif tumor secara hati-hati.

Pemulihan spontan dari hipopituitarisme yang terkait dengan penebalan tangkai hipofisis telah dilaporkan. Pasien juga dapat pulih dari hipopituitarisme fungsional karena olahraga berlebihan atau penurunan berat badan jika mereka sangat mengurangi olahraga dan menambah berat badan; sekitar setengah dari pria mendapatkan kembali kadar testosteron serum normal. Pembalikan spontan hipogonadisme hipogonadotropik terisolasi idiopatik terjadi pada sekitar 10% pasien setelah beberapa tahun terapi penggantian hormon (HRT). Namun, hipopituitarisme biasanya permanen, dan HRT jangka panjang biasanya diperlukan.

Pasien dengan hipopituitarisme memiliki peningkatan risiko kematian, terutama wanita dan mereka yang didiagnosis pada usia yang lebih muda, yang memiliki kraniofaringioma, atau yang memerlukan operasi transkranial atau terapi radiasi. Ada juga peningkatan risiko kematian akibat infeksi dengan krisis adrenal pada pasien dengan insufisiensi sekunder yang tidak diobati. Beberapa tumor hipofisis bersifat invasif lokal. Kista celah Rathke

asintomatik mungkin tidak memerlukan pembedahan tetapi memerlukan pengawasan endokrin, oftalmik, dan pemindaian.

- Abarel F et al. Management of endocrine disease: Immune checkpoint inhibitors-induced hypophysitis. *Eur J Endocrinol.* 2019 Sep;181(3):R107–18. [PMID: 31311002]
- Dwyer AA et al. Functional hypogonadotropic hypogonadism in men: underlying neuroendocrine mechanisms and natural history. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Aug 1;104(8):3403–14. [PMID: 31220265]
- Faje A et al. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol.* 2019 Sep;181(3):211–9. [PMID: 31176301]
- Fleseriu M et al. Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):3888–921. [PMID: 27736313]
- Melmed S. Pathogenesis and diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *N Engl J Med.* 2019 Jun 27;380(26):2551–62. [PMID: 31242363]
- Molitch ME. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas: a review. *JAMA.* 2017 Feb 7;317(5):516–24. [PMID: 28170483]

DIABETES INSIPIDUS SENTRAL

ESSENSIAL

- Defisiensi hormon antidiuretik (ADH) dengan poliuria (2-20 L/hari) dan polidipsia.
- Hipernatremia terjadi jika asupan cairan tidak memadai.

Pertimbangan Umum

Diabetes insipidus sentral adalah penyakit langka yang disebabkan oleh defisiensi vasopresin (hormon antidiuretik [ADH]) dari hipofisis posterior.

Diabetes insipidus sentral primer (tanpa lesi yang dapat diidentifikasi pada MRI hipofisis dan hipotalamus) menyumbang sekitar sepertiga dari semua kasus diabetes insipidus. Diabetes insipidus familial terjadi sebagai sifat genetik yang dominan dengan gejala berkembang pada usia sekitar 2 tahun. Diabetes insipidus juga terjadi pada sindrom Wolfram, gangguan resesif autosomal langka yang juga dikenal dengan singkatan DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus tipe 1, atrofi optik, dan tuli). Diabetes insipidus sentral mungkin juga

idiopatik atau karena autoimunitas terhadap sel-sel yang mensekresi arginine vasopressin (AVP) hipotalamus. Diabetes insipidus sentral yang reversibel dapat terjadi selama kemoterapi dengan temozolomide dan pada fase preleukemik myelodysplastic leukemia myelogenous akut. Ketamin juga telah dilaporkan menyebabkan diabetes insipidus sentral sementara.

Diabetes insipidus sentral sekunder paling sering disebabkan oleh kerusakan hipotalamus atau tangkai hipofisis oleh tumor, hipofisitis, infark, perdarahan, ensefalopati anoksik, trauma bedah atau kepala. Lebih jarang, diabetes insipidus sentral disebabkan oleh infeksi (misalnya, ensefalitis, tuberkulosis, sifilis), atau granuloma (sarkoidosis atau granulomatosis sel Langerhans). Terapi imun kanker dengan avelumab antibodi monoklonal anti-PD-L1 telah dilaporkan menyebabkan diabetes insipidus sentral yang reversibel. Metastasis ke hipofisis lebih mungkin menyebabkan diabetes insipidus (33%) daripada adenoma hipofisis (1%).

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gejala penyakit ini adalah rasa haus yang intens, terutama dengan keinginan untuk minum air es, dengan volume cairan yang dicerna bervariasi dari 2 L hingga 20 L setiap hari, dan poliuria, dengan volume urin yang besar dan berat jenis urin yang rendah (biasanya kurang dari 1,006 dengan asupan cairan ad libitum). Urin sebaliknya normal. Diabetes insipidus parsial muncul dengan gejala yang kurang intens dan harus dicurigai pada pasien dengan enuresis. Kebanyakan pasien dengan diabetes insipidus mampu menjaga keseimbangan cairan dengan terus menelan air dalam jumlah besar. Namun, pada pasien tanpa akses gratis ke air atau dengan pusat haus hipotalamus yang rusak dan sensasi haus yang berubah, diabetes insipidus dapat muncul dengan hipernatremia dan dehidrasi. Diabetes insipidus diperburuk oleh pemberian kortikosteroid dosis tinggi, yang meningkatkan pembersihan air bebas ginjal.

B. Temuan Laboratorium

Diagnosis diabetes insipidus sentral adalah diagnosis klinis; tidak ada tes laboratorium diagnostik

tunggal. Evaluasi harus mencakup pengumpulan urin 24 jam untuk volume dan kreatinin. Volume urin kurang dari 2 L/24 jam (tanpa hipernatremia) mengesampingkan diabetes insipidus. Pasien dapat diuji selama asupan cairan ad libitum. Sebuah urin acak diuji untuk osmolalitas. Tes darah meliputi vasopresin plasma dan glukosa serum, nitrogen urea, kalsium, kalium, natrium, dan asam urat.

Kadar AVP plasma biasanya rendah (di bawah 1 pg/mL) dengan diabetes insipidus sentral dan poliuria primer, sedangkan kadar AVP plasma normal atau meningkat (lebih dari 2,5 pg/mL) dengan diabetes insipidus nefrogenik. Osmolalitas plasma 300 mOsm/kg atau lebih menunjukkan diabetes insipidus sentral atau nefrogenik, sedangkan osmolalitas plasma 280 mOsm/kg atau kurang menyiratkan polidipsia primer sebagai diagnosis. Osmolalitas urin rendah (300 mOsm/L atau lebih rendah) pada ketiga kondisi poliurik dan bukan merupakan tes yang membantu. Hiperurisemia sering terjadi pada diabetes insipidus sentral dan nefrogenik, sedangkan pada polidipsia primer jarang terjadi.

Sebuah "tes tantangan vasopresin" diawasi dapat dilakukan: Desmopresin asetat 0,05-0,1 mL (5-10 mcg) intranasal (atau 1 mcg subkutan atau intravena) diberikan, dengan pengukuran volume urin selama 12 jam sebelum dan 12 jam setelah pemberian. Natrium serum diperoleh pada awal, 12 jam setelah desmopresin, dan segera jika gejala hiponatremia berkembang. Pasien dengan diabetes insipidus sentral mengalami penurunan rasa haus dan poliuria yang jelas; natrium serum biasanya tetap normal. Dosis desmopresin digandakan jika responsnya kecil. Pada pasien dengan polidipsia primer, tantangan desmopresin tidak menyebabkan penurunan polidipsia yang signifikan. Pasien dengan diabetes insipidus nefrogenik tidak menunjukkan respon pada polidipsia atau volume urin. Tes lain untuk membedakan diabetes insipidus sentral dari polidipsia primer melibatkan pengukuran plasma kopeptin plasma terstimulasi hipertonik 3% yang diawasi dengan hati-hati, fragmen C-terminal dari vasopresin pra-pro-arginin. Saline hipertonik 3% diberikan secara intravena sebagai 250 mL bolus, diikuti dengan

laju infus kontinu 0,15 mL/kg/menit. Natrium plasma diukur stat setiap 30 menit; ketika kadar natrium plasma mencapai 150 mmol/L, darah diambil untuk kopeptin plasma. Kadar 4,9 pmol/L atau kurang membantu memastikan diagnosis diabetes insipidus sentral.

C. Pencitraan

Membedakan diabetes insipidus sentral dari polidipsia primer biasanya memerlukan MRI hipofisis dan hipotalamus. “Bright spot” posterior normal yang terlihat pada gambar MRI T1-weighted tidak terdeteksi atau kecil dengan diabetes insipidus sentral, sedangkan normal pada polidipsia primer dan diabetes insipidus nefrogenik. MRI juga dapat mendeteksi patologi yang bertanggung jawab untuk diabetes insipidus sentral.

Diagnosis Banding

Diabetes insipidus sentral harus dibedakan dari poliuria yang disebabkan oleh polidipsia psikogenik, diabetes mellitus, sindrom Cushing, hiperkalsemia,

hipokalemia, dan poliuria nokturnal penyakit Parkinson.

Diabetes insipidus yang diinduksi vasopresinase dapat terlihat pada trimester terakhir kehamilan, terkait dengan oligohidramnion, preeklamsia, atau disfungsi hati, dan pada masa nifas. Vasopresin sirkulasi ibu dihancurkan oleh vasopresinase plasenta; Namun, desmopresin sintetis tidak terpengaruh.

Diabetes insipidus nefrogenik disebabkan oleh tidak responsifnya tubulus ginjal terhadap sekresi normal vasopresin. Bentuk bawaan bersifat familial dan ditularkan sebagai sifat terkait-X; hal ini disebabkan oleh gangguan ekspresi reseptor vasopresin V2 ginjal atau saluran air yang sensitif terhadap vasopresin. Orang dewasa sering juga mengalami hiperurisemia. Bentuk didapat biasanya kurang parah dan terjadi pada pielonefritis, amiloidosis ginjal, mieloma, deplesi kalium, sindrom Sjögren, anemia sel sabit, hiperkalsemia kronis, atau pemulihan dari nekrosis tubular akut. Obat-obatan tertentu (misalnya, kortikosteroid, diuretik,

demeclocycline, lithium, foscarnet, atau methicillin) dapat menyebabkan diabetes insipidus nefrogenik.

Komplikasi

Jika air tidak tersedia, keluaran urin yang berlebihan akan menyebabkan dehidrasi berat dan hipernatremia yang memburuk. Pasien dengan gangguan mekanisme rasa haus sangat rentan terhadap hipernatremia, seperti juga mereka yang mengalami gangguan mental yang lupa meminum desmopresin. Desmopresin asetat yang berlebihan dapat menyebabkan keracunan air dan hiponatremia

Tatalaksana

Kasus ringan diabetes insipidus tidak memerlukan pengobatan selain asupan cairan yang cukup. Pengurangan faktor yang memperberat (misalnya kortikosteroid) akan memperbaiki poliuria.

Desmopresin asetat adalah pengobatan pilihan untuk diabetes insipidus sentral dan untuk diabetes insipidus yang diinduksi vasopresinase yang berhubungan dengan kehamilan atau masa nifas. Desmopresin asetat (larutan 100 mcg/mL) diberikan secara intranasal setiap 12-24 jam sesuai kebutuhan

untuk haus dan poliuria. Ini dapat diberikan melalui inhaler hidung dosis terukur yang mengandung 0,1 mL (10 mcg / semprotan) atau melalui tabung rhinal yang dikalibrasi. Dosis awal adalah satu semprotan dosis terukur atau 0,05-0,1 mL setiap 12-24 jam, dan dosisnya kemudian disesuaikan secara individual sesuai dengan respons. Desmopresin nasal dapat menyebabkan rinitis atau konjungtivitis. Jika persiapan generik tidak efektif, beralih ke merek desmopresin dapat memberikan kelegaan. Desmopresin oral dimulai pada 0,05 mg dua kali sehari dan ditingkatkan hingga maksimum 0,4 mg setiap 8 jam, jika diperlukan. Desmopresin oral sangat berguna untuk pasien dengan rinitis atau konjungtivitis yang berkembang dari sediaan hidung. Gejala gastrointestinal, astenia, dan peningkatan ringan pada enzim hati dapat terjadi dengan persiapan oral. Desmopresin sublingual, 60, 120, atau 250 mcg, tidak tersedia di Amerika Serikat; hiponatremia telah dilaporkan dengan formulasi ini. Desmopresin dapat diberikan secara intravena, intramuskular, atau

subkutan dalam dosis 1-4 mcg setiap 12-24 jam sesuai kebutuhan.

Desmopresin dapat menyebabkan hiponatremia, tetapi hal ini jarang terjadi jika dosis efektif minimum digunakan dan pasien membiarkan rasa haus terjadi setiap 1-2 hari. Desmopresin terkadang dapat menyebabkan agitasi, perubahan emosional, dan depresi dengan peningkatan risiko bunuh diri. Pasien harus dipantau oleh keluarga, teman, dan staf medis ketika terapi desmopresin dimulai.

Prognosis

Diabetes insipidus sentral setelah pembedahan hipofisis atau trauma kepala biasanya hilang setelah sehari-hari hingga berminggu-minggu tetapi dapat menjadi permanen jika hipotalamus atau tangkai hipofisis bagian atas rusak. Diabetes insipidus sentral kronis biasanya lebih merupakan ketidaknyamanan daripada kondisi medis yang mengerikan. Hipernatremia dapat terjadi, terutama ketika pusat haus hipotalamus rusak, tetapi diabetes insipidus tidak mengurangi harapan hidup, dan prognosinya adalah penyakit yang mendasarinya. Pengobatan

dengan desmopresin memungkinkan tidur dan aktivitas normal.

Christ-Crain M et al. Copeptin in the differential diagnosis of hypotonic polyuria. *J Endocrinol Invest*. 2020 Jan;43(1):21–30. [PMID: 31368050]

Gubbi S et al. Diagnostic testing for diabetes insipidus. *Endotext* [Internet]. 2019 Feb 10. [PMID: 30779536]

Zhao C et al. Anti-PD-L1 treatment induced central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Feb 1;103(2):365–9. [PMID: 29220526]

AKROMEGALI & GIGANTISME

ESSENSIAL

- Tumor neuroendokrin hipofisis.
 - Gigantisme: sebelum penutupan epifisis.
 - Akromegali: pertumbuhan berlebihan pada tangan, kaki, rahang, organ dalam.
 - Amenore, hipertensi, sakit kepala, kehilangan bidang visual, kelemahan.
 - Jabat tangan yang lembut, pucat, berkeringat.
 - Peningkatan IGF-1 serum.
-

Pertimbangan Umum

GH memberikan banyak efek pertumbuhan dengan merangsang pelepasan IGF-1 dari hati dan jaringan lain. Akromegali hampir selalu disebabkan oleh adenoma hipofisis. Sebagian besar adalah makroadenoma (lebih dari 1 cm). Tumor ini mungkin invasif secara lokal, terutama ke dalam sinus kavernosa. Kurang dari 1% bersifat ganas. Akromegali biasanya sporadis tetapi mungkin jarang bersifat familial, dengan kurang dari 3% disebabkan oleh multiple endokrin neoplasia (MEN) tipe 1 atau 4. Akromegali juga jarang terlihat pada sindrom McCune-Albright dan kompleks Carney. Akromegali kadang-kadang disebabkan oleh sekresi ektopik GHRH atau GH yang disekresikan oleh limfoma, tumor hipotalamus, karsinoid bronkial, atau tumor pankreas.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

GH yang berlebihan menyebabkan perawakan tinggi dan gigantisme jika terjadi pada masa muda, sebelum penutupan epifisis. Setelah itu, akromegali berkembang. Tangan membesar dan jabat tangan pucat dan lembab adalah ciri khasnya. Jari-jari melebar, menyebabkan pasien memperbesar cincin mereka. Sindrom terowongan karpal sering terjadi. Kaki juga tumbuh, terutama di lebar sepatu. Fitur wajah menjadi kasar karena tulang dan sinus tengkorak membesar; ukuran topi bertambah. Mandibula menjadi lebih menonjol, menyebabkan prognatisme dan maloklusi. Jarak gigi melebar. Foto-foto lama pasien dapat menjadi perbandingan yang berguna.

Pasien mengalami makroglosia, seperti halnya hipertrofi jaringan faring dan laring; ini menyebabkan suara yang dalam dan kasar dan terkadang membuat intubasi menjadi sulit. Apnea tidur obstruktif dapat terjadi. Sebuah gondok dapat dicatat. Hipertensi (50%) dan kardiomegali sering terjadi. Saat diagnosis, sekitar 10% pasien akromegali mengalami dilatasi ventrikel kiri dan gagal jantung dengan penurunan

fraksi ejeksi. Pertambahan berat badan adalah tipikal, terutama pada otot dan tulang. Resistensi insulin biasanya ada dan sering menyebabkan diabetes mellitus (30%). Artralgia dan artritis degeneratif terjadi. Pertumbuhan berlebih dari tulang belakang dapat menyebabkan stenosis tulang belakang. Polip usus besar sering terjadi, terutama pada pasien dengan papiloma kulit. Kulit juga dapat bermanifestasi hiperhidrosis, penebalan, jerawat kistik, tag kulit, dan acanthosis nigricans.

Tumor hipofisis yang mensekresi GH biasanya menyebabkan beberapa derajat hipogonadisme, baik dengan sekresi PRL atau oleh tekanan langsung pada jaringan hipofisis normal. Penurunan libido dan disfungsi ereksi sering terjadi pada pria dan menstruasi tidak teratur atau amenore pada wanita. Wanita yang hamil memiliki peningkatan risiko diabetes gestasional dan hipertensi. Hipotiroidisme sekunder kadang-kadang terjadi; hipoadrenalisme tidak biasa. Sakit kepala sering terjadi. Hemianopia temporal dapat terjadi sebagai akibat dari kiasma

optikum yang terhalang oleh pertumbuhan tumor suprasellar.

B. Temuan Laboratorium

Untuk tujuan skrining, serum IGF-1 acak dapat diperoleh. Jika normal untuk usia, akromegali disingkirkan. Untuk evaluasi lebih lanjut, pasien harus puasa minimal 8 jam (kecuali air), tidak sakit akut, dan tidak berolahraga pada hari pengujian. Pemeriksaan berikut: GH serum, IGF-1 (meningkat dan biasanya lebih dari lima kali normal pada pasien akromegali), PRL (disekresikan oleh banyak tumor yang mensekresi GH), glukosa (diabetes mellitus sering terjadi pada akromegali), enzim hati dan kreatinin atau urea serum nitrogen (gagal hati atau penyakit ginjal dapat secara keliru meningkatkan GH), kalsium serum (untuk menyingkirkan hiperparatiroidisme), fosfor anorganik serum (seringkali meningkat), T4 bebas serum, dan TSH (hipotiroidisme sekunder sering terjadi pada akromegali; hipotiroidisme primer dapat meningkatkan PRL). Akromegali dikecualikan jika GH serum kurang dari 1 mcg/L; namun, banyak individu normal dapat memiliki serum GH di atas

level ini. Oleh karena itu, tes supresi glukosa biasanya dilakukan. Sirup glukosa (100 g) diberikan secara oral, dan GH serum diukur 60 menit sesudahnya; akromegali dikecualikan jika GH serum ditekan hingga di bawah 0,4 mcg/L dengan uji GH ultrasensitif. IGF-1 serum dan GH yang disupresi glukosa biasanya merupakan tes komplementer; namun, perbedaan antara keduanya terjadi pada 30% pasien.

C. Pencitraan

MRI menunjukkan tumor hipofisis pada lebih dari 90% pasien akromegali. MRI umumnya lebih unggul dari CT scan, terutama dalam pengaturan pasca operasi. Radiografi tengkorak mungkin menunjukkan sella yang membesar dan tengkorak yang menebal. Radiografi juga dapat menunjukkan rumbai dari falang terminal jari tangan dan kaki. Pandangan lateral kaki menunjukkan peningkatan ketebalan bantalan tumit.

Diagnosis Banding

Akromegali aktif harus dibedakan dari gambaran kasar familial, tangan dan kaki besar, dan prognatisme terisolasi dan dari akromegali tidak aktif ("burned-out") di mana telah terjadi remisi spontan karena infark adenoma hipofisis. Gigantisme yang diinduksi GH harus dibedakan dari perawakan tinggi keluarga dan dari defisiensi aromatase.

Kadar GH serum yang sangat tinggi dapat disebabkan oleh olahraga atau makan sesaat sebelum tes; penyakit akut atau agitasi; gagal hati atau penyakit ginjal; kekurangan gizi; diabetes mellitus; atau pengobatan bersamaan dengan estrogen oral, beta-blocker, atau clonidine. Akromegali bisa sulit untuk didiagnosis selama kehamilan, karena plasenta menghasilkan GH dan tes GH komersial mungkin tidak dapat membedakan antara GH hipofisis dan plasenta. Selama masa remaja normal, serum IGF-1 biasanya meningkat dan GH mungkin gagal ditekan.

Komplikasi

Komplikasi termasuk hipopituitarisme, hipertensi, intoleransi glukosa atau diabetes mellitus, pembesaran jantung, gagal jantung, dan polip usus

besar. Radang sendi pinggul, lutut, dan tulang belakang dapat mengganggu seperti halnya sindrom terowongan karpal. Kompresi kabel dapat terjadi. Defek lapang pandang mungkin berat dan progresif. Kehilangan penglihatan akut atau kelumpuhan saraf kranial dapat terjadi jika tumor mengalami perdarahan spontan dan nekrosis (pituitary apoplexy)

Tatalaksana

A. Bedah mikro pituitary

Pembedahan hipofisis transsphenoidal mencapai remisi pada sekitar 70% pasien yang diikuti selama 3 tahun. Dengan tumor yang lebih kecil dari 2 cm dan kadar GH di bawah 50 ng/mL, operasi hipofisis transsphenoidal berhasil pada 80% pasien. Perluasan ekstrasel dari tumor hipofisis, terutama invasi sinus kavernosus, mengurangi kemungkinan penyembuhan dengan pembedahan. Pembedahan transsphenoidal biasanya ditoleransi dengan baik, tetapi komplikasi terjadi pada sekitar 12% pasien, termasuk infeksi, kebocoran cairan serebrospinal (CSF), dan hipopituitarisme. Pascaoperasi, kadar GH segera

turun. Dengan operasi yang berhasil, kadar GH serum dikendalikan, didefinisikan sebagai titik nadir GH serum di bawah 0,4 mcg/L (uji ultrasensitif) setelah pemberian glukosa oral. Kadar IGF-1 serum kembali ke kisaran referensi tetapi pengujian harus dilakukan setidaknya 12 minggu setelah operasi. Gangguan cairan dan elektrolit terjadi pada sebagian besar pasien; diabetes insipidus dapat terjadi dalam 2 hari pascaoperasi tetapi biasanya ringan dan dapat sembuh sendiri. Hiponatremia dapat terjadi secara tiba-tiba 4-13 hari pascaoperasi pada 21% pasien; gejala mungkin termasuk mual, muntah, sakit kepala, malaise, atau kejang. Hal ini diperlakukan dengan air bebas dan pembatasan cairan hipotonik. Sangat bijaksana untuk memantau kadar natrium serum pasca operasi. Diaphoresis dan carpal tunnel syndrome sering membaik dalam sehari setelah operasi. Kortikosteroid diberikan perioperatif dan diturunkan ke dosis pengganti selama 1 minggu; hidrokortison dihentikan dan tes stimulasi cosyntropin dilakukan sekitar 6 minggu setelah operasi. Pada saat itu, pasien

diskrining untuk hipotiroidisme sekunder (dengan serum FT4) dan hipogonadisme sekunder.

B. Medikamentosa

Pasien akromegali dengan remisi biokimia yang tidak lengkap setelah operasi hipofisis dapat mengambil manfaat dari terapi medis dengan agonis dopamin, analog somatostatin, tamoxifen, atau pegvisomant.

Cabergoline adalah agonis dopamin oral pilihan. Ini paling berhasil untuk tumor yang mensekresi PRL dan GH tetapi juga bisa efektif untuk pasien dengan kadar PRL serum normal. Cabergoline dapat dicoba sebagai monoterapi untuk pasien dengan kadar IGF-1 serum di atas normal tetapi kurang dari 2,5 kali batas atas normal. Cabergoline akan menyusutkan sepertiga dari tumor hipofisis terkait akromegali lebih dari 50%. Tampaknya aman selama kehamilan. Dosis awal adalah 0,25 mg secara oral dua kali seminggu, yang secara bertahap ditingkatkan menjadi dosis maksimum 1 mg tiga kali seminggu (berdasarkan kadar serum GH dan IGF-1).

Octreotide LAR dan lanreotide adalah analog somatostatin kerja panjang yang diberikan melalui injeksi subkutan bulanan. Mereka dapat mencapai kadar serum GH di bawah 2 ng/mL pada 79% pasien dan kadar IGF-1 serum normal pada 53% pasien. Pasireotide adalah analog somatostatin kerja panjang lainnya yang lebih efektif dalam menekan sekresi GH pada pasien yang resisten; namun, hiperglikemia sering terjadi dan distribusinya terbatas di Amerika Serikat.

Raloxifene adalah modulator reseptor estrogen selektif (SERM) yang mungkin berguna untuk akromegali persisten pada pria dan wanita yang pascamenopause atau yang pernah menderita kanker payudara. Raloxifene (60 mg per oral dua kali sehari) tidak menurunkan kadar GH serum tetapi menormalkan kadar IGF-1 serum pada 46% pasien. Kadar testosteron serum meningkat pada pria.

Pegvisomant, antagonis reseptor GH, diberikan melalui injeksi subkutan setiap hari. Ini memblokir produksi IGF-1 hati tetapi tidak mengecilkan tumor yang mensekresi GH. Terapi pegvisomant

menghasilkan pengurangan gejala dan menormalkan kadar IGF-1 serum pada lebih dari 90% pasien. Pasien perlu dipantau secara hati-hati untuk pertumbuhan tumor hipofisis dengan pemeriksaan lapang pandang, kadar GH, dan pemindaian MRI hipofisis.

C. Stereotactic Radiosurgery

Pasien akromegali yang tidak mencapai remisi lengkap dengan operasi transsphenoidal atau terapi medis dapat diobati dengan satu atau kombinasi dari tiga jenis radiosurgery stereotactic: linear accelerator (misalnya, Cyberknife), radiosurgery pisau gamma, dan radiosurgery sinar proton. Setelah terapi radiasi hipofisis, pasien disarankan untuk mengonsumsi aspirin dosis rendah setiap hari karena peningkatan risiko stroke pembuluh darah kecil. Radiosurgery stereotactic untuk tumor hipofisis menyebabkan hipopituitarisme anterior pada 35-60% pasien dalam waktu 5 tahun, sehingga pasien harus memiliki pemantauan rutin fungsi hipofisis mereka.

Prognosis

Akromegali biasanya kronis dan progresif kecuali diobati. Remisi spontan jarang terjadi tetapi telah dilaporkan setelah apoplexy klinis atau subklinis (perdarahan) di dalam tumor. Pasien dengan akromegali mengalami peningkatan morbiditas dan mortalitas akibat gangguan kardiovaskular dan gejala akromegali yang progresif. Mereka yang dirawat dan memiliki GH serum acak di bawah 1,0 ng/mL atau GH serum yang disupresi glukosa di bawah 0,4 ng/mL dengan tingkat IGF-1 serum yang disesuaikan dengan usia normal telah mengurangi morbiditas dan mortalitas. Kematian telah menurun dalam dekade terakhir.

Pascaoperasi, fungsi hipofisis normal biasanya dipertahankan. Pembengkakan jaringan lunak berkurang tetapi pembesaran tulang bersifat permanen. Hipertensi sering bertahan meskipun operasi berhasil. Terapi medis adjuvant berhasil dalam mengobati pasien yang tidak sembuh dengan operasi hipofisis. Terapi radiasi konvensional (sendiri) menghasilkan remisi pada sekitar 40% pasien dalam 2 tahun dan 75% pasien dalam 5 tahun

setelah pengobatan. Pisau gamma atau radiosurgery cyberknife mengurangi kadar GH rata-rata 77%, dengan 20% pasien mengalami remisi penuh setelah 12 bulan. Bedah radio sinar proton menghasilkan remisi pada sekitar 70% pasien pada 2 tahun dan 80% pasien pada 5 tahun. Terapi radiasi akhirnya menghasilkan beberapa derajat hipopituitarisme pada kebanyakan pasien.

Terapi radiasi konvensional dapat menyebabkan beberapa derajat sindrom otak organik dan merupakan predisposisi stroke kecil. Pasien harus menerima tindak lanjut seumur hidup, dengan pemantauan rutin kadar serum GH dan IGF-1. Kadar GH serum lebih dari 5 ng/mL dan peningkatan kadar IGF-1 biasanya mengindikasikan tumor rekuren. Sebagian besar wanita hamil dengan akromegali tidak mengalami peningkatan ukuran tumor hipofisis dan hasil neonatus tidak terpengaruh.

Imami M et al. Comparison of cabergoline versus raloxifene add-on therapy to long-acting somatostatin analogue in patients with inadequately controlled

acromegaly: a randomized open label clinical trial. *Endocr Pract.* 2018 Jun;24(6):542–7. [PMID: 29949429]

Lim DS et al. The role of combination medical therapy in the treatment of acromegaly. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):136–48. [PMID: 27522663]

Melmed S et al. A consensus statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Sep;14(9):552–61. [PMID: 30050156]

Vilar L et al. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* 2017 Feb;20(1):22–32. [PMID: 27812777]

HIPERPROLAKTINEMIA

ESSENSIAL

- Wanita: Oligomenore, amenore; galaktorea; infertilitas.
 - Pria: Hipogonadisme; penurunan libido dan disfungsi ereksi; infertilitas.
 - Peningkatan serum PRL; PRL biasanya meningkat selama kehamilan. CT atau MRI dapat menunjukkan adenoma hipofisis.
-

Pertimbangan Umum

Beberapa penyebab hiperprolaktinemia ditunjukkan pada Tabel 26-1. Hiperprolaktinemia (tanpa adenoma hipofisis) mungkin juga bersifat familial. Tumor hipofisis yang mensekresi PRL (prolaktinoma) adalah tumor hipofisis sekretorik yang paling umum dan lebih sering terjadi pada wanita daripada pria. Prolaktinoma biasanya sporadis tetapi mungkin jarang bersifat familial sebagai bagian dari MEN tipe 1 atau 4. Sebagian besar adalah mikroadenoma (lebih kecil dari 1 cm) yang tidak tumbuh bahkan dengan kehamilan atau kontrasepsi oral. Namun, beberapa prolaktinoma raksasa (lebih dari 3 cm) dapat menyebar ke sinus kavernosa dan daerah suprasellar; jarang, mereka dapat mengikis dasar sella untuk menyerang sinus paranasal.

Tabel 26-1. Penyebab Hiperprolaktinemia

| Penyebab Fisiologis | Penyebab Farmakologis | Penyebab Patologis |
|-------------------------------------|---|--|
| Inteferensi uji | Amoxapine | Akromegali |
| Olahraga | Amfetamin | Stimulasi dinding dada kronik |
| Familial (reseptor prolaktin mutan) | Agen anestesi | (torakotomi, mamoplasti augmentasi atau reduksi, mastektomi, herpes zoster, akupuntur dada, cincin puting susu, dll) |
| Idiopatik | Antipsikotik (konvesional dan atipikal) | Kerusakan hipotalamus atau tangkai pituitary |
| Makroprolaktin | Androgen | Hipotiroidisme |
| Stimulasi puting susu | Butirofenon | Penyakit hati |
| Neonatus | Simetidin | Sklerosis multipel |
| Kehamilan | (bukan famotidin atau nizatidin) | Neuromielitis optic |
| Tidur (Fase REM) | Penggunaan atau putus kokain | <i>Prolaction-secreting tumors</i> |
| Stres (Trauma, operasi) | Domperidon | Kehamilan palsu |
| Menyusu | Estrogen | Gagal ginjal (terutama dengan defisiensi zink) |
| | Hidroksizin | Lesi sumsum tulang belakang |
| | Akar manis | SLE |
| | Licoserin | |
| | MAO inhibitor | |
| | Metildopa | |
| | Metoklopramid | |
| | Opioid | |
| | Nikotin | |
| | Fenotiazin | |
| | Inhibitor protease | |
| | Progestin | |
| | Reserpine | |
| | SSRI | |
| | Antidepresan trisiklik | |
| | Verapamil | |

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Hiperprolaktinemia dapat menyebabkan hipogonadisme hipogonadotropik dan penurunan fertilitas. Pria biasanya mengalami penurunan libido dan disfungsi ereksi yang mungkin tidak merespon penggantian testosteron; ginekomastia kadang-kadang terjadi. Prolaktinoma adalah tumor neuroendokrin hipofisis yang diagnosisnya sering tertunda pada pria, sehingga prolaktinoma hipofisis dapat tumbuh dan muncul dengan manifestasi akhir

dari makroprolaktinoma hipofisis (10 mm atau lebih besar).

Sekitar 90% wanita premenopause dengan prolaktinoma mengalami amenore, oligomenore, atau infertilitas. Defisiensi estrogen dapat menyebabkan penurunan lubrikasi vagina, iritabilitas, kecemasan, dan depresi. Galaktorea (laktasi tanpa menyusui) sering terjadi. Selama kehamilan, pembesaran mikroprolaktinoma yang signifikan secara klinis (lebih kecil dari 10 mm) terjadi dalam waktu kurang dari 3%; pembesaran makroprolaktinoma yang signifikan secara klinis terjadi pada sekitar 30%.

Prolaktinoma hipofisis dapat mensekresi GH dan menyebabkan akromegali. Tumor besar dapat menyebabkan sakit kepala, gejala visual, dan insufisiensi hipofisis. Selain tumor hipofisis, beberapa wanita mengeluarkan bentuk PRL abnormal yang tampaknya menyebabkan kardiomiopati peripartum. Supresi sekresi PRL dengan agonis dopamin dapat membalikkan kardiomiopati.

B. Temuan Laboratorium

Tingkat prolaktin serum yang meningkat harus diverifikasi dengan penentuan berulang, idealnya di laboratorium yang berbeda. Suplemen biotin dapat menyebabkan pengukuran PRL serum rendah palsu; pasien tidak boleh mengonsumsi suplemen biotin setidaknya selama 8 jam sebelum pengambilan darah. Evaluasi kondisi yang diketahui menyebabkan hiperprolaktinemia, terutama kehamilan (serum hCG), hipotiroidisme (serum FT4 dan TSH), penyakit ginjal (blood urea nitrogen [BUN] dan kreatinin serum), sirosis (tes hati), dan hiperparatiroidisme (kalsium serum). Skrining untuk akromegali dengan kadar IGF-1 serum acak. Pria dievaluasi untuk hipogonadisme dengan total serum dan testosteron bebas, LH, dan FSH. Wanita yang mengalami amenore dinilai hipogonadisme dengan serum estradiol, LH, dan FSH. Di hadapan prolaktin serum yang sangat tinggi, tes imunoradiometrik antibodi ganda tertentu melaporkan tingkat PRL rendah palsu, "efek kait dosis tinggi." Sebagian besar laboratorium besar di Amerika Serikat menggunakan uji elektrokimia (ECLIA) yang lebih akurat. Jika uji

imunoradiometrik digunakan, pasien dengan makroadenoma hipofisis yang lebih besar dari 3 cm harus diukur PRL pada pengenceran serial. Pasien dengan makroprolaktinoma atau manifestasi dari kemungkinan hipopituitarisme harus dievaluasi untuk hipopituitarisme. Pasien dengan hiperprolaktinemia yang relatif asimtomatik dan tidak memiliki penyebab hiperprolaktinemia yang jelas harus menjalani pemeriksaan makroprolaktinemia, yang merupakan peningkatan kadar PRL berbobot molekul tinggi dalam sirkulasi yang secara biologis tidak aktif tetapi terdeteksi pada pemeriksaan.

C. Pencitraan

Pasien dengan hiperprolaktinemia yang tidak diinduksi oleh obat-obatan, hipotiroidisme, atau kehamilan harus diperiksa dengan MRI hipofisis. Prolaktinoma kecil dapat ditunjukkan, tetapi diferensiasi yang jelas dari varian normal tidak selalu memungkinkan. Jika seorang wanita dengan makroprolaktinoma hamil dan memilih untuk tidak menggunakan agonis dopamin selama kehamilannya, MRI biasanya tidak dilakukan karena hipofisis normal

tumbuh selama kehamilan. Namun, jika cacat bidang visual atau gejala neurologis lainnya berkembang pada wanita hamil, studi MRI terbatas harus dilakukan, dengan fokus pada hipofisis tanpa kontras gadolinium.

Diagnosis Banding

Diagnosis banding untuk galaktorea mencakup sedikitnya jumlah ASI yang biasanya dapat dikeluarkan dari puting susu pada banyak wanita yang melahirkan. Stimulasi puting dari cincin puting, operasi dada, atau akupunktur dapat menyebabkan galaktorea; kadar PRL serum mungkin normal atau sedikit meningkat. Beberapa wanita dapat mengalami galaktorea idiopatik dengan kadar PRL serum normal. Air susu ibu yang normal dapat memiliki berbagai warna selain putih. Namun, galaktorea berdarah memerlukan evaluasi untuk kanker payudara.

Lesi hipofisis lainnya dapat menghasilkan hiperprolaktinemia dengan merusak hipotalamus atau tangkai hipofisis, sehingga mengurangi jumlah dopamin yang mencapai laktotrof hipofisis yang

menghasilkan PRL kecuali dihambat oleh dopamin. Sekitar 40% dari makroadenoma hipofisis nonfungsional menghasilkan beberapa derajat hiperprolaktinemia. Lesi dan keganasan ini dan lainnya dapat salah didiagnosis sebagai prolaktinoma. Satu karakteristik yang membedakan adalah bahwa PRL serum biasanya hanya sedikit meningkat pada tumor yang terakhir, sedangkan dengan makroprolaktinoma hipofisis, PRL serum biasanya melebihi 100 mcg/L.

Wanita hamil memiliki kadar PRL serum yang tinggi, dengan pembesaran hiperplastik fisiologis hipofisis pada MRI. Peningkatan ukuran hipofisis adalah varian normal pada wanita muda. Hipotiroidisme primer dapat menyebabkan hiperprolaktinemia dan hiperplasia hipofisis yang dapat disalahartikan sebagai adenoma hipofisis. Makroprolaktinemia terjadi pada 3,7% dari populasi umum dan menyumbang 10-25% dari semua kasus hiperprolaktinemia; MRI hipofisis menunjukkan kelainan nonpatologis pada 22% pasien tersebut.

Tatalaksana

Obat-obatan yang diketahui meningkatkan PRL harus dihentikan jika memungkinkan (Tabel 26-1). Hiperprolaktinemia akibat hipotiroidisme dikoreksi oleh levothyroxine. Wanita dengan mikroprolaktinoma yang mengalami amenore atau menginginkan kontrasepsi dapat dengan aman menggunakan pengganti estrogen atau kontrasepsi oral—ada risiko minimal untuk merangsang pembesaran mikroadenoma. Pasien dengan infertilitas dan hiperprolaktinemia dapat diobati dengan agonis dopamin dalam upaya meningkatkan kesuburan. Wanita dengan amenore yang memilih untuk tidak menerima pengobatan memiliki peningkatan risiko terkena osteoporosis; wanita tersebut memerlukan densitometri tulang periodik.

Makroprolaktinoma hipofisis memiliki risiko pertumbuhan progresif yang lebih tinggi, terutama selama HRT estrogen atau testosteron atau selama kehamilan. Oleh karena itu, pasien dengan makroprolaktinoma tidak boleh diobati dengan HRT atau kontrasepsi oral kecuali mereka dalam remisi dengan obat agonis dopamin atau pembedahan.

Wanita hamil dengan makroprolaktinoma harus terus menerima pengobatan dengan agonis dopamin selama kehamilan untuk mencegah pertumbuhan tumor. Jika agonis dopamin tidak digunakan selama kehamilan pada wanita dengan makroprolaktinoma, pengujian bidang visual diperlukan pada setiap trimester. Pengukuran PRL bukanlah surveilans yang berguna untuk pertumbuhan tumor karena fakta bahwa PRL meningkat pesat selama kehamilan normal.

A. Agonis Dopamin

Agonis dopamin (cabergoline, bromocriptine, atau quinagolide) adalah pengobatan awal pilihan untuk pasien dengan prolaktinoma raksasa dan mereka dengan hiperprolaktinemia yang menginginkan pemulihan fungsi seksual normal dan kesuburan. Bahkan prolaktinoma kistik menanggapi agonis dopamin; dalam satu laporan, volume kista median berkurang sebesar 83% dan kompresi chiasmal diselesaikan dalam empat dari lima kasus. Cabergoline adalah agonis dopamin turunan ergot yang paling efektif dan biasanya paling ditoleransi.

Mulailah dengan 0,25 mg per oral sekali seminggu selama 1 minggu, kemudian 0,25 mg dua kali seminggu untuk minggu berikutnya, kemudian 0,5 mg dua kali seminggu. Peningkatan dosis lebih lanjut mungkin diperlukan setiap bulan, berdasarkan kadar PRL serum, hingga maksimum 1,5 mg dua kali seminggu. Bromokriptin (1,25-20 mg/hari per oral) merupakan alternatif. Wanita yang mengalami mual dengan preparat oral mungkin merasa lega dengan penyisipan tablet cabergoline atau bromocriptine dalam vagina; iritasi vagina kadang-kadang terjadi. Quinagolide (Norprolac; tidak tersedia di Amerika Serikat) adalah agonis dopamin non-ergot yang diturunkan untuk pasien yang tidak toleran atau resisten terhadap obat turunan ergot; dosis awal adalah 0,075 mg/hari per oral, ditingkatkan sesuai kebutuhan dan ditoleransi hingga maksimum 0,6 mg/hari. Pasien yang tumornya resisten terhadap satu agonis dopamin dapat dialihkan ke agonis lain dalam upaya untuk menginduksi remisi.

Agonis dopamin diberikan pada waktu tidur untuk meminimalkan efek samping dari kelelahan, mual,

pusing, dan hipotensi ortostatik. Gejala-gejala ini biasanya membaik dengan pengurangan dosis dan penggunaan yang berkelanjutan. Dalam dosis yang digunakan untuk prolaktinoma, agonis dopamin tidak menyebabkan valvulopati jantung. Agonis dopamin dapat menyebabkan berbagai efek samping psikiatri (terutama gangguan kontrol impuls dan hiperseksualitas) yang tidak terkait dengan dosis dan mungkin memerlukan waktu berminggu-minggu untuk sembuh setelah obat dihentikan.

Agonis dopamin tidak meningkatkan risiko keguguran atau teratogenisitas. Wanita hamil dengan mikroprolaktinoma dapat dengan aman menghentikan pengobatan selama kehamilan dan menyusui. Namun, makroadenoma dapat membesar secara signifikan selama kehamilan; jika terapi dihentikan, pasien harus dipantau dengan penentuan serum PRL dan bidang visual yang dibantu komputer. Wanita dengan makroprolaktinoma yang telah menanggapi agonis dopamin dapat dengan aman menerima kontrasepsi oral selama mereka terus menerima terapi agonis dopamin.

B. Terapi Pembedahan

Pembedahan hipofisis transsphenoidal mungkin sangat diperlukan untuk tumor besar yang mengalami apoplexy atau yang sangat mengganggu bidang visual. Hal ini juga digunakan secara elektif untuk pasien yang tidak mentolerir atau menanggapi agonis dopamin. Operasi hipofisis transsphenoidal umumnya ditoleransi dengan baik, dengan tingkat kematian kurang dari 0,5%. Untuk mikroprolaktinoma hipofisis, ahli bedah saraf yang terampil berhasil dalam menormalkan PRL pada 87% pasien dan beberapa pasien lebih memilih pembedahan daripada terapi jangka panjang dengan agonis dopamin.

Komplikasi, seperti kebocoran CSF, meningitis, stroke, atau kehilangan penglihatan, terjadi pada sekitar 3% kasus; sinusitis, perforasi septum hidung, atau infeksi mempersulit sekitar 6,5% dari operasi transsphenoidal. Diabetes insipidus dapat terjadi dalam 2 hari pascaoperasi tetapi biasanya ringan dan dapat sembuh sendiri. Hiponatremia dapat terjadi secara tiba-tiba 4-13 hari pascaoperasi pada 21% pasien; gejala mungkin termasuk mual, muntah, sakit

kepala, malaise, atau kejang. Hal ini diperlakukan dengan air bebas dan pembatasan cairan hipotonik.

C. Stereotactic Radiosurgery

Radiosurgery stereotactic jarang diperlukan untuk prolaktinoma, karena biasanya berespons terhadap cabergoline atau pembedahan. Ini disediakan untuk pasien dengan makroadenoma yang tumbuh meskipun pengobatan dengan agonis dopamin.

D. Kemoterapi

Beberapa pasien dengan makroadenoma atau karsinoma hipofisis agresif bukanlah kandidat bedah dan tidak merespons agonis dopamin atau terapi radiasi. Sebagian kecil pasien dengan tumor agresif menanggapi penambahan temozolomide (150-200 mg/m² per oral setiap hari selama 5 hari setiap siklus 28 hari) atau everolimus ke cabergoline. Kemanjuran pengobatan ditentukan oleh pengukuran PRL dan pemindaian MRI

Prognosis

Prolaktinoma hipofisis umumnya merespon dengan baik terhadap terapi agonis dopamin. Sembilan puluh persen pasien dengan prolaktinoma

mengalami penurunan serum PRL hingga 10% atau kurang dari kadar sebelum pengobatan dan sekitar 80% pasien yang diobati mencapai kadar PRL serum normal. Penyusutan adenoma hipofisis terjadi lebih awal, tetapi efek maksimumnya bisa memakan waktu hingga 1 tahun. Hampir setengah dari prolaktinoma—bahkan tumor masif—menyusut lebih dari 50%. Selama kehamilan, pertumbuhan prolaktinoma hipofisis terjadi pada 3% wanita dengan mikroprolaktinoma dan 23% pada wanita dengan makroprolaktinoma. Jika cabergoline dihentikan setelah 2 tahun terapi, hiperprolaktinemia berulang pada 68% pasien dengan hiperprolaktinemia idiopatik, 79% dengan mikroprolaktinoma dan 84% dengan makroprolaktinoma.

Tingkat kekambuhan 10 tahun adalah 13% untuk mikroadenoma hipofisis setelah operasi transsphenoidal; fungsi hipofisis dapat dipertahankan di lebih dari 95% kasus. Namun, tingkat keberhasilan bedah untuk makroprolaktinoma jauh lebih rendah, dan tingkat komplikasi lebih tinggi.

- De Sousa SMC et al. Impulse control disorders in dopamine agonist-treated hyperprolactinemia: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3):dgz076. [PMID: 31580439]
- Donoho DA et al. The role of surgery in the management of prolactinomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2019 Oct;30(4):509–14. [PMID: 31471058]
- Losa M et al. Temozolomide therapy in patients with aggressive pituitary adenomas or carcinomas. *J Neurooncol.* 2016 Feb;126(3):519–25. [PMID: 26614517]

ADENOMA PITUITARI NON-FUNGSIONAL

ESSENSIAL

- Hasil evaluasi klinis dan biokimia untuk hipersekresi hormon hipofisis adalah negatif.
 - MRI menunjukkan mikroadenoma hipofisis (lebih kecil dari 1 cm) atau makroadenoma (1 cm atau lebih besar).
 - Sakit kepala, gangguan lapang pandang dan hipopituitarisme anterior sering terjadi pada makroadenoma.
-

-
- Peningkatan PRL serum dengan makroadenoma mungkin karena kompresi tangkai.
-

Pertimbangan Umum

Adenoma kelenjar hipofisis yang tidak berfungsi adalah neoplasma neuroendokrin jinak yang tidak menimbulkan gejala akibat sekresi hormon yang berlebihan. Adenoma hipofisis yang tidak berfungsi mencapai 14-54% dari semua adenoma hipofisis dan lebih sering terjadi seiring bertambahnya usia. Mikroadenoma hipofisis yang tidak berfungsi (lebih kecil dari 1 cm) sering terjadi, terdeteksi sebagai temuan kebetulan pada 4–37% pencitraan CT atau MR otak.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Makroadenoma hipofisis yang tidak berfungsi (1 cm atau lebih besar) cenderung lebih agresif daripada adenoma hipofisis yang berfungsi. Mereka sering

hadir dengan gejala efek massa, termasuk sakit kepala, gangguan bidang visual, kelumpuhan saraf kranial yang mempengaruhi otot ekstraokular, dan apoplexy hipofisis. Makroadenoma yang lebih besar sering menyebabkan beberapa hipopituitarisme, terutama hipogonadisme hipogonadotropik. Mikroadenoma hipofisis yang tidak berfungsi tidak menunjukkan gejala.

B. Temuan Laboratorium

1. Hipersekresi hormone pituitary

Semua pasien dengan adenoma hipofisis memerlukan pengujian untuk hipersekresi hormon hipofisis. Serum PRL diperoleh untuk menyaring hipersekresi prolaktin; wanita dengan hiperprolaktinemia diuji kehamilan dengan serum hCG. Kecurigaan klinis harus menentukan apakah akan secara resmi menguji penyakit Cushing atau akromegali.

2. Hipopituitarisme anterior

Pria harus menjalani tes berikut: T4 bebas serum, TSH, testosteron serum pagi, dan testosteron bebas. Serum LH dan FSH harus

diperoleh pada pria dengan testosteron serum rendah, wanita pascamenopause, dan wanita muda dengan amenore. Natrium dan glukosa serum juga harus diperoleh pada semua pasien. IGF-1 serum diambil untuk menyaring defisiensi GH. Pasien yang lebih muda dengan perawakan pendek yang belum menyatu dengan epifisis mereka harus memiliki evaluasi penuh untuk defisiensi hormon pertumbuhan.

3. Makroadenoma pituitary

Pasien dengan makroadenoma yang mengenai kiasma optikum memerlukan uji lapang pandang formal. Tes stimulasi cosyntropin dilakukan untuk pasien dengan hiponatremia atau gejala kemungkinan hipoadrenalisme.

C. Pencitraan

MRI (3T) yang ditingkatkan kontras dinamis hipofisis adalah modalitas pencitraan pilihan untuk evaluasi dan tindak lanjut adenoma hipofisis. Sekitar 10% dari mikroadenoma hipofisis yang tidak berfungsi membesar selama beberapa tahun, sedangkan 23% dari makroadenoma hipofisis yang

tidak berfungsi membesar secara signifikan. Mikroadenoma hipofisis yang tidak berfungsi yang lebih kecil dari 5 mm tidak memerlukan tindak lanjut MRI lebih lanjut. Untuk adenoma hipofisis yang tidak berfungsi 5 mm atau lebih besar, pengulangan MRI dianjurkan pada 6 bulan, kemudian setiap tahun selama 3 tahun. Jika tidak ada pembesaran yang dicatat, pengawasan MRI dapat dilakukan lebih jarang.

Diagnosis Banding

Sekitar 29% adenoma hipofisis yang awalnya didiagnosis sebagai insidental ternyata memiliki etiologi lain; lesi massa yang dapat menyerupai adenoma hipofisis termasuk kraniofaringioma hipofisis, glioma, meningioma, osteosarkoma dasar tengkorak, kista Rathke, hipofisititis limfositik, infeksi, atau metastasis. Kelenjar pituitari normal yang besar dan pembesaran hipofisis fisiologis selama hipotiroidisme primer atau kehamilan juga harus dipertimbangkan; kadar prolaktin serum meningkat pada hipotiroidisme primer dan

kehamilan. Hiperprolaktinemia juga terjadi bila ada kompresi tangkai hipofisis dari makroadenoma hipofisis dan lesi massa lainnya; dengan kompresi tangkai hipofisis, prolaktin serum biasanya lebih rendah dari yang diharapkan untuk ukuran massa hipofisis.

Tatalaksana

Pasien dengan mikroadenoma hipofisis tanpa gejala yang tidak berfungsi biasanya tidak memerlukan pengobatan. Namun, pasien perlu diikuti dengan cermat, dengan pengawasan MRI berkala. Pembedahan adalah pilihan pengobatan utama dan harus dipertimbangkan untuk pasien yang adenomanya menyebabkan gejala efek massa, perkembangan pubertas dini, defisiensi hormonal, atau munculnya hipersekresi hormon simtomatik. Terapi radiasi dapat digunakan untuk individu tertentu dengan makroadenoma hipofisis.

Prognosis

Prognosis sangat baik untuk pasien dengan mikroadenoma yang tidak berfungsi lebih kecil dari 5 mm. Pasien dengan mikroadenoma nonfungsi yang

lebih besar juga memiliki prognosis yang sangat baik, tetapi memerlukan tindak lanjut. Mereka dengan makroadenoma yang tidak berfungsi memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk pertumbuhan tumor dan hipopituitarisme dan lebih mungkin memerlukan pembedahan dengan atau tanpa terapi radiasi.

Das B et al. Presentation, management, and outcomes of nonfunctioning pituitary adenomas: an experience from a developing country. *Cureus*. 2019 Sep;11(9):e5759. [PMID: 31723518]

Drummond J et al. Clinical and pathological aspects of silent pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jul 1;104(7):2473–89. [PMID: 30020466]

Huang W et al. Management of nonfunctioning pituitary adenomas (NFAs): observation. *Pituitary*. 2018 Apr;21(2):162–7. [PMID: 29280025]

Ntali G et al. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2018 Apr;21(2):111–8. [PMID: 29368293]

PENYAKIT KELENJAR TIROID

TIROIDISTIS

ESSENSIAL

Tiroiditis Autoimun (Hashimoto)

- Tiroiditis yang paling umum.
- Antibodi peroksidase tiroid (TPO Ab) atau antibodi tiroglobulin (Tg Ab) biasanya tinggi.
- Seringkali berkembang menjadi hipotiroidisme.

Tiroiditis subakut

- Ciri khasnya adalah kelenjar tiroid yang nyeri dengan disfagia yang menyakitkan.
- Peningkatan laju sedimentasi eritrosit (LED).
- Antibodi antitiroid yang rendah membedakan penyakit ini dari tiroiditis autoimun.

Tiroiditis Infeksiosa

- Kelenjar tiroid nyeri parah.
- Demam dengan leukositosis dan peningkatan ESR.

Tiroiditis Riedel

-
- Paling sering pada wanita paruh baya atau lebih tua.
 - Biasanya bagian dari *systemic fibrosing syndrome*
-

Pertimbangan Umum

Tiroiditis autoimun, juga dikenal sebagai "tiroiditis Hashimoto," adalah gangguan tiroid yang paling umum di Amerika Serikat. Ini merupakan predisposisi untuk hipotiroidisme dan lebih jarang untuk hipertiroidisme. Autoimunitas yang dimediasi sel hadir dengan limfosit T yang menyerang kelenjar tiroid, memberikan tampilan mikroskopis "tiroiditis limfositik." Autoimunitas humoral, dengan antibodi antitiroid serum yang dapat dideteksi, terdapat pada sebagian besar tetapi tidak semua pasien yang terkena. Peningkatan kadar serum antibodi antitiroid (TPO Ab atau Tg Ab, atau keduanya) dapat dideteksi pada populasi umum pada 3% pria dan 13% wanita. Wanita di atas usia 60 tahun memiliki 25% insiden peningkatan kadar serum antibodi antitiroid, namun

disfungsi tiroid berkembang hanya pada sebagian kecil individu tersebut. Namun, 1% dari populasi memiliki titer antibodi antitiroid serum lebih besar dari 1:640, dan mereka memiliki risiko khusus untuk disfungsi tiroid. Insiden tiroiditis autoimun bervariasi menurut suku, ras, dan jenis kelamin. Hal ini umumnya keluarga. Di Amerika Serikat, peningkatan kadar antibodi antitiroid ditemukan pada 14,3% orang kulit putih, 10,9% orang Amerika Meksiko, dan 5,3% orang kulit hitam.

Paparan radiasi sinar eksternal kepala-leher pada masa kanak-kanak atau pekerjaan meningkatkan risiko tiroiditis autoimun seumur hidup. Wanita dengan disgenesis gonad (sindrom Turner) memiliki insiden 15% tiroiditis pada usia 40 tahun. Tiroiditis juga sering terlihat pada pasien dengan hepatitis C. Tiroiditis subklinis sangat umum; seri otopsi telah menemukan tiroiditis fokal pada sekitar 40% wanita dan 20% pria.

Suplemen diet yodium (terutama bila berlebihan) meningkatkan risiko tiroiditis autoimun. Obat-obatan tertentu dapat memicu tiroiditis autoimun, termasuk

inhibitor tirosin kinase, alemtuzumab, interferon-alfa, interleukin-2, thalidomide, lenalidomide, lithium, amiodarone, dan inhibitor pos pemeriksaan imun.

Tiroiditis autoimun sering berkembang menjadi hipotiroidisme, yang mungkin terkait dengan antibodi penghambat reseptor tirotropin, terdeteksi pada 10% pasien dengan tiroiditis autoimun. Hipotiroidisme lebih mungkin berkembang pada perokok daripada bukan perokok, mungkin karena tiosianat dalam asap rokok. Tingkat serum TPO Ab yang tinggi juga memprediksi perkembangan dari hipotiroidisme subklinis ke gejala. Meskipun hipotiroidisme biasanya permanen, hingga 11% pasien mengalami remisi setelah beberapa tahun. Hipertiroidisme dapat disebabkan oleh pelepasan hormon tiroid yang merusak (diikuti oleh hipotiroidisme), atau oleh peningkatan sintesis hormon tiroid (penyakit Graves).

Tiroiditis autoimun kadang-kadang dikaitkan dengan defisiensi endokrin lainnya sebagai bagian dari sindrom poliendokrin autoimun tipe 2 (APS-II).

Orang dewasa dengan APS-II rentan terhadap tiroiditis autoimun, diabetes mellitus tipe 1, kegagalan gonad autoimun, hipoparatiroidisme, dan insufisiensi adrenal. Tiroiditis sering dikaitkan dengan kondisi autoimun lainnya: anemia pernisiiosa, sindrom Sjögren, vitiligo, penyakit radang usus, penyakit celiac, dan sensitivitas gluten. Ini lebih jarang dikaitkan dengan alopecia areata, hipofisitis, ensefalitis, miokarditis, hipertensi pulmonal primer, dan nefropati membranosa.

Tiroiditis postpartum adalah tiroiditis autoimun akut yang terjadi segera setelah melahirkan pada sekitar 7% wanita. Tiroid yang terkena melepaskan hormon tiroid yang disimpan, mengakibatkan hipertiroidisme sementara (seringkali ringan dan tidak terdiagnosis), diikuti oleh hipotiroidisme dan kemudian biasanya pemulihan. Kelenjar tiroid tidak nyeri tekan akut, tetapi beberapa wanita mengeluhkan ketidaknyamanan tiroid ringan. Kebanyakan wanita memulihkan fungsi tiroid normal. Wanita yang mengalami tiroiditis pascapersalinan memiliki 70% kemungkinan

kekambuhan setelah kehamilan berikutnya. Ini terjadi paling sering pada wanita yang memiliki kadar TPO Ab tinggi pada trimester pertama kehamilan atau segera setelah melahirkan. Hal ini juga lebih sering terjadi pada wanita dengan diabetes mellitus tipe 1 yang sudah ada sebelumnya, autoimunitas lain, atau riwayat keluarga tiroiditis autoimun.

Tiroiditis subakut sporadis tanpa rasa sakit adalah bentuk tiroiditis autoimun yang mirip dengan tiroiditis pascapersalinan tanpa rasa sakit, kecuali bahwa itu tidak terkait dengan kehamilan. Hal ini disebabkan oleh pelepasan hormon tiroid yang disimpan dan menyumbang sekitar 1% dari kasus tirotoksikosis. Hal ini diikuti oleh hipotiroidisme yang mungkin atau mungkin tidak sembuh secara spontan.

Hepatitis C kronis dikaitkan dengan peningkatan risiko tiroiditis autoimun, dengan 21% pasien yang terkena memiliki antibodi antitiroid dan 13% mengalami hipotiroidisme.

Tiroiditis subakut yang menyakitkan—juga disebut tiroiditis de Quervain, tiroiditis

granulomatosa, dan tiroiditis sel raksasa—relatif sering terjadi. Kelenjar tiroid lunak yang khas dikaitkan dengan disfagia yang menyakitkan. Demam ringan sering terjadi. ESR sering meningkat. Sel raksasa berinti banyak ditemukan pada histologi. Beberapa pasien juga memiliki antibodi antitiroid. Seperti tiroiditis subakut tanpa rasa sakit, sebagian besar pasien yang terkena mengalami hipertiroidisme sementara, diikuti oleh hipotiroidisme.

Tiroiditis subakut yang menyakitkan kemungkinan disebabkan oleh infeksi virus dan sering mengikuti infeksi saluran pernapasan atas. Insiden puncaknya di musim panas. Ini mempengaruhi kedua jenis kelamin, tetapi wanita muda dan setengah baya paling sering terkena.

Tiroiditis infeksi (supuratif), infeksi nonviral pada kelenjar tiroid, cukup jarang terjadi pada pasien imunokompeten, karena tiroid resisten terhadap infeksi karena pembuluh darah, enkapsulasi, dan kandungan yodium yang tinggi. Fistula sinus piriformis kongenital adalah penyebab tiroiditis infeksi berulang. Sementara tiroiditis infeksi

biasanya infeksi bakteri, mikobakteri, jamur, dan parasit dapat terjadi, terutama pada individu dengan immunosupresi. Pada pasien yang terkena yang dirawat dengan tepat, ketika immunosupresi berkurang, pasien mungkin mengalami sindrom pemulihan kekebalan (IRIS) dari antigen residu yang memicu respons imun normal.

Riedel tiroiditis, juga disebut tiroiditis fibrosa invasif, Riedel struma, tiroiditis kayu, tiroiditis ligneous, dan tiroiditis invasif, adalah bentuk tiroiditis yang paling langka. Hal ini paling sering ditemukan pada wanita paruh baya atau lanjut usia dan biasanya merupakan bagian dari sindrom fibrosis sistemik multifokal. Ini dapat terjadi sebagai manifestasi tiroid dari penyakit sistemik terkait IgG4.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pada tiroiditis autoimun, kelenjar tiroid dapat membesar secara difus, tegas, dan nodular halus. Satu lobus tiroid mungkin membesar secara asimetris, meningkatkan kekhawatiran tentang neoplasma.

Meskipun pasien mungkin mengeluh leher kaku, nyeri dan nyeri tekan biasanya tidak ada. Pasien lain tidak memiliki gondok teraba dan tidak ada gejala leher. Tiroid adalah fibrotik dan atrofi pada sekitar 10% kasus, terutama pada wanita yang lebih tua.

Gejala dan tanda sebagian besar terkait dengan kadar hormon tiroid di sekitarnya. Pasien yang terkena mungkin memiliki kombinasi hipertiroidisme dan hipotiroidisme. Misalnya, seorang pasien dengan hipotiroidisme kemudian dapat mengembangkan hipertiroidisme yang dapat meningkat dan berkurang.

Depresi dan kelelahan kronis lebih sering terjadi pada pasien tersebut, bahkan setelah koreksi hipotiroidisme. Sekitar sepertiga pasien mengalami mulut kering ringan (xerostomia) atau mata kering (keratokonjungtivitis sicca) yang berhubungan dengan sindrom Sjögren. Myasthenia gravis terkait biasanya dengan tingkat keparahan ringan, terutama mempengaruhi otot ekstraokular dan memiliki insiden yang relatif rendah untuk terdeteksi AChR Ab atau penyakit timus. Penyakit celiac terkait atau intoleransi

gluten dapat menyebabkan kelelahan atau depresi, terkadang tanpa gejala gastrointestinal.

Tiroiditis pascapersalinan biasanya dimanifestasikan oleh hipertiroidisme yang dimulai 1-6 bulan setelah melahirkan dan hanya bertahan selama 1-2 bulan. Kemudian, hipotiroidisme cenderung berkembang mulai 4-8 bulan setelah melahirkan.

Pada tiroiditis sporadis tanpa rasa sakit, gejala tirotoksik biasanya ringan; gondok kecil yang tidak nyeri tekan dapat dipalpasi pada sekitar 50% pasien tersebut. Tiroiditis subakut muncul dengan pembesaran kelenjar tiroid yang akut dan biasanya menyakitkan, seringkali dengan disfagia. Rasa sakit bisa menyebar ke telinga. Pasien biasanya mengalami demam ringan dan kelelahan. Manifestasi dapat bertahan selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan dan mungkin berhubungan dengan malaise. Jika tidak ada rasa sakit, itu disebut tiroiditis diam. Tirotoksikosis berkembang pada 50% pasien yang terkena dan cenderung berlangsung selama beberapa minggu. Selanjutnya, hipotiroidisme berkembang yang berlangsung 4-6 bulan. Fungsi tiroid normal

biasanya kembali dalam 12 bulan, tetapi hipotiroidisme persisten berkembang pada 5% pasien. Pasien dengan tiroiditis menular biasanya demam dan memiliki rasa sakit yang parah, nyeri tekan, kemerahan, dan fluktuasi di daerah kelenjar tiroid. Pada tiroiditis Riedel, pembesaran tiroid seringkali asimetris; kelenjarnya keras seperti batu dan melekat pada struktur leher, menyebabkan tanda-tanda kompresi dan invasi, termasuk disfagia, dispnea, nyeri, dan suara serak. Kondisi terkait termasuk fibrosis retroperitoneal, mediastinitis fibrosing, sclerosing cervicitis, fibrosis subretinal, dan sclerosing cholangitis.

B. Temuan Laboratorium

Pada tiroiditis autoimun (termasuk tiroiditis postpartum), biasanya terdapat peningkatan kadar TPO Ab (90%) atau Tg Ab (40%) yang bersirkulasi. Namun, sekitar 5% pasien dengan tiroiditis autoimun tidak memiliki antibodi antitiroid yang terdeteksi. Kebanyakan pasien dengan tiroiditis yang disebabkan oleh inhibitor pos pemeriksaan imun tidak memiliki antibodi antitiroid yang dapat dideteksi. Antibodi

antitiroid menurun selama kehamilan dan seringkali tidak terdeteksi pada trimester ketiga. Setelah tiroiditis autoimun telah didiagnosis, pemantauan kadar antibodi ini tidak membantu. Tingkat serum TSH meningkat jika hormon tiroid tidak cukup dilepaskan oleh kelenjar tiroid.

Pasien dengan tiroiditis autoimun memiliki 15% insiden memiliki antibodi serum (antibodi IgA jaringan transglutaminase [tTG]) dan setidaknya 5% memiliki penyakit celiac yang signifikan secara klinis. Sensitivitas gluten seronegatif bahkan lebih umum.

Pada tiroiditis nyeri subakut, LED meningkat tajam sementara titer antibodi antitiroid rendah, membedakannya dari tiroiditis autoimun. Pada tiroiditis infeksiosa, jumlah leukosit dan LED biasanya meningkat.

Dengan hipertiroidisme karena tiroiditis autoimun atau tiroiditis subakut, kadar FT4 serum cenderung secara proporsional lebih tinggi daripada kadar T3, karena hipertiroidisme disebabkan oleh pelepasan hormon tiroid yang disimpan secara pasif, yang sebagian besar adalah T4; ini berbeda dengan

penyakit Graves dan gondok nodular toksik, di mana T3 relatif lebih tinggi. Karena T4 kurang aktif daripada T3, hipertiroidisme yang terlihat pada tiroiditis biasanya tidak terlalu parah. Kadar serum TSH ditekan pada hipertiroidisme karena tiroiditis.

C. Pencitraan

USG dalam kasus tiroiditis autoimun biasanya menunjukkan kelenjar dengan karakteristik kepadatan heterogen difus dan echogenicity berkurang. Ini membantu membedakan tiroiditis dari gondok multinodular atau nodul tiroid yang mencurigakan untuk keganasan. Hal ini juga membantu dalam memandu biopsi FNA dari nodul tiroid kecil yang mencurigakan. Ultrasonografi Doppler aliran warna dapat membantu membedakan tiroiditis dari penyakit Graves; pada tiroiditis, vaskularisasi normal atau vaskularisasi berkurang, sedangkan pada penyakit Graves, kelenjar tiroid hipervaskular.

Penyerapan dan pemindaian radioiodine (RAI) dapat membantu membedakan tiroiditis dari penyakit Graves; tiroiditis subakut menunjukkan serapan RAI yang sangat rendah. Namun, serapan RAI mungkin

normal atau tinggi dengan serapan yang tidak merata pada pemindaian pada tiroiditis autoimun kronis (eutiroid atau hipotiroid); CT atau MRI tidak berguna dalam diagnosis.

[18F] Pemindaian fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET) sering menunjukkan serapan isotop oleh tiroid difus dalam kasus tiroiditis. Faktanya, dari 18 pemindaian FDG-PET yang dilakukan untuk alasan apa pun, sekitar 3% menunjukkan serapan seperti itu. Namun, nodul tiroid diskrit juga dapat ditemukan pada pemindaian 18FDG-PET; nodul ini dikenal sebagai "indentaloma PET tiroid" dan 50% bersifat ganas.

D. Biopsi Aspirasi Jarum Halus (FNAB)

Pasien dengan tiroiditis autoimun yang memiliki nodul tiroid harus menjalani biopsi FNA dengan panduan ultrasound, karena risiko kanker tiroid papiler sekitar 8% pada nodul tersebut. Ketika dicurigai tiroiditis infeksius (supuratif), biopsi FNA dengan pewarnaan Gram dan kultur diperlukan. Biopsi FNA biasanya tidak diperlukan untuk tiroiditis

subakut tetapi menunjukkan karakteristik sel berinti banyak raksasa.

Komplikasi

Tiroiditis autoimun dapat menyebabkan hipotiroidisme. Hipertiroidisme dapat berkembang, baik karena munculnya penyakit Graves atau karena pelepasan hormon tiroid yang disimpan, yang disebabkan oleh peradangan. Ini secara bervariasi disebut "hashitoxicosis" atau "tiroiditis sporadis tanpa rasa sakit." Wanita eutiroid dengan serum TPO Ab tinggi mungkin memiliki peningkatan risiko keguguran dan kelahiran prematur; sayangnya, pengobatan dengan levothyroxine gagal memperbaiki risiko ini. Wanita perimenopause dengan kadar serum TPO Ab yang tinggi memiliki risiko depresi relatif lebih tinggi, terlepas dari kadar hormon tiroid ambien.

Dalam bentuk supuratif tiroiditis, salah satu komplikasi infeksi dapat terjadi. Tiroiditis subakut dan kronis diperumit oleh efek tekanan pada struktur leher: dispnea dan, pada struma Riedel, kelumpuhan

pita suara. Karsinoma tiroid papiler atau limfoma tiroid mungkin jarang dikaitkan dengan tiroiditis kronis dan harus dipertimbangkan dalam diagnosis pembesaran tidak merata tanpa rasa sakit yang berlanjut meskipun pengobatan; pasien tersebut memerlukan biopsi FNA.

Diagnosis Banding

Tiroiditis harus dipertimbangkan dalam diagnosis banding semua jenis gondok, terutama jika pembesarannya cepat. Serapan RAI yang sangat rendah pada tiroiditis subakut dengan peningkatan T4 dan T3 sangat membantu. Tes autoantibodi tiroid telah membantu dalam diagnosis tiroiditis autoimun, tetapi tes tidak spesifik (positif pada pasien dengan gondok multinodular, keganasan [misalnya, karsinoma tiroid, limfoma], dan penyakit Graves bersamaan). Bentuk subakut dan supuratif dari tiroiditis dapat menyerupai proses infeksi apapun di dalam atau di dekat struktur leher. Tiroiditis kronis dapat menyerupai karsinoma tiroid, terutama jika pembesaran tidak merata dan jika ada tekanan pada

struktur di sekitarnya; kedua gangguan tersebut mungkin ada pada kelenjar yang sama.

Tatalaksana

A. Tiroiditis Autoimun (Hashimoto)

Jika ada hipotiroidisme, levothyroxine harus diberikan dalam dosis pengganti yang biasa (0,05-0,2 mg per oral setiap hari) (lihat Hipotiroidisme & Myxedema, di bawah). Pada pasien dengan gondok besar dan TSH serum normal atau meningkat, upaya dilakukan untuk mengecilkan gondok dengan pemberian levothyroxine dalam dosis yang cukup untuk mendorong TSH serum di bawah kisaran referensi sambil mempertahankan eutiroidisme klinis. Dosis supresif T4 cenderung mengecilkan gondok rata-rata 30% selama 6 bulan. Jika gondok tidak berkurang, dosis pengganti levothyroxine yang lebih rendah dapat diberikan. Jika kelenjar tiroid hanya sedikit membesar dan pasien eutiroid, observasi teratur harus dilakukan, karena hipotiroidisme dapat berkembang kemudian—seringkali bertahun-tahun kemudian.

Suplementasi diet dengan selenium 200 mcg/hari mengurangi kadar serum TPO Ab. Pada wanita hamil dengan tiroiditis autoimun, suplementasi selenium pada 83 mcg per oral setiap hari mengurangi peningkatan rebound antibodi antitiroid yang biasa terjadi pascapersalinan tanpa efek samping pada ibu atau bayi baru lahir, tetapi dampak klinisnya tidak diketahui.

B. Tiroiditis Subakut

Semua pengobatan bersifat empiris dan harus dilanjutkan selama beberapa minggu. Kekambuhan adalah umum. Obat pilihan adalah aspirin, yang mengurangi rasa sakit dan peradangan. Gejala tirotoksik diobati dengan propranolol, 10-40 mg setiap 6 jam. Agen kontras iodinasi menyebabkan penurunan kadar T3 serum secara cepat dan perbaikan dramatis pada gejala tirotoksik. Natrium ipodat (Bilivist, Oragrafin) atau asam iopanoat (Telepaque) diberikan secara oral dalam dosis 500 mg per oral setiap hari sampai kadar FT4 serum kembali normal. Hipotiroidisme transien diobati dengan T4 (0,05-0,1 mg per oral setiap hari) jika simptomatik.

C. Tiroiditis Infeksiosa

Pengobatannya adalah dengan antibiotik dan dengan drainase bedah ketika fluktuasi ditandai. Individu immunocompromised sangat berisiko dan tiroiditis coccidioidomycosis telah dilaporkan. Tiroidektomi bedah mungkin diperlukan.

D. Tiroiditis Riedel

Pengobatan pilihan adalah tamoxifen, 20 mg secara oral dua kali sehari, yang harus dilanjutkan selama bertahun-tahun. Tamoxifen dapat menginduksi remisi parsial hingga komplit pada sebagian besar pasien dalam waktu 3-6 bulan. Cara kerjanya tampaknya tidak terkait dengan aktivitas antiestrogennya. Pengobatan kortikosteroid jangka pendek dapat ditambahkan untuk mengurangi sebagian gejala nyeri dan kompresi. Dekompresi bedah biasanya gagal untuk mengurangi gejala kompresi secara permanen; operasi seperti itu sulit karena perlengketan fibrosa yang padat, membuat komplikasi bedah lebih mungkin terjadi. Rituximab mungkin berguna untuk tiroiditis Riedel yang refrakter terhadap tamoxifen dan kortikosteroid.

Prognosis

Pasien dengan tiroiditis autoimun umumnya memiliki prognosis yang sangat baik, karena kondisinya tetap stabil selama bertahun-tahun atau berkembang perlahan menjadi hipotiroidisme, yang mudah diobati. Tiroiditis autoimun kadang-kadang dikaitkan dengan gangguan autoimun lainnya (penyakit celiac, diabetes mellitus, penyakit Addison, anemia pernisiiosa, dll). Meskipun 80% wanita dengan tiroiditis postpartum kemudian memulihkan fungsi tiroid normal, hipotiroidisme permanen akhirnya berkembang pada sekitar 50% dalam waktu 7 tahun, lebih sering pada wanita multipara atau yang telah melakukan aborsi spontan. Pada tiroiditis subakut, remisi spontan dan eksaserbasi sering terjadi; proses penyakit mungkin membara selama berbulan-bulan. Karsinoma tiroid papiler membawa prognosis yang relatif baik bila terjadi pada pasien dengan tiroiditis autoimun.

- Dhillon-Smith RK et al. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception. *N Engl J Med.* 2019 Apr 4;380(14):1316–25. [PMID: 30907987]
- Hu S et al. Multiple nutritional factors and the risk of Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2017 May;27(5):597–610. [PMID: 28290237]
- Mantovani G et al. Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the “SERENA study,” a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocrine.* 2019 Dec;66(3):542–50. [PMID: 31129812]
- Nguyen CT et al. Postpartum thyroiditis. *Clin Obstet Gynecol.* 2019 Jun;62(2):359–64. [PMID: 30844908]

HIPOTIROIDISME & MIKSEDEMA

ESSENSIAL

- Tiroiditis autoimun (Hashimoto) adalah penyebab paling umum dari hipotiroidisme.
 - Kelelahan, intoleransi dingin, konstipasi, perubahan berat badan, depresi, menoragia, suara serak.
 - Kulit kering, bradikardia, keterlambatan kembalinya refleks tendon dalam.
-

-
- Level FT4 biasanya rendah.
 - TSH meningkat pada hipotiroidisme primer.
-

Pertimbangan Umum

Hipotiroidisme sering terjadi, mempengaruhi lebih dari 1% populasi umum dan sekitar 5% individu di atas usia 60 tahun. Sekitar 85% dari individu yang terkena adalah wanita. Kekurangan hormon tiroid mempengaruhi hampir semua fungsi tubuh. Derajat keparahan berkisar dari keadaan hipotiroid ringan dan tidak diketahui hingga miksedema yang mencolok. Hipotiroidisme ibu selama kehamilan menghasilkan keturunan dengan skor IQ yang rata-rata 7 poin lebih rendah daripada ibu eutiroid. Hipotiroidisme kongenital terjadi pada sekitar 1:4000 kelahiran; tidak diobati, itu menyebabkan kretinisme dengan gangguan kognitif permanen.

Hipotiroidisme mungkin karena kegagalan atau reseksi kelenjar tiroid itu sendiri atau defisiensi TSH hipofisis. Kondisi ini harus dibedakan dari hipotiroidisme fungsional yang terjadi pada penyakit

nontiroid yang parah, yang tidak memerlukan pengobatan dengan levothyroxine. Tiroiditis autoimun adalah penyebab paling umum dari hipotiroidisme. Fase hipotiroid juga terjadi pada tiroiditis virus subakut (de Quervain) setelah hipertiroidisme awal.

Gondok mungkin hadir dengan tiroiditis, defisiensi iodida, defek enzim tiroid genetik, goitrogen makanan di daerah yang kekurangan iodida (misalnya, lobak, singkong), atau, jarang, resistensi perifer terhadap hormon tiroid atau penyakit infiltrasi (misalnya, kanker, sarkoidosis) . Obat goitrogenik termasuk iodida, propylthiouracil (PTU) atau methimazole, sulfonamides, amiodarone, interferon-alpha, interferon-beta, interleukin-2, dan lithium. Sekitar 50% pasien yang memakai lithium jangka panjang memiliki gondok yang dapat dideteksi dengan ultrasound. Gondok sering tidak ditemukan pada pasien dengan tiroiditis autoimun. Gondok juga biasanya tidak ada bila hipotiroidisme disebabkan oleh kerusakan kelenjar oleh terapi radiasi kepala-leher atau dada-bahu atau terapi ^{131}I . Tiroidektomi

menyebabkan hipotiroidisme; setelah hemitiroidektomi, hipotiroidisme berkembang pada 22% pasien.

Amiodarone, karena kandungan yodiumnya yang tinggi, menyebabkan hipotiroidisme yang signifikan secara klinis pada sekitar 15-20% pasien serta tirotoksikosis (lihat tirotoksikosis yang diinduksi oleh Amiodaron, di bawah). Hipotiroidisme paling sering terjadi pada pasien dengan tiroiditis autoimun yang sudah ada sebelumnya dan pada pasien yang tidak kekurangan yodium. Tingkat T4 rendah atau rendah-normal, dan TSH meningkat, biasanya lebih dari 20 milli-internasional unit/L. 17% pasien lain yang memakai amiodaron tidak menunjukkan gejala dengan kadar T4 serum normal meskipun ada peningkatan TSH serum; mereka dapat dipantau secara ketat tanpa terapi levothyroxine. Amiodaron dosis rendah cenderung menyebabkan hipotiroidisme. Pasien dengan insufisiensi koroner yang memiliki hipotiroidisme simptomatik yang diinduksi amiodarone diobati dengan levothyroxine yang

cukup untuk meredakan gejala. Hipotiroidisme biasanya sembuh dalam beberapa bulan jika amiodaron dihentikan. Hipotiroidisme juga dapat berkembang pada pasien dengan asupan yodium tinggi dari sumber lain, terutama jika mereka memiliki tiroiditis limfositik yang mendasarinya. Beberapa keganasan mengekspresikan enzim penginaktivasi hormon tiroid (deiodinase tipe 3) secara berlebihan dan menyebabkan “hipotiroidisme konsumtif.” Ini telah terjadi dengan hemangioma besar atau beban tumor berat dari kanker usus besar, kanker sel basal, tumor fibrosa, atau tumor stroma gastrointestinal (GISTs).

Agen kemoterapi yang dapat menyebabkan tiroiditis diam meliputi: inhibitor tirosin kinase, denileukin diftitox, alemtuzumab, interferon-alpha, interleukin-2, thalidomide, dan lenalidomide. Inhibitor pos pemeriksaan kekebalan termasuk pembrolizumab, ipilimumab, tremelimumab, dan atezolizumab. Ini biasanya dimulai dengan hipertiroidisme (sering tidak dikenali) dan kemudian berkembang menjadi hipotiroidisme. Terapi

radioisotop target berbasis RAI juga dapat menyebabkan hipotiroidisme.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

1. Manifestasi umum

Hipotiroidisme ringan sering luput dari deteksi tanpa pemeriksaan TSH serum. Pasien biasanya memiliki gejala hipotiroidisme nonspesifik yang meliputi penambahan berat badan, kelelahan, lesu, depresi, kelemahan, dispnea saat beraktivitas, artralgia atau mialgia, kram otot, menoragia, konstipasi, kulit kering, sakit kepala, parestesia, intoleransi dingin, sindrom terowongan karpal, dan sindrom Raynaud. Temuan fisik dapat mencakup bradikardia; hipertensi diastolik; kuku tipis dan rapuh; penipisan rambut; edema perifer; wajah dan kelopak mata bengkak; dan kulit pucat atau menguning (karotenemia). Relaksasi tertunda dari refleks tendon dalam mungkin ada. Pasien sering mengalami pembesaran tiroid (gondok) yang timbul karena peningkatan kadar TSH serum atau patologi tiroid yang mendasarinya.

2. Manifestasi yang kurang umum

Gejala hipotiroidisme yang kurang umum termasuk nafsu makan berkurang dan penurunan berat badan, suara serak, penurunan indra perasa dan penciuman, dan ketajaman pendengaran berkurang. Beberapa pasien mungkin mengeluh disfagia atau ketidaknyamanan leher. Meskipun sebagian besar wanita menstruasi mengalami menoragia, beberapa wanita mengalami sedikit menstruasi atau amenore. Temuan fisik mungkin termasuk penipisan bagian luar alis; penebalan lidah; edema lubang keras; dan efusi ke dalam rongga pleura dan peritoneal serta ke dalam sendi. Galaktorea juga mungkin ada. Pembesaran jantung ("myxedema heart") dan efusi perikardial dapat terjadi. Psikosis "kegilaan miksedema" dapat terjadi dari hipotiroidisme berat atau dari toksisitas obat lain yang metabolismenya melambat pada hipotiroidisme. Hipotermia dan pingsan atau "koma miksedema," yang sering dikaitkan dengan infeksi (terutama pneumonia), dapat terjadi pada pasien dengan hipotiroidisme

berat. Beberapa pasien hipotiroid dengan tiroiditis autoimun memiliki gejala yang bukan karena hipotiroidisme melainkan kondisi yang terkait dengan tiroiditis autoimun; ini termasuk penyakit Addison, hiperparatiroidisme, diabetes mellitus, anemia pernisiiosa, sindrom Sjögren, vitiligo, sirosis bilier, sensitivitas gluten, dan penyakit seliak.

B. Temuan Laboratorium

Hipotiroidisme adalah gangguan umum dan tes fungsi tiroid harus dilakukan untuk setiap pasien dengan gejala atau tanda yang tidak spesifik. Tes skrining tunggal terbaik untuk hipotiroidisme adalah TSH serum (Tabel 26-2). Rentang referensi normal untuk tingkat TSH ultrasensitif umumnya 0,4-4,0 miliinternasional unit/L. Lebih dari 95% orang dewasa normal memiliki konsentrasi serum TSH di bawah 3,0 mili-internasional unit/L. Namun, ada kontroversi besar tentang apa yang mewakili "normal", sehingga setiap laboratorium menggunakan rentang yang sedikit berbeda. Kisaran normal TSH bervariasi sesuai usia; misalnya, rentang referensi

untuk pasien anak-anak dan lansia lebih tinggi daripada rentang referensi untuk pasien yang lebih muda.

Tabel.26-2. Penggunaa uji tiroid yang tepat

| Tujuan | Tes | Komentar |
|-----------------|--|---|
| Penapisan | TSH serum | Paling sensitive untuk hipertiroid dan hipotiroid primer |
| | Tioksina bebas (FT ₄) | Tes yang sangat baik |
| Hipotiroidisme | TSH serum | Tinggi pada hipotiroid primer dan rendah pada hipotiroid sekunder |
| | Tiroid peroksidase dan antibodi tiroglobulin | Meningkat pada tiroiditis Hashimoto |
| Hipertiroidisme | TSH serum | Ditekan kecuali pada <i>TSH-secreting pituitary tumor</i> dan hiperplasia pituitary (jarang) |
| | Triiodotironin (T ₃) dan T ₃ bebas (FT ₃) | Meningkat |
| | Pindai dan ambilan ¹²³ I | Ambilan meningkat, difus vs "hot" fokus pada pemindaian |
| | Tiroid peroksidase dan antibodi tiroglobulin | Meningkat pada penyakit Graves |
| | Thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI) | Biasanya positif (65%) pada penyakit grave |
| Nodul tiroid | FNAB | Metode diagnostik kanker tiroid terbaik |
| | Pindai dan ambilan ¹²³ I | Kanker biasanya "dingin" dan kurang dapat diandalkan dibanding FNAB |
| | ^{99m} Tc scan USG | Vaskular vs kurang vaskular Biasanya untuk membantu FNAB, berguna dalam menilai risiko keganasan (goiter multinodular atau murni kista yang lebih kecil kemungkinan ganas). Berguna untuk monitor nodul dan pasien setelah operasi karsinoma tiroid. |

Pada hipotiroidisme primer, serum TSH meningkat sebagai upaya refleksi untuk merangsang kelenjar yang gagal, sedangkan FT₄ serum rendah atau normal rendah. Kelainan laboratorium lainnya dapat mencakup hipoglikemia atau anemia (dengan volume sel darah rata-rata normal atau meningkat). Hiponatremia karena sindrom sekresi ADH yang tidak tepat (SIADH) atau penurunan GFR sering terjadi. Temuan tambahan yang sering ditemukan termasuk peningkatan kadar serum kolesterol LDL, trigliserida, lipoprotein (a), enzim hati, creatine kinase, atau PRL.

Analisis semen menunjukkan peningkatan morfologi sperma yang abnormal. Pada pasien dengan tiroiditis autoimun, titer antibodi terhadap tiroperoksidase dan tiroglobulin tinggi; antibodi antinuklear serum mungkin ada tetapi biasanya tidak menunjukkan lupus.

Hipotiroidisme subklinis didefinisikan sebagai keadaan memiliki FT4 serum normal dengan TSH serum yang berada di atas kisaran referensi. Ini terjadi paling sering pada orang berusia 65 tahun atau lebih, di mana prevalensinya adalah 13%. Hipotiroidisme subklinis sering bersifat sementara dan kadar TSH serum menjadi normal secara spontan pada sekitar 60% kasus dalam waktu 5 tahun. Kemungkinan normalisasi TSH lebih tinggi pada pasien tanpa antibodi antitiroid dan mereka yang memiliki sedikit peningkatan serum TSH. Istilah "subklinis" agak menyesatkan, karena tidak mengacu pada gejala pasien melainkan hanya mengacu pada kadar hormon serum. Terapi levothyroxine diberikan kepada wanita yang mencoba hamil, pasien dewasa muda berusia 30 tahun atau lebih muda, pasien dengan kadar TSH serum 20 mili-international unit/L atau lebih tinggi, dan mereka

dengan gejala signifikan yang disebabkan oleh hipotiroidisme. Pasien lain dengan hipotiroidisme subklinis tidak memerlukan terapi levothyroxine tetapi harus dipantau teratur untuk munculnya gejala.

Analisis retrospektif dari 1954 pasien berusia 65 tahun dan lebih tua dengan hipotiroidisme subklinis menemukan ambang batas serum TSH di atas 6,38 milliinternational unit/L dikaitkan dengan peningkatan mortalitas; Namun, tidak pasti apakah terapi levothyroxine mengurangi risiko kematian pada kelompok ini.

C. Pencitraan

Pencitraan radiologis biasanya tidak diperlukan untuk pasien dengan hipotiroidisme. Namun, pada CT atau MRI, gondok dapat ditemukan di leher atau di mediastinum (gondok retrosternal). Timus yang membesar sering terlihat pada kasus tiroiditis autoimun. Pada MRI, hipofisis seringkali cukup membesar pada hipotiroidisme primer, karena hiperplasia sel yang mensekresi TSH, yang reversibel setelah terapi tiroid; hiperprolaktinemia secara

bersamaan dapat menyebabkan kesalahan diagnosis adenoma hipofisis yang mensekresi TSH atau PRL.

Diagnosis Banding

Diagnosis banding untuk hipotiroidisme subklinis termasuk gangguan antibodi dengan uji TSH serum, makro-TSH, kurang tidur, olahraga, pemulihan dari penyakit nontiroid, kedaruratan psikiatri akut dan kondisi lain serta obat-obatan yang dapat menyebabkan T4 serum rendah atau TSH serum tinggi di tidak adanya hipotiroidisme (Tabel 26-3).

Tabel 26-3. Faktor-faktor yang dapat menyebabkan penyimpangan dalam tes laboratorium yang mungkin disalahartikan sebagai hipotiroidisme primer.

| T₄ atau T₃ serum rendah | TSH serum tinggi |
|---|--|
| Penyakit psikiatris akut Sirosis Defisiensi <i>tyroid-binding-globulin</i> familial | Penyakit psikiatris akut (transient) (14%) Amiodaron Antibodi anti-mouse |

| | |
|---|---|
| <p>Kesalahan laboratorium</p> <p>Sindrom nefrotik</p> <p>Penyakit berat</p> <p>Obat</p> <ul style="list-style-type: none"> Androgen Antikejang <ul style="list-style-type: none"> Karbamazepin Fenobarbitol Fenitoin Asparaginase Karbamazepin (T₄) Kloral hidrat Kortikosteroid Diklofenak (T₃), naproksen (T₃) Didanosin Fenklofenak 5-Fluorourasil Halofenat Imatinib Mitotane Asam nikotinic Okskarbazepin Fenobarbital Fenitoin Salisilat dosis besar (T₃ dan T₄) Sertralin Stavudine Terapi T₃ (T₄) | <p>Antibodi antitirotropin (TSH)</p> <p>Antibodi reseptor anti-TSH</p> <p>Penyakit autoimun (interferensi uji)</p> <p>Obat</p> <ul style="list-style-type: none"> Amfetamin Antipsikotik atipikal Agonis dopamine Heroin Fenotiazin <p>Usia tua (utamanya wanita)</p> <p>Olahraga sebelum pemeriksaan</p> <p>Setelah hipotiroidisme primer yang berkepanjangan</p> <p>Antibodi heterophile</p> <p>Kesalahan laboratorium</p> <p>Makro-tirotropin</p> <p>Ketidakpatuhan terapi penggantian tiroid</p> <p>Hipersekresi TSH pituitary</p> <p>Pemulihan dari penyakit nontiroidal akut (transient)</p> <p>Olahraga berat (akut)</p> <p>Kurang tidur (akut)</p> <p>Resistensi TSH</p> |
|---|---|

Sindrom sakit eutiroid harus dipertimbangkan pada pasien tanpa penyakit tiroid yang diketahui yang ditemukan memiliki FT4 serum rendah dengan TSH serum yang tidak meningkat. Sindrom ini dapat dilihat pada pasien dengan penyakit parah, kekurangan kalori, atau operasi besar. TSH serum cenderung ditekan pada penyakit nontiroid yang parah, membuat diagnosis hipotiroidisme primer bersamaan cukup sulit, meskipun adanya gondok menunjukkan diagnosis.

Klinisi harus memutuskan apakah pasien yang sakit parah (dengan serum T4 rendah tetapi tidak ada peningkatan TSH) mungkin mengalami hipotiroidisme karena hipopituitarisme. Pasien tanpa gejala lesi otak sebelumnya atau hipopituitarisme sangat tidak mungkin untuk tiba-tiba mengembangkan hipopituitarisme selama penyakit yang tidak terkait. Pasien dengan diabetes insipidus, hipopituitarisme, atau tanda lain dari lesi sistem saraf pusat (SSP) dapat diberikan T4 secara empiris. Pasien yang menerima infus dopamin berkepanjangan dapat mengembangkan hipotiroidisme sekunder sejati yang

disebabkan oleh penekanan langsung dopamin terhadap sel-sel yang mensekresi TSH. Bexarotene dan mitotane juga menyebabkan hipotiroidisme sekunder pada kebanyakan pasien.

Komplikasi

Pasien dengan hipotiroidisme berat memiliki kerentanan yang meningkat terhadap pneumonia bakteri. Megakolon telah dijelaskan dalam hipotiroidisme lama. Psikosis organik dengan delusi paranoid dapat terjadi ("kegilaan miksedema"). Jarang, krisis adrenal dapat dipicu oleh terapi tiroid. Rabdomiolisis dapat terjadi dan menyebabkan disfungsi ginjal. Hipotiroidisme adalah penyebab infertilitas yang jarang, yang dapat merespons penggantian tiroid. Hipotiroidisme yang tidak diobati selama kehamilan sering menyebabkan keguguran. Penyakit arteri koroner dan gagal jantung yang sudah ada sebelumnya dapat diperburuk oleh terapi levothyroxine.

Krisis miksedema mengacu pada manifestasi hipotiroidisme yang parah dan mengancam jiwa. Krisis miksedema terutama menyerang wanita lanjut

usia dan dapat terjadi secara spontan pada pasien hipotiroid berat dengan paparan dingin yang lama, dengan akibat hipotermia. Bisa juga karena stroke, gagal jantung, infeksi (terutama pneumonia), atau trauma. Metabolisme obat diperlambat pada hipotiroidisme dan krisis miksedema sering dipicu oleh pemberian obat penenang, antidepresan, hipnotik, anestesi, atau opioid. Obat-obatan lebih lanjut merusak kognisi dan dorongan pernapasan dan dapat memicu henti napas. Pasien yang terkena mengalami gangguan kognisi, mulai dari kebingungan hingga mengantuk hingga koma (koma miksedema). Kejang dan tanda-tanda SSP abnormal dapat terjadi. Pasien mengalami hipotermia berat, hipoventilasi, hiponatremia, hipoglikemia, hipoksemia, hiperkapnia, dan hipotensi. Rabdomiolisis dan cedera ginjal akut dapat terjadi. Angka kematiannya tinggi.

Tatalaksana

Sebelum memulai terapi dengan hormon tiroid, pasien hipotiroid memerlukan setidaknya penilaian klinis untuk insufisiensi adrenal dan angina. Adanya

kedua kondisi tersebut memerlukan evaluasi dan pengelolaan lebih lanjut.

A. Tatalaksana Hipotiroidisme

Levothyroxine sintetis adalah persiapan yang lebih disukai untuk mengobati hipotiroidisme. Penyerapan usus dapat bervariasi hingga 15% dengan persiapan levothyroxine yang berbeda, jadi idealnya, pasien harus menerima persiapan produsen yang konsisten. Sebagian besar sediaan levothyroxine generik dan merek adalah tablet, meskipun kapsul dan sediaan cair (Tirosint) tersedia. Sediaan levothyroxine yang diliofilisasi tersedia untuk rekonstitusi dan pemberian intravena, bila diindikasikan.

Jika tidak, orang dewasa muda dan setengah baya yang sehat dengan hipotiroidisme dapat diobati awalnya dengan levothyroxine dalam dosis rata-rata sekitar 1,6 mcg/kg/hari. Dosis yang lebih rendah dapat digunakan untuk hipotiroidisme yang sangat ringan, sedangkan dosis penuh diberikan untuk hipotiroidisme yang lebih bergejala. Wanita hamil dengan hipotiroidisme atau miksedema yang jelas harus segera diobati dengan levothyroxine dengan

dosis penggantian penuh 1,6 mcg/kg/hari (sekitar 100-150 mcg setiap hari). Untuk titrasi awal, dosis levothyroxine dapat ditingkatkan sesuai dengan respons klinis dan TSH serum, mengukur TSH serum setiap 4-6 minggu dan mencoba untuk menjaga tingkat TSH serum di bagian bawah kisaran referensi (0,4-2,0 miliinternational unit/L) selama masa kehamilan.

Tujuan hormonal awal terapi penggantian levothyroxine adalah untuk menormalkan kadar TSH serum. Pemberian levothyroxine sebelum tidur menghasilkan T4 serum yang agak lebih tinggi dan kadar TSH yang lebih rendah daripada pemberian pagi hari. Oleh karena itu, waktu pemberian levothyroxine harus dijaga konstan. Setelah memulai pemberian harian, peningkatan signifikan kadar T4 serum terlihat dalam 1-2 minggu, dan kadar mendekati puncak terlihat dalam 3-4 minggu.

Pasien dengan penyakit arteri koroner stabil atau mereka yang berusia di atas 60 tahun diobati dengan dosis awal levothyroxine yang lebih kecil, 25-50 mcg per oral setiap hari; dosis awal yang lebih tinggi dapat

digunakan jika pasien tersebut sangat hipotiroid. Dosis dapat ditingkatkan 25 mcg setiap 1-3 minggu sampai pasien eutiroid. Idealnya, pasien dengan hipotiroidisme dan penyakit arteri koroner yang tidak stabil atau fibrilasi atrium yang tidak terkontrol harus memulai penggantian levothyroxine setelah terapi medis atau intervensi.

Krisis miksedema membutuhkan dosis awal levotiroksin yang lebih besar secara intravena, karena miksedema itu sendiri dapat mengganggu penyerapan levotiroksin oral di usus. Levothyroxine sodium 500 mcg diberikan secara intravena sebagai dosis awal, diikuti oleh 50-100 mcg secara intravena setiap hari; dosis yang lebih rendah diberikan kepada pasien dengan dugaan penyakit arteri koroner. Pada pasien dengan krisis myxedema parah, liothyronine (T₃, Triostat) dapat diberikan secara intravena dengan loading bolus 10-20 mcg, diikuti oleh 10 mcg bolus intravena setiap 8-12 jam selama 48 jam pertama. Pasien hipotermia dihangatkan hanya dengan selimut, karena pemanasan yang lebih cepat dapat memicu kolaps kardiovaskular. Pasien hipoglikemik diberikan

dekstrosa 5% secara intravena. Pasien hiponatremia dengan natrium serum 120-130 mEq/mL diberikan 0,9% NaCl intravena, sedangkan pasien dengan natrium serum di bawah 120 mEq/mL diobati dengan bolus 100 mL NaCl 3% intravena dengan furosemide intravena 20-40 mg hingga mempromosikan diuresis air; kadar natrium serum harus diikuti dengan cermat dan bolus NaCl 3% dapat diulang setiap 6 jam sampai natrium serum naik menjadi 120 mmol/L atau lebih tinggi. Ketika memberikan saline intravena kepada pasien myxedematous, perawatan harus dilakukan untuk menghindari kelebihan cairan.

Pasien dengan hiperkapnia memerlukan bantuan mekanis dengan ventilasi. Obat opioid harus dihentikan atau digunakan dalam dosis yang sangat rendah. Infeksi harus dideteksi dan diobati secara agresif. Pasien yang dicurigai mengalami insufisiensi adrenal, diobati dengan hidrokortison, 100 mg intravena, diikuti dengan 25-50 mg setiap 6-8 jam.

B. Pengawasan dan Optimalisasi Tatalaksana Hipotiroidisme

Pemantauan klinis dan laboratorium secara teratur sangat penting untuk menentukan dosis levothyroxine yang optimal untuk setiap pasien. Setelah memulai penggantian levothyroxine, kadar serum TSH, FT4, dan FT3 dipantau setiap bulan, dan dosisnya disesuaikan dengan tujuan untuk menormalkan TSH serum dalam waktu 2 bulan setelah terapi penggantian tiroid dimulai. Pasien harus diberi levothyroxine yang cukup untuk memulihkan keadaan eutiroid secara klinis; ini biasanya dapat dicapai dengan mempertahankan serum TSH, FT4, dan FT3 dalam rentang referensinya.

Preparat levothyroxine yang berbeda bervariasi dalam bioavailabilitasnya hingga 14% dan perbedaan tersebut mungkin memiliki dampak klinis yang halus namun signifikan. Adalah optimal bagi pasien untuk secara konsisten menggunakan merek levothyroxine dari pabrik yang sama.

Kehamilan biasanya meningkatkan kebutuhan dosis levothyroxine; peningkatan kebutuhan levothyroxine telah dicatat pada awal minggu kelima kehamilan. Levothyroxine yang memadai sangat

penting untuk kesehatan janin. Oleh karena itu, adalah bijaksana untuk meningkatkan dosis evotiroksin sekitar 20-30% segera setelah kehamilan dipastikan. Janin setidaknya sebagian bergantung pada T4 ibu untuk perkembangan SSP terutama pada trimester kedua. Pada pertengahan kehamilan, wanita membutuhkan rata-rata 47% peningkatan dosis levothyroxine mereka. Pascapersalinan, kebutuhan penggantian levothyroxine biasanya kembali ke tingkat sebelum hamil.

Penurunan dosis levothyroxine persyaratan terjadi pada wanita setelah melahirkan, setelah ooforektomi bilateral atau menopause alami, setelah penghentian penggantian estrogen oral, atau selama terapi dengan agonis GnRH. Dosis levothyroxine mungkin perlu dititrasi ke bawah untuk pasien yang mulai menggunakan teduglutide untuk sindrom usus pendek.

1. Peningkatan kadar TSH serum

Untuk pasien dengan penyakit arteri koroner atau fibrilasi atrium berulang, mungkin bijaksana untuk memberikan dosis levothyroxine yang lebih

rendah untuk menjaga TSH serum dalam kisaran normal tinggi atau bahkan sedikit meningkat. Namun, untuk sebagian besar pasien lain, TSH serum yang tinggi menunjukkan penggantian yang kurang dengan levothyroxine. Namun, ketidakpatuhan pasien terhadap levothyroxine yang diresepkan sangat umum; sebelum meningkatkan dosis levothyroxine, penting untuk memastikan bahwa pasien menggunakan dosis levothyroxine yang ditentukan secara konsisten. Terkadang perlu menghubungi apotek pasien untuk mengonfirmasi pembaruan resep.

Peningkatan kebutuhan dosis levothyroxine (kadar T4 serum yang rendah) dapat terjadi dengan obat-obatan yang meningkatkan metabolisme levothyroxine di hati (Tabel 26-3). Amiodarone dapat meningkatkan atau menurunkan kebutuhan dosis levothyroxine. Malabsorpsi levothyroxine dapat disebabkan oleh pemberian bersama zat pengikat, seperti zat besi (misalnya, dalam multivitamin); serat; raloksifen; sukralfat; antasida aluminium hidroksida;

sevelemer; orlistat; resin pengikat asam empedu (cholestyramine dan colesevelam); dan kalsium, magnesium, susu, kopi, dan susu kedelai, atau susu formula.

PPI sedikit mengganggu penyerapan levothyroxine. Gangguan gastrointestinal dapat mengganggu penyerapan levothyroxine, termasuk penyakit celiac, penyakit radang usus, intoleransi laktosa, gastritis *Helicobacter pylori*, dan gastritis atrofi. Sindrom nefrotik dapat meningkatkan dosis levothyroxine oral yang diperlukan. Wanita dengan hipotiroidisme mungkin memerlukan peningkatan dosis levothyroxine setelah memulai terapi estrogen oral.

TSH serum dapat meningkat sementara pada penyakit psikiatri akut, dengan antipsikotik dan fenotiazin, dan selama pemulihan dari penyakit nontiroid. Penyakit autoimun dapat menyebabkan peningkatan palsu TSH dengan mengganggu pengujian.

2. Tingkat TSH serum normal

Untuk sebagian besar pasien, tujuan penggantian levothyroxine adalah untuk mempertahankan TSH serum dalam kisaran normal yang rendah (0,4-2,0 mili-international unit/L). Namun, pasien yang diobati dengan kadar TSH serum normal memiliki kadar kolesterol LDL serum yang lebih tinggi, laju metabolisme basal rata-rata yang lebih rendah, dan kadar T3 serum yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol eutiroid yang cocok. Hal ini tampaknya menjelaskan mengapa beberapa pasien yang diobati terus memiliki gejala subjektif sugestif hipotiroidisme ringan, meskipun kadar TSH serum normal. Pasien tersebut harus dinilai untuk kondisi bersamaan, seperti reaksi obat yang merugikan, penyakit Addison, depresi, hipogonadisme, anemia, penyakit celiac, atau sensitivitas gluten. Jika kondisi seperti itu tidak ada atau diobati dan gejala tipe hipotiroid tetap ada, kadar T3 serum atau T3 bebas sering membantu. Kadar T3 serum yang rendah mungkin mencerminkan aktivitas deiodinase perifer yang

tidak memadai untuk mengubah T4 yang tidak aktif menjadi T3 yang aktif. Kecuali dikontraindikasikan oleh angina tidak stabil, pasien tersebut dengan gejala tipe hipotiroid lanjutan dapat diberikan dosis levothyroxine yang sedikit lebih tinggi secara hati-hati untuk menekan TSH serum sambil mencapai eutiroidisme klinis dan FT3 serum mendekati kisaran normal rendah. Untuk sebagian besar pasien dengan hipotiroidisme, dosis pemeliharaan stabil yang ideal dari levothyroxine biasanya dapat ditemukan.

Beberapa dokter telah menemukan keberhasilan dengan strategi lain, seperti menggunakan preparat tiroid babi alami kering yang mengandung T4 dan T3 (misalnya, Armor Throid, Nature-Throid, NP Thyroid). Untuk tujuan konversi produk, 100 mcg levothyroxine setara dengan sekitar 65 mg (1 butir) tiroid kering. Penggunaan preparat tiroid kering telah tidak dianjurkan oleh beberapa masyarakat medis profesional, tetapi beberapa pasien lebih

menyukainya. Penjelasan yang mungkin adalah bahwa varian genetik yang umum pada gen deiodinase tipe 2 (deiodinase tipe 2 mengubah T4 menjadi T3 aktif) dikaitkan dengan skor kualitas hidup yang lebih buruk pada pasien hipotiroid yang menggunakan levotiroksin dan respons yang lebih baik terhadap terapi dengan preparat tiroid yang mengandung campuran T4 dan T3.

3. Tingkat TSH serum rendah atau tertekan

Tingkat TSH serum di bawah kisaran referensi (dewasa 0,4-4,0 mili-internasional unit/L) adalah "rendah" (0,1-0,39 mili-internasional unit/L) atau "tertekan" (kurang dari 0,1 mili-internasional unit/L). Secara klinis pasien eutiroid yang menerima levothyroxine yang memiliki kadar TSH "rendah" tidak mengalami peningkatan morbiditas. Namun, serum TSH yang "tertekan" sering menunjukkan penggantian berlebihan dengan levothyroxine, dan pasien tersebut mungkin memiliki gejala hipertiroidisme dengan peningkatan risiko fibrilasi atrium, osteoporosis, dan hipertiroidisme klinis. TSH serum yang

tertekan dapat terjadi pada hipopituitarisme, penyakit nontiroid yang parah, dan beberapa obat seperti obat antiinflamasi nonsteroid, biotin, opioid, nifedipin, verapamil, dan kortikosteroid [jangka pendek] dosis tinggi). Selain keadaan terakhir, ketika TSH serum ditekan, dosis levothyroxine dikurangi. Namun, beberapa pasien merasa benar-benar hipotiroid saat mengambil dosis levothyroxine yang dikurangi dan memiliki kadar serum T3 atau T3 bebas yang rendah. Untuk pasien tersebut, dosis levothyroxine yang lebih tinggi dapat dilanjutkan dengan pengawasan ketat untuk fibrilasi atrium, osteoporosis, dan manifestasi hipertiroidisme halus.

Prognosis

Pasien dengan hipotiroidisme ringan yang disebabkan oleh tiroiditis autoimun memiliki tingkat remisi 11%. Hipotiroidisme yang disebabkan oleh interferon-alfa sembuh dalam 17 bulan setelah penghentian obat pada 50% pasien. Dengan pengobatan levothyroxine hipotiroidisme,

transformasi mencolok terjadi baik dalam penampilan dan fungsi mental. Kembali ke keadaan normal biasanya merupakan aturan, tetapi kekambuhan akan terjadi jika pengobatan dihentikan. Namun, pasien yang tidak diobati dengan krisis myxedema memiliki angka kematian mendekati 100%; bahkan dengan pengobatan yang optimal, angka kematian adalah 20-50%.

Indikasi Rujuk

- Kesulitan titrasi penggantian levothyroxine ke TSH normal atau keadaan eutiroid secara klinis.
- Setiap pasien dengan penyakit arteri koroner signifikan yang membutuhkan terapi levothyroxine.

Indikasi Rawat

- Dugaan krisis miksedema.
- Hiperkapnia.

Bekkering GE et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2019 May 14;365:l2006. [PMID: 31088853]

- Biondi B et al. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA*. 2019 Jul 9;322(2):153–60. [PMID: 31287527]
- Burch HB. Drug effects on the thyroid. *N Engl J Med*. 2019 Aug 22;381(8):749–61. [PMID: 31433922]
- Elnaggar MN et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: a clinical update. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018 Jun;126(6):333–41. [PMID: 29558786]
- McAninch EA et al. Systemic thyroid hormone status during levothyroxine therapy in hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec;103(12):4533–42. [PMID: 30124904]

HIPERTIROIDISME (Tirotoksikosis)

ESSENSIAL

- Berkeringat, penurunan atau penambahan berat badan, kecemasan, palpitasi, mencret, intoleransi panas, ketidakteraturan menstruasi.
 - Takikardia; kulit yang hangat dan lembab; menatap; getaran.
 - Penyakit Graves: penyebab paling umum dari hipertiroidisme; gondok teraba (kadang-kadang dengan bruit) pada
-

kebanyakan pasien; oftalmopati juga sering terjadi.

- TSH ditekan pada hipertiroidisme primer; biasanya meningkat T4, FT4, T3, FT3.
-

Pertimbangan Umum

Istilah "tirotoksikosis" mengacu pada manifestasi klinis yang terkait dengan peningkatan kadar serum T4 atau T3 yang berlebihan untuk individu (hipertiroidisme). Kadar TSH serum ditekan pada hipertiroidisme primer. Namun, obat dan kondisi tertentu dapat mempengaruhi tes laboratorium dan menyebabkan kesalahan diagnosis hipertiroidisme (Tabel 26-4). hipertiroidisme.

Tabel 26-4 yang menyebabkan penyimpangan uji laboratorium untuk hipertiroidisme

| T₄ atau T₃ serum rendah | TSH serum rendah |
|---|--|
| Kesalahan laboratorium | Kesalahan laboratorium |
| Vial pengumpul specimen mengandung sawar gel untuk T ₃ | Keturunan Afrika (3-4%) |
| Penyakit psikiatrik akut (30%) | Nodul tiroid atau tiroid autonomus |
| Hepatitis akut/ kronik aktif; sirosis bilier primer | Kortikosteroid (penggunaan jangka pendek) |
| AIDS (peningkatan TBG) | Obat |
| Autoimunitas | Amfetamin |
| <i>Eutiroid sick</i> | Suplemen biotin (Uji tertentu) |
| Defisiensi <i>thyroid-binding-globulin</i> familial | CCB (nifedipin, cerapamil) |
| Resistensi terhadap tiroid familial (Sindrom Redetoff) | Dopamin |
| Kehamilan: <i>morning sickness</i> , hyperemesis gravidarum | Agonis dopamine |
| Obat | Glukokortikoid |
| Amiadarom | Metformin |
| Amfetamin | Analog somatostatin |
| Suplemen biotin (Uji tertentu) | Hormon tiroid |
| Klofibrat | Eutiroid usia tua |
| Estrogen (oral) | Tumor trophoblastik penghasil hCG |
| Heparin | Hipopituitari |
| Heroin, metadon | Penyakit non-tiroidal (berat) |
| Perphenazine | Kehamilan (terutama yang mengalami <i>morning sickness</i>) |
| Tamoksifen | Penekanan pasca-terapi hipertiroid |
| Terapi hormone tiroid (berlebihan atau buatan) | Varian TSH tidak terdeteksi oleh uji komersial |

CCB, calcium channel blocker; TBG, thyroid-binding-globulin

A. Penyakit Graves

Penyakit Graves (dikenal sebagai penyakit Basedow di Eropa) adalah penyebab paling umum dari tirotoksikosis. Ini adalah gangguan autoimun yang mempengaruhi kelenjar tiroid, ditandai dengan peningkatan sintesis dan pelepasan hormon tiroid; autoantibodi yang dikenal sebagai thyroid-stimulating

immunoglobulins (TSI) atau antibodi reseptor TSH mengikat reseptor TSH di membran sel tiroid dan merangsang kelenjar untuk hiperfungsi. Penyakit Graves jauh lebih umum pada wanita daripada pria (8:1), dan onsetnya biasanya antara usia 20 dan 40 tahun. Ini mungkin disertai dengan oftalmopati infiltratif (Graves exophthalmos) dan, lebih jarang, oleh dermopati infiltratif (miksedema pretibial). Kelenjar timus biasanya membesar dan kadar antibodi antinuklear serum biasanya meningkat. Banyak pasien dengan penyakit Graves memiliki riwayat keluarga baik penyakit Graves atau tiroiditis autoimun.

Suplemen diet yodium dapat memicu penyakit Graves. Meningkat kejadian penyakit Graves terjadi di negara-negara yang telah memulai program untuk membentengi garam komersial dengan kalium iodida; peningkatan Penyakit Graves berlangsung sekitar 4 tahun. Demikian pula, pasien yang dirawat dengan kalium iodida atau amiodaron (yang mengandung yodium) memiliki peningkatan risiko mengembangkan penyakit Graves.

Kemoterapi dengan inhibitor pos pemeriksaan imun (ipilimumab, pembrolizumab, tremelimumab, dan atezolizumab) dan alemtuzumab (untuk multiple sclerosis) dapat memicu penyakit Graves, yang harus dibedakan dari hipertiroidisme dari tiroiditis autoimun destruktif (silent tiroiditis), yang dapat disebabkan oleh obat yang sama.

Pasien dengan penyakit Graves memiliki peningkatan risiko sistemik lainnya gangguan autoimun, termasuk sindrom Sjögren, penyakit celiac, pernisiiosa anemia, penyakit Addison, alopecia areata, vitiligo, diabetes mellitus tipe 1, hipoparatiroidisme, miastenia gravis dan kardiomiopati.

B. Goiter Multinoduler Toksik & Nodul Tiroid

Nodul tiroid hiperfungsi otonom yang menghasilkan hipertiroidisme dikenal sebagai gondok multinodular toksik (penyakit Plummer) dan lebih umum antara orang dewasa yang lebih tua dan di daerah kekurangan yodium. Sebuah hiperfungsi tunggal nodul juga dapat menghasilkan hipertiroidisme. Gondok multinodular toksik dan penyakit graves kadang-kadang dapat hidup

berdampingan di kelenjar yang sama (sindrom Marine-Lenhart). Kanker tiroid ditemukan pada sekitar 4,7% pasien dengan gondok multinodular toksik.

C. Tiroiditis subakut, postpartum dan *Silent Thyroiditis*

Kondisi ini menyebabkan peradangan tiroid dengan pelepasan hormon yang disimpan. Mereka semua menghasilkan perjalanan triphasic variabel: hipertiroidisme variabel diikuti oleh eutiroidisme sementara, dan berkembang menjadi hipotiroidisme.

Tiroiditis pascamelahirkan mengacu pada tiroiditis autoimun yang terjadi dalam 12 bulan pertama pascapersalinan dan kadang-kadang setelah keguguran. Lihat Tiroiditis, di atas. Sekitar 22% wanita yang terkena mengalami hipertiroidisme diikuti oleh hipotiroidisme, sedangkan 30% dari wanita tersebut mengalami tirotoksikosis terisolasi dan 48% mengalami hipotiroidisme terisolasi. Fase tirotoksik biasanya terjadi 2-6 minggu pascapersalinan dan berlangsung 2-3 bulan. Lebih dari 80% memiliki antibodi antitiroid. Kebanyakan

wanita berkembang ke fase hipotiroid yang biasanya berlangsung beberapa bulan tetapi itu bisa permanen.

Tiroiditis subakut juga dikenal sebagai tiroiditis "de Quervain" atau "granulomatosa". Ini biasanya disebabkan oleh berbagai infeksi virus. Wanita terkena empat kali lebih sering daripada pria. Pasien biasanya mengalami infeksi saluran pernapasan atas virus dan mengembangkan tiroid yang membesar dan sangat menyakitkan. Sekitar 50% pasien yang terkena mengalami fase tirotoksikosis simtomatik yang berlangsung 3-6 minggu. Penting untuk membedakan tiroiditis subakut dari tiroiditis infeksi (bakteri supuratif). Sekitar 10% tetap hipotiroid setelah 1 tahun. Tingkat kekambuhan adalah 1-4%.

Tiroiditis senyap juga dikenal sebagai tiroiditis limfositik subakut atau "Hashitoksikosis." Hal ini dapat terjadi secara spontan; wanita terkena empat kali lebih sering daripada pria. Sekitar 50% memiliki antibodi antitiroid. Tiroiditis diam juga dapat disebabkan oleh agen kemoterapi (seperti inhibitor tirosin kinase; denileukin diftitox; alemtuzumab; interferon alfa; interleukin-2; dan inhibitor pos

pemeriksaan imun). Obat lain dapat menyebabkan tiroiditis diam, termasuk lithium dan amiodarone. Pada mereka dengan tiroiditis diam spontan, sekitar 10-20% tetap hipotiroid setelah 1 tahun. Ada tingkat kekambuhan 5-10%; tarif ini lebih tinggi di Jepang

D. Hipertiroidisme diinduksi Obat

1. Tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron

Amiodaron adalah 37% yodium menurut beratnya. Waktu paruh amiodaron dan metabolitnya adalah sekitar 100 hari. Dalam jangka pendek, amiodaron biasanya meningkatkan serum TSH (tanpa hipotiroidisme), meskipun biasanya tidak lebih dari 20 mili-international unit/L (lihat Tiroiditis, di atas). Serum T4 dan FT4 meningkat sekitar 40% dan dapat meningkat secara nyata pada pasien eutiroid secara klinis. Sementara itu, kadar T3 serum menurun. Karena perubahan jangka pendek ini, yang terbaik adalah tidak memeriksa tes fungsi tiroid selama 3 bulan pertama terapi dengan amiodaron, kecuali jika diindikasikan secara

klinis. Setelah sekitar 3 bulan, serum TSH biasanya menjadi normal.

Tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron didiagnosis ketika kadar TSH serum ditekan dan kadar T3 atau FT3 serum tinggi atau normal tinggi. Tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron dikategorikan sebagai tipe 1, tipe 2, atau campuran (27%). Pengobatan didasarkan pada membedakan tipe 1 dari tipe 2. Tipe 1 disebabkan oleh produksi aktif hormon tiroid yang berlebihan: (1) Doppler aliran warna tiroid menunjukkan kelenjar yang membesar dengan peningkatan vaskularisasi; (2) Pemindaian ^{99m}Tc -sestamibi menunjukkan peningkatan serapan tiroid. Tipe 2 disebabkan oleh tiroiditis dengan pelepasan pasif hormon tiroid yang disimpan: (1) Doppler aliran warna tiroid menunjukkan kelenjar normal tanpa peningkatan vaskularisasi; (2) Pemindaian ^{99m}Tc -sestamibi tidak menunjukkan pengambilan tiroid.

Di Amerika Serikat, amiodaron menyebabkan tirotoksikosis pada sekitar 3% pasien yang

menggunakan obat tersebut. Di Eropa dan wilayah geografis yang kekurangan yodium, amiodaron menginduksi tirotoksikosis pada sekitar 20%. Tirotoksikosis dapat terjadi secara tiba-tiba setiap saat selama pengobatan dan bahkan dapat berkembang beberapa bulan setelah dihentikan. Amiodaron adalah penyebab utama krisis tirotoksik ("badai tiroid"). Manifestasi tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron dapat terlewatkan, terutama karena amiodaron cenderung menyebabkan bradikardia. Oleh karena itu, tes fungsi tiroid (TSH, FT4, T3) harus diperiksa sebelum memulai amiodarone, sekali lagi pada 3-6 bulan, dan kemudian setidaknya setiap 6 bulan (lebih cepat jika diindikasikan secara klinis).

2. Hipertiroidisme akibat yodium

Ini juga dikenal sebagai penyakit Jod-Basedow. Asupan yodium yang direkomendasikan untuk orang dewasa yang tidak hamil adalah 150 mcg/hari. Asupan yodium yang lebih tinggi dapat memicu hipertiroidisme pada

pasien dengan gondok nodular, nodul tiroid otonom, atau penyakit Graves asimtomatik, dan lebih jarang pada pasien tanpa gangguan tiroid yang mendasari yang terdeteksi. Sumber umum kelebihan yodium termasuk pewarna radiokontras beryodium intravena, makanan tertentu (misalnya rumput laut, nori), antiseptik topikal beryodium (misalnya povidine iodine), dan obat-obatan (misalnya, amiodaron atau kalium iodida). Pewarna radiokontras iodinasi intravena jarang dapat menyebabkan tiroiditis subakut destruktif yang menyakitkan, mirip dengan tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron tipe 2.

3. Inhibitor tirosin kinase

Tiroiditis senyap yang melepaskan hormon tiroid yang disimpan, mengakibatkan hipertiroidisme, berkembang pada sekitar 3,2% pasien yang menerima kemoterapi dengan inhibitor tirosin kinase (misalnya, axitinib, sorafenib, sunitinib). Sementara hipertiroidisme tersebut mungkin subklinis, krisis tirotoksik telah dilaporkan. Hipotiroidisme biasanya mengikuti

hipertiroidisme dan secara keseluruhan terjadi pada 19% pasien yang memakai obat ini.

4. Terapi kanker inhibitor pos pemeriksaan kekebalan

Terapi penghambat pos pemeriksaan kekebalan yang ditujukan terhadap PD-1/PD-L1 atau CTLA-4/B7-1/B7-2 sering memicu reaksi merugikan autoimun. Autoimunitas tiroid biasanya menyebabkan tiroiditis, hipotiroidisme (primer atau sekunder), atau hipertiroidisme baik dari pelepasan pasif hormon tiroid atau produksi aktif hormon tiroid (penyakit Graves), di mana telah diamati oftalmopati.

E. Koriokarsinoma Testis, Kehamilan dan Tumor Trofoblas yang Mensekresi hCG

Human chorionic gonadotropin (hCG) dapat mengikat reseptor TSH tiroid, sehingga kadar hCG serum yang sangat tinggi, terutama selama 4 bulan pertama kehamilan, dapat menyebabkan aktivasi reseptor yang cukup untuk menyebabkan hipertiroidisme. Sekitar 18% wanita hamil memiliki serum TSH yang rendah selama kehamilan, tetapi

hanya sekitar 10% dari wanita tersebut yang memiliki hipertiroidisme klinis yang memerlukan pengobatan. Wanita hamil lebih mungkin mengalami tirotoksikosis yang diinduksi hCG jika mereka memiliki kadar serum asialo-hCG yang tinggi, subfraksi hCG yang memiliki afinitas lebih besar terhadap reseptor TSH. Wanita seperti itu juga lebih mungkin menderita hiperemesis gravidarum. Kondisi ini harus dibedakan dari penyakit Graves sejati pada kehamilan, yang biasanya mendahului konsepsi dan mungkin berhubungan dengan kadar serum TSI dan antibodi antitiroid yang tinggi atau dengan eksoftalmus. Kadar hCG yang tinggi juga dapat menyebabkan tirotoksikosis pada beberapa kasus kehamilan dengan penyakit trofoblas gestasional (kehamilan molar, koriokarsinoma). Beberapa kehamilan seperti itu telah menghasilkan krisis tirotoksik. Pria telah mengembangkan hipertiroidisme dari tingkat tinggi serum hCG yang disekresikan oleh koriokarsinoma testis.

F. Hipertiroidisme Penyebab Langka

Faktisia tirotoksikosis disebabkan oleh konsumsi hormon tiroid eksogen yang berlebihan secara disengaja atau tidak disengaja. Struma ovarii mengacu pada jaringan tiroid yang terkandung dalam sekitar 3% tumor dermoid ovarium dan teratoma. Hipersekreasi TSH hipofisis oleh tumor tirotrofi hipofisis atau hiperplasia jarang dapat menyebabkan hipertiroidisme; serum TSH meningkat atau tidak normal dengan adanya tirotoksikosis sejati. Karsinoma tiroid yang berfungsi metastatik dapat menyebabkan hipertiroidisme pada pasien dengan beban tumor yang berat. Hormon perangsang tiroid manusia (rhTSH) rekombinan jarang dapat menyebabkan hipertiroidisme bila diberikan sebelum terapi RAI atau pemindaian untuk kanker tiroid berdiferensiasi metastatik.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Tirotoksikosis karena sebab apapun dapat menyebabkan kegugupan, kegelisahan, intoleransi panas, peningkatan keringat, palpitasi, pruritus, kelelahan, kelemahan otot, kram otot, sering buang air

besar, perubahan berat badan (biasanya kehilangan), atau ketidakaturan menstruasi. Mungkin ada tremor jari saat istirahat, kulit hangat lembab, demam, hiperrefleksia, rambut halus, dan onikolisis. Angina atau fibrilasi atrium juga dapat hadir, kadang-kadang tanpa adanya gejala tirotoksik lainnya (hipertiroidisme apatis). Wanita dengan tiroiditis postpartum sering tidak menunjukkan gejala atau hanya mengalami gejala ringan, seperti palpitasi, intoleransi panas, dan iritabilitas. Tirotoksikosis kronis dapat menyebabkan osteoporosis. Bahkan hipertiroidisme subklinis (tekanan TSH serum dengan FT4 normal) dapat meningkatkan risiko fraktur nonvertebral. Clubbing dan pembengkakan pada jari (acropachy) jarang terjadi. Tetani adalah gejala yang jarang muncul; hipertiroidisme menyebabkan peningkatan ekskresi magnesium ginjal, mengakibatkan hipoparatiroidisme fungsional dan hipokalsemia.

Pemeriksaan tiroid pada pasien dengan penyakit Graves biasanya menunjukkan pembesaran tiroid difus, sering asimetris, sering disertai bruit. Namun,

mungkin tidak ada pembesaran tiroid yang teraba. Kelenjar tiroid pada tiroiditis subakut biasanya agak membesar dan nyeri tekan. Sering terjadi disfagia dan nyeri yang dapat menjalar ke rahang atau telinga. Pada pasien dengan toksik gondok multinodular, tiroid biasanya memiliki nodul teraba. Pasien dengan tiroiditis diam atau tiroiditis postpartum tidak memiliki gondok yang teraba atau gondok kecil yang tidak nyeri tekan. Manifestasi kardiopulmoner dari tirotoksikosis biasanya meliputi detak jantung yang kuat, kontraksi atrium prematur, dan takikardia sinus. Pasien sering mengalami dispnea saat beraktivitas. Fibrilasi atrium atau takikardia atrium terjadi pada sekitar 8% pasien dengan tirotoksikosis, lebih sering pada pria, orang dewasa yang lebih tua, dan mereka dengan penyakit jantung iskemik atau katup. Respon ventrikel dari fibrilasi atrium mungkin sulit dikendalikan. Tirotoksikosis sendiri dapat menyebabkan kardiomiopati tirotoksik, dan timbulnya fibrilasi atrium dapat memicu gagal jantung. Ekokardiogram mengungkapkan hipertensi arteri pulmonal pada sekitar 40% pasien dengan

hipertiroidisme. Bahkan "hipertiroidisme subklinis" meningkatkan risiko fibrilasi atrium dan kematian secara keseluruhan. Abnormalitas hemodinamik dan hipertensi pulmonal bersifat reversibel dengan pemulihan eutiroidisme.

Krisis tirotoksik atau "badai tiroid" adalah bentuk ekstrim dari tirotoksikosis parah yang merupakan ancaman langsung terhadap kehidupan. Hal ini paling sering dipicu oleh amiodaron, ketidakpatuhan terhadap terapi obat antitiroid, atau infeksi. Manifestasinya paling sering adalah gagal jantung dengan gagal jantung, takikardia sinus berat (60%), fibrilasi ventrikel (13%), infark miokard yang sering, dan syok kardiogenik; agitasi atau delirium yang nyata (63%); demam tinggi, muntah, diare, dehidrasi, dan gangguan hati (52%).

Manifestasi mata yang terjadi dengan hipertiroidisme dari berbagai etiologi meliputi: retraksi kelopak mata atas, kelopak mata tertinggal dengan pandangan ke bawah, dan penampilan menatap. Lihat Penyakit Mata Tiroid, Bab 7. Oftalmopati Graves (Graves orbitopathy) dengan

eksoftalmos secara klinis terlihat pada 20-40% pasien dengan penyakit Graves dan beberapa kasus tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron. Kejengkelan penyakit mata Graves telah terjadi setelah pengobatan dengan RAI atau selama terapi dengan thiazolidinediones (misalnya, pioglitazone). Sekitar 5-10% pasien mengalami eksoftalmus yang lebih parah, dengan mata terdorong ke depan oleh peningkatan lemak retro-orbital dan otot mata yang telah menebal oleh infiltrasi limfosit. Pasien tersebut dapat mengalami diplopia dari jebakan otot ekstraokular. Tingkat keparahan penyakit mata tidak berkorelasi erat dengan tingkat keparahan tirotoksikosis. Penting untuk membedakan Oftalmopati Graves dari proptosis kongenital atau asimetri pada tonjolan orbital.

Eksoftalmometri harus dilakukan pada semua pasien dengan penyakit Graves untuk mendokumentasikan derajat eksoftalmos mereka dan mendeteksi perkembangan orbitopati. Tonjolan mata di luar tepi orbital diukur dengan instrumen prisma (eksoftalmometer Hertel). Tonjolan mata normal maksimum bervariasi antara keluarga dan ras, sekitar

24 mm untuk kulit hitam, 20 mm untuk kulit putih, dan 18 mm untuk orang Asia.

Graves ophthalmopathy memiliki tahap inflamasi awal, biasanya berlangsung 18-36 bulan, di mana ada infiltrasi limfositik aktif ke dalam jaringan retrobulbar. Tahap inflamasi aktif kemudian cenderung berkembang menjadi kronis, fibrotik, tahap "terbakar habis" di mana exophthalmos secara medis ireversibel dan resisten terhadap pengobatan glukokortikosteroid. Gejala inflamasi retrobulbar aktif meliputi (1) nyeri retrobulbar, (2) inflamasi orbita dan edema yang memburuk setelah tidur telentang, (3) kelopak mata edema atau eritematosa, (4) kemerahan atau kemosis konjungtiva (edema), (5) perkembangan terbaru pada eksoftalmus, (6) diplopia atau strabismus baru-baru ini, dan (7) kehilangan ketajaman visual baru-baru ini. Tanda-tanda peradangan aktif seperti itu merupakan indikasi untuk terapi dengan kortikosteroid dosis tinggi.

Graves dermopathy (miksedema pretibial) terjadi pada sekitar 3% pasien dengan penyakit Graves. Biasanya mempengaruhi daerah pretibial, tetapi juga

dapat mempengaruhi lengan dan pergelangan tangan punggung dan punggung kaki. Ini lebih sering terjadi pada pasien dengan kadar TSI serum yang tinggi dan oftalmopati Graves yang parah. Akumulasi glikosaminoglikan dan infiltrasi limfoid terjadi pada kulit yang terkena, yang menjadi eritematosa dengan tekstur kasar yang menebal. Kaki gajah adalah komplikasi yang jarang terjadi.

Acropachy tiroid adalah manifestasi ekstrim dan tidak biasa dari penyakit Graves. Ini muncul dengan clubbing digital, pembengkakan jari tangan dan kaki, dan temuan radiografi periostitis yang melibatkan tulang phalangeal dan metacarpal. Kulit ekstremitas bisa menjadi sangat menebal, menyerupai kaki gajah. Akropaki tiroid biasanya berhubungan dengan oftalmopati dan dermopati tiroid. Sebagian besar pasien yang terkena adalah perokok.

Hipertiroidisme selama kehamilan memiliki prevalensi sekitar 0,2%. Ini mungkin dimulai sebelum pembuahan atau muncul selama kehamilan, terutama trimester pertama. Kehamilan dapat memiliki efek menguntungkan pada tirotoksikosis penyakit Graves,

dengan penurunan titer antibodi dan penurunan kadar T4 serum seiring dengan kemajuan kehamilan; sekitar 30% dari wanita yang terkena mengalami remisi pada akhir trimester kedua. Namun, hipertiroidisme yang tidak terdiagnosis atau tidak diobati pada kehamilan membawa peningkatan risiko keguguran, preeklamsia-eklamsia, kelahiran prematur, solusio plasenta, gagal jantung ibu, dan krisis tirotoksik (badai tiroid) (lihat Penyakit Tiroid, Bab 19). Krisis tirotoksik tersebut dapat dicetuskan oleh trauma, infeksi, pembedahan, atau melahirkan dan memberikan angka kematian janin/ibu sekitar 25%.

Kelumpuhan periodik hipokalemia terjadi pada sekitar 15% pria Asia atau penduduk asli Amerika dengan tirotoksikosis dan 30 kali lebih sering terjadi pada pria daripada wanita. Hal ini ditandai dengan paralisis flaccid simetris yang tiba-tiba, bersama dengan hipokalemia dan hipofosfatemia, yang terjadi selama hipertiroidisme (seringkali setelah dekstroza intravena, karbohidrat oral, atau olahraga berat) meskipun hanya sedikit, jika ada, tanda-tanda klasik tirotoksikosis. Serangan berlangsung 7-72 jam.

B. Temuan Laboratorium

Serum FT4, T3, FT3, T4, serapan resin tiroid, dan indeks FT4 biasanya meningkat. Kadang-kadang tingkat FT4 mungkin normal tetapi dengan peningkatan serum T3 (T3 toksikosis). Tingkat keparahan peningkatan kadar FT4 dan FT3 serum tidak selalu berkorelasi dengan tingkat keparahan manifestasi tirotoksik; pasien dengan krisis tirotoksik cenderung memiliki kadar serum tiroid yang tidak lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan gejala yang kurang jelas. Serum T3 dapat meningkat secara keliru ketika darah dikumpulkan dalam tabung menggunakan penghalang gel, yang menyebabkan immunoassay tertentu melaporkan peningkatan kadar serum total T3 palsu pada 24% pasien normal. Serum T4 atau T3 dapat meningkat pada kondisi nontiroid lainnya (Tabel 26-4).

TSH serum ditekan pada hipertiroidisme (kecuali dalam kasus yang sangat jarang terjadi, yaitu sekresi tirotropin yang tidak tepat oleh hipofisis). Serum TSH mungkin sangat rendah pada kondisi nontiroid lainnya (Tabel 26-4). Istilah "hipertiroidisme subklinis"

digunakan untuk menggambarkan individu dengan TSH serum rendah tetapi kadar serum FT4 dan T3 normal; pada pasien tersebut, prevalensi keseluruhan gejala hipertiroidisme adalah 0,7-1,8% pada pasien yang cukup yodium dan 2-15% pada pasien dengan kekurangan yodium. Sekitar dua pertiga pasien dengan hipertiroidisme subklinis memiliki kadar TSH serum 0,1-0,4 mili-internasional unit/L (hipertiroidisme subklinis ringan), sedangkan sisanya memiliki kadar TSH serum di bawah 0,1 mili-internasional unit/L (hipertiroidisme subklinis berat).

Hipertiroidisme dapat menyebabkan hiperkalsemia, peningkatan enzim hati, peningkatan alkaline phosphatase, anemia, dan neutropenia. Hipokalemia dan hipofosfatemia terjadi pada paralisis periodik tirotoksik. Hipertiroidisme juga meningkatkan ekskresi magnesium urin, yang dapat menyebabkan hipomagnesemia, mengakibatkan hipoparatiroidisme fungsional dengan hipokalsemia.

Masalah diagnosis terjadi pada pasien dengan gangguan kejiwaan akut; sekitar 30% dari pasien ini mengalami peningkatan kadar serum T4 tanpa

tirotoksikosis klinis. TSH biasanya tidak ditekan, membedakan gangguan kejiwaan dari hipertiroidisme sejati. Tingkat T4 kembali normal secara bertahap.

Pada penyakit Graves, serum thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI, TSHrAb) biasanya dapat dideteksi (65%). Kadar TSI serum yang sangat tinggi tampaknya merupakan predisposisi oftalmopati Graves. TPO Ab atau Tg Ab biasanya meningkat tetapi tidak spesifik. Antibodi antinuklear serum juga biasanya meningkat tanpa bukti SLE atau penyakit reumatologi lainnya.

Dengan tiroiditis subakut, pasien sering mengalami peningkatan WBC, ESR, dan CRP. Sekitar 25% memiliki antibodi antitiroid (biasanya dalam titer rendah) dan kadar TSI (TSHrAb) serum normal. Pasien dengan hipertiroidisme yang diinduksi yodium memiliki serum TSI (atau TSHrAb) yang tidak terdeteksi, tidak ada TPO Ab serum, dan peningkatan konsentrasi yodium urin. Pada tirotoksikosis factitia, kadar tiroglobulin serum rendah, membedakannya dari penyebab hipertiroidisme lainnya.

Dengan hipertiroidisme selama kehamilan, wanita mengalami peningkatan total serum T4 dan FT4 sementara TSH ditekan. Namun, sekitar 18% wanita hamil normal memiliki serum TSH yang rendah. Kurangnya penekanan TSH penuh pada hipertiroidisme dapat dilihat karena kesalahan identifikasi hCG sebagai TSH dalam tes tertentu. Pemeriksaan serum FT4 sulit dilakukan pada kehamilan. Meskipun serum T4 meningkat pada sebagian besar wanita hamil, nilai lebih dari 20 mcg/dL (257 nmol/L) hanya ditemukan pada hipertiroidisme. Pada pengobatan, kadar serum T4 total selama kehamilan harus dijaga pada sekitar $1,5 \times$ tingkat sebelum hamil. Serapan resin T3, yang rendah pada kehamilan normal karena konsentrasi thyroxine-binding globulin (TBG) yang tinggi, adalah normal atau tinggi pada orang tirotoksik.

Karena kadar T4 dan FT4 yang tinggi biasanya terlihat pada pasien yang memakai amiodarone, penekanan TSH harus ada bersama dengan peningkatan T4 yang sangat tinggi (lebih besar dari 20 mcg/dL [257 nmol/L]) atau T3 (lebih besar dari 200

ng/ dL [3.1 nmol/L]) untuk mendiagnosis hipertiroidisme. Pada tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron tipe 1, adanya proptosis dan TSI serum (TSHrAb) adalah diagnostik. Pada tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron tipe 2, kadar serum interleukin-6 (IL-6) biasanya cukup tinggi.

C. Pencitraan dan Radioisotop

Catatan: Semua tes radioisotop dikontraindikasikan selama kehamilan atau menyusui.

Penyerapan dan pemindaian RAI dapat membantu dalam menentukan penyebab hipertiroidisme. Pengambilan dan pemindaian RAI tidak diperlukan untuk diagnosis pada pasien dengan penyakit Graves yang jelas yang memiliki peningkatan TSI serum atau oftalmopati Graves terkait. Wanita idealnya harus memiliki scan RAI diperpanjang untuk memasukkan panggul untuk menyaring struma ovarii bersamaan (jarang). Serapan RAI tiroid yang tinggi terlihat pada penyakit Graves dan gondok nodular toksik. Pasien dengan tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron tipe 1 memiliki serapan RAI yang biasanya dapat dideteksi. Serapan RAI yang rendah juga merupakan

karakteristik hipertiroidisme dan tiroiditis yang diinduksi yodium (subakut, diam, atau pascapersalinan), yang membedakannya dari penyakit Graves. Pada tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron tipe 2, serapan RAI tiroid biasanya di bawah 3%.

Pasien dengan penyakit Graves mengalami peningkatan atau pengambilan teknesium (Tc-99m) pertechnetate oleh tiroid normal, sedangkan mereka dengan tirotoksikosis dari tiroiditis (diam, subakut, pascapersalinan) telah mengurangi penyerapan. Technetium (Tc-99m) pertechnetate menurut pemindaian RAI tetapi lebih nyaman, lebih murah, dan memberikan lebih sedikit paparan radiasi.

USG tiroid dapat membantu pada pasien dengan hipertiroidisme, terutama pada pasien dengan nodul tiroid yang teraba. Ultrasonografi tiroid menunjukkan kelenjar hipoeoik yang heterogen pada tiroiditis. Aliran warna Doppler sonografi berguna untuk membedakan tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron tipe 1 (normal hingga peningkatan kecepatan aliran darah dan vaskularisasi) dari tirotoksikosis yang

diinduksi amiodaron tipe 2 (vaskularitas yang berkurang).

Pemindaian ^{99m}Tc -sestamibi biasanya menunjukkan serapan normal atau meningkat dengan tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron tipe 1 dan penurunan serapan pada tipe 2.

MRI dan CT scan orbit adalah metode pencitraan pilihan untuk memvisualisasikan oftalmopati Graves yang mempengaruhi otot ekstraokular. Pencitraan hanya diperlukan pada kasus yang parah atau unilateral atau pada eksoftalmus eutiroid yang harus dibedakan dari pseudotumor orbita, tumor, dan lesi lainnya.

Diagnosis Banding

Tirotoksikosis sejati harus dibedakan dari kondisi yang meningkatkan serum T4 dan T3 atau menekan TSH serum tanpa mempengaruhi status klinis (lihat Tabel 26-4). Serum TSH biasanya ditekan pada awal kehamilan dan hanya sekitar 10% wanita hamil dengan TSH rendah yang mengalami hipertiroidisme klinis. Beberapa keadaan hipermetabolisme tanpa tirotoksikosis—terutama

anemia berat, leukemia, polisitemia, kanker, dan feokromositoma—jarang menyebabkan kebingungan. Akromegali juga dapat menyebabkan takikardia, berkeringat, dan pembesaran tiroid. Tes laboratorium yang tepat akan dengan mudah membedakan entitas ini. Diagnosis banding untuk oftalmopati terkait tiroid termasuk tumor orbital (misalnya, limfoma) atau pseudotumor. Miastenia gravis okular adalah kondisi autoimun lain yang lebih sering terjadi pada penyakit Graves tetapi biasanya ringan, seringkali dengan keterlibatan mata unilateral. Kadar antibodi reseptor asetilkolinesterase (AChR Ab) meningkat hanya pada 36% pasien tersebut, dan timoma terdapat pada 9%. Diabetes mellitus dan penyakit Addison dapat terjadi bersamaan dengan tirotoksikosis dan dapat memperburuk penurunan berat badan, kelelahan, dan kelemahan otot yang terlihat pada hipertiroidisme.

Komplikasi

Hiperkalsemia, osteoporosis, dan nefrokalsinosis dapat terjadi pada hipertiroidisme. Penurunan libido, disfungsi ereksi, motilitas sperma berkurang, dan

ginekomastia dapat dicatat pada pria. Komplikasi lain termasuk aritmia jantung dan gagal jantung, krisis tiroid, oftalmopati, dermopati, dan paralisis periodik hipokalemia tirotoksik.

Tatalaksana

A. Terapi Penyakit Graves

1. Propranolol

Propranolol umumnya digunakan untuk menghilangkan gejala takikardia, tremor, diaforesis, dan kecemasan sampai hipertiroidisme teratasi. Ini adalah pengobatan awal pilihan untuk krisis tirotoksik dan efektif mengobati kelumpuhan periodik hipokalemia tirotoksik. Propranolol tidak berpengaruh pada sekresi hormon tiroid. Pengobatan biasanya dimulai dengan propranolol ER 60 mg per oral sekali atau dua kali sehari, dengan dosis meningkat setiap 2-3 hari hingga dosis harian maksimum 320 mg. Propranolol ER awalnya diberikan setiap 12 jam untuk pasien dengan hipertiroidisme berat, karena percepatan metabolisme propranolol; itu dapat

diberikan sekali sehari sebagai hipertiroidisme membaik.

2. Obat-obatan tiourea

Methimazole atau PTU umumnya digunakan untuk dewasa muda atau pasien dengan tirotoksikosis ringan, gondok kecil, atau ketakutan akan isotop. Lihat Pengobatan Hipertiroidisme selama Kehamilan-Perencanaan, Kehamilan, dan Menyusui, di bawah ini. Pasien lanjut usia biasanya merespon dengan sangat baik. Obat ini juga berguna untuk mempersiapkan pasien hipertiroid untuk operasi dan pasien lanjut usia untuk pengobatan RAI. Ada kemungkinan 50% remisi hipertiroidisme dengan terapi tiourea jangka panjang. Kemungkinan remisi jangka panjang yang lebih baik terjadi pada pasien dengan gondok kecil, hipertiroidisme ringan, mereka yang membutuhkan dosis kecil tiourea, dan mereka dengan serum TSI (TSHrAb) kurang dari 2 mili-unit/L. Remisi ditandai dengan penurunan kebutuhan dosis tiourea, sampai tidak diperlukan. Pasien yang TPO Ab dan Tg Abnya

tetap rendah setelah 2 tahun terapi dilaporkan hanya memiliki tingkat kekambuhan 10%. Seharusnya tidak ada terburu-buru untuk menghentikan terapi tiourea demi RAI atau pembedahan, bahkan setelah bertahun-tahun pengobatan. Thioureas dapat dilanjutkan jangka panjang untuk pasien yang menoleransi mereka dengan baik. Pengecualian adalah wanita dengan penyakit Graves tirotoksik yang merencanakan kehamilan dalam waktu dekat; operasi tiroid atau RAI harus dipertimbangkan setidaknya 4 bulan sebelum konsepsi.

Semua pasien yang menerima terapi tiourea harus diberitahu tentang bahaya agranulositosis atau pansitopenia dan kebutuhan untuk menghentikan obat dan mencari perhatian medis segera dengan timbulnya infeksi atau perdarahan yang tidak biasa. Agranulositosis (jumlah neutrofil absolut di bawah 500/mcL) atau pansitopenia biasanya terjadi secara tiba-tiba pada sekitar 0,4% pasien yang memakai methimazole atau PTU. Lebih dari 70% kasus agranulositosis

terjadi dalam 60 hari pertama dan hampir 85% dalam 90 hari dimulainya terapi, tetapi kewaspadaan jangka panjang yang berkelanjutan untuk efek samping ini diperlukan. Sekitar setengah kasus ditemukan karena demam, faringitis, atau perdarahan, tetapi kasus lainnya ditemukan dengan pemeriksaan darah lengkap rutin. Ada kecenderungan genetik untuk mengembangkan agranulositosis dengan terapi tiourea; jika kerabat dekat mengalami reaksi merugikan ini, terapi lain harus dipertimbangkan. Agranulositosis umumnya hilang secara spontan dengan penghentian tiourea dan selama pengobatan antibiotik. Pemulihan belum ditingkatkan dengan filgrastim (faktor perangsang koloni granulosit). Surveilans WBC dapat dilakukan ketika darah diambil untuk memeriksa kadar tiroid selama beberapa bulan pertama pengobatan. Surveilans semacam itu dapat membantu, karena beberapa kasus agranulositosis terjadi secara bertahap dan banyak kasus dapat ditemukan saat pasien masih asimtomatik.

Efek samping umum lainnya termasuk pruritus, dermatitis alergi, mual, dan dispepsia. Antihistamin dapat mengontrol pruritus ringan tanpa penghentian obat. Karena kedua obat tiourea serupa, pasien yang memiliki reaksi alergi mayor terhadap salah satu obat tidak boleh diberikan obat yang lain.

Pasien dapat menjadi hipotiroid secara klinis selama 2 minggu atau lebih sebelum kadar TSH meningkat, kelenjar hipofisis telah ditekan oleh hipertiroidisme sebelumnya. Oleh karena itu, perubahan status tiroid pasien paling baik dipantau secara klinis dan dengan kadar FT4 serum. Pertumbuhan gondok yang cepat biasanya terjadi jika hipotiroidisme berkepanjangan dibiarkan berkembang; gondok kadang-kadang bisa menjadi masif tetapi biasanya regresi cepat dengan pengurangan atau penghentian terapi tiourea atau dengan penggantian hormon tiroid.

a. **Methimazole**

Kecuali selama trimester pertama kehamilan, methimazole umumnya lebih disukai daripada

PTU, karena methimazole lebih nyaman digunakan dan kecil kemungkinannya menyebabkan nekrosis hati fulminan. Terapi methimazole juga cenderung menyebabkan kegagalan pengobatan 131I. Methimazole diberikan secara oral dalam dosis awal 30-60 mg sekali sehari. Beberapa pasien dengan hipertiroidisme yang sangat ringan dapat merespon dengan baik terhadap dosis awal methimazole yang lebih kecil (10-20 mg setiap hari). Methimazole juga dapat diberikan dua kali sehari untuk mengurangi kemungkinan gangguan gastrointestinal. Komplikasi langka yang khas untuk methimazole termasuk penyakit serum, penyakit kuning kolestatik, alopecia, sindrom nefrotik, hipoglikemia, dan kehilangan rasa. Penggunaan methimazole pada trimester pertama kehamilan telah dikaitkan dengan peningkatan risiko anomali janin utama (4,1% vs 2,1% pada kontrol). Jika methimazole digunakan selama kehamilan atau menyusui, dosisnya tidak boleh melebihi 20 mg setiap hari. Dosis dikurangi

sebagai manifestasi dari hipertiroidisme dan sebagai tingkat FT4 turun menuju normal. Untuk pasien yang menerima terapi 131I, methimazole dihentikan 4 hari sebelum menerima 131I dan dilanjutkan dengan dosis yang lebih rendah 3 hari sesudahnya untuk menghindari kekambuhan hipertiroidisme. Setelah terapi 131I, dosis methimazole dikurangi secara bertahap sesuai dengan tes fungsi tiroid yang sering; kebanyakan pasien dapat menghentikan methimazole dalam 1-3 bulan setelah terapi RAI.

b. Propylthiouracil

Gagal hati akut terjadi pada sekitar 1 dari 1000 pasien, menjadikan PTU sebagai obat lini kedua untuk merawat pasien dengan hipertiroidisme Graves. Timbulnya toksisitas hati yang parah bervariasi dari 3 hari sampai 12 bulan setelah memulai PTU. Oleh karena itu, PTU biasanya dicadangkan untuk mengobati wanita yang secara aktif mencari kesuburan dan selama trimester pertama kehamilan, bila lebih disukai daripada methimazole. Lihat Pengobatan Hipertiroidisme

Selama Kehamilan-Perencanaan, Kehamilan, dan Menyusui, di bawah ini. Untuk wanita tidak hamil, PTU diberikan secara oral dalam dosis 300-600 mg setiap hari dalam empat dosis terbagi. Dosis dan frekuensi pemberian dikurangi saat gejala hipertiroidisme hilang dan kadar FT4 mendekati normal. Komplikasi langka yang khas pada PTU termasuk artritis, lupus, anemia aplastik, trombositopenia, dan hipoprotrombinemia. Dengan PTU, hepatitis akut jarang terjadi dan diobati dengan prednison.

3. Agen kontras yodium

Agen ini memberikan pengobatan sementara yang efektif untuk tirotoksikosis dengan penyebab apa pun. Iopanoic acid (Telepaque) atau ipodate sodium (Bilivist, Oragrafin) diberikan secara oral dengan dosis 500 mg dua kali sehari selama 3 hari, kemudian 500 mg sekali sehari. Agen-agen ini menghambat 5'-monodeiodinasi perifer dari T₄, sehingga menghalangi konversinya menjadi T₃ aktif. Dalam 24 jam, kadar T₃ serum turun rata-rata 62%. Untuk pasien dengan penyakit Graves,

methimazole dimulai terlebih dahulu untuk memblokir organifikasi yodium; hari berikutnya, natrium ipodat atau asam iopanoat dapat ditambahkan. Agen kontras iodinasi sangat berguna untuk pasien yang secara simptomatis sangat tirotoksik. Mereka menawarkan pilihan terapi untuk pasien dengan overdosis T4, tiroiditis subakut, dan tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron; bagi mereka yang tidak toleran terhadap tiourea; dan untuk bayi baru lahir dengan tirotoksikosis (karena penyakit Graves ibu). Periode pengobatan 8 bulan atau lebih dimungkinkan, tetapi kemanjuran cenderung berkurang seiring waktu. Pada penyakit Graves, serapan RAI tiroid dapat ditekan selama pengobatan tetapi biasanya kembali ke penyerapan sebelum pengobatan 7 hari setelah penghentian obat, memungkinkan pengobatan 131I.

4. Litium karbonat

Tiourea lebih disukai daripada litium untuk pengobatan medis hipertiroidisme pada penyakit

Graves. Namun, lithium (500-750 mg setiap hari secara oral dalam dosis terbagi) dapat digunakan secara efektif dalam kasus methimazole atau toksisitas hati yang diinduksi PTU atau leukopenia, sementara pasien menerima pengobatan suportif. Lithium tidak boleh digunakan selama kehamilan. Kebanyakan pasien memerlukan pengobatan bersamaan dengan propranolol dan kadang-kadang prednison.

5. Radioaktif yodium (^{131}I , RAI)

Terapi ^{131}I menghancurkan jaringan tiroid yang terlalu aktif (gondok nodular difus atau toksik). Pasien remaja dan dewasa yang telah diobati dengan RAI di masa dewasa tidak memiliki peningkatan risiko kanker tiroid atau leukemia berikutnya. Namun, bukti yang bertentangan telah menunjukkan tidak ada peningkatan risiko atau sedikit peningkatan risiko untuk keganasan tumor padat berikutnya setelah pengobatan RAI untuk hipertiroidisme. Anak-anak yang lahir dari orang tua yang sebelumnya

diobati dengan ^{131}I tidak menunjukkan peningkatan angka kelainan bawaan.

Tindakan pencegahan: Karena radiasi berbahaya bagi janin dan anak-anak, RAI tidak boleh diberikan kepada wanita hamil atau menyusui atau ibu yang kekurangan pengasuhan anak. Wanita disarankan untuk menghindari kehamilan setidaknya selama 4 bulan setelah terapi ^{131}I . Tes kehamilan harus diperoleh dalam waktu 48 jam sebelumnya terapi untuk setiap wanita dengan potensi melahirkan anak. Pria ditemukan memiliki spermatozoa abnormal hingga 6 bulan setelah terapi ^{131}I dan disarankan untuk menggunakan metode kontrasepsi selama waktu tersebut.

Pasien dapat menerima ^{131}I saat sedang diobati secara simtomatik dengan propranolol ER, yang kemudian dikurangi dosisnya saat hipertiroidisme sembuh. Tingkat kegagalan pengobatan ^{131}I yang lebih tinggi telah dilaporkan pada pasien dengan penyakit Graves yang telah menerima methimazole atau PTU.

Namun, terapi dengan ^{131}I biasanya akan efektif jika methimazole dihentikan setidaknya 3-4 hari sebelum terapi RAI dan jika dosis terapi ^{131}I disesuaikan (naik) sesuai dengan pengambilan RAI pada pemindaian praterapi. Sebelum terapi ^{131}I , pasien diinstruksikan untuk tidak menerima kontras beryodium intravena dan harus mengonsumsi diet rendah yodium.

Kehadiran oftalmopati Graves merupakan kontraindikasi relatif terhadap terapi ^{131}I . Setelah pengobatan ^{131}I untuk hipertiroidisme, oftalmopati Graves muncul atau memburuk pada 15% pasien (23% pada perokok dan 6% pada bukan perokok) dan tidak membaik sama sekali, sedangkan selama pengobatan dengan methimazole, oftalmopati memburuk pada 3% dan membaik pada 2% pasien. . Di antara pasien yang menerima prednison setelah pengobatan ^{131}I , oftalmopati yang sudah ada sebelumnya tidak memburuk dan membaik pada 67%. Oleh karena itu, pasien dengan oftalmopati Graves yang akan diobati dengan RAI harus dipertimbangkan untuk

prednison profilaksis (20-40 mg/hari) selama 2 bulan setelah pemberian 131I, terutama pada pasien dengan keterlibatan orbital yang parah.

Penggunaan rokok meningkatkan risiko kambuhnya oftalmopati setelah pengobatan 131I dan juga mengurangi efektivitas pengobatan prednison. Pasien yang merokok sangat dianjurkan untuk berhenti sebelum pengobatan RAI. Perokok yang menerima RAI harus dipertimbangkan untuk prednison profilaksis.

Kadar FT4 kadang-kadang bisa turun dalam waktu 2 bulan setelah pengobatan 131I, tetapi kemudian naik lagi ke tingkat tirotoksik, di mana serapan RAI tiroid rendah. Fenomena ini disebabkan oleh pelepasan hormon tiroid yang disimpan dari sel-sel tiroid yang terluka dan tidak menunjukkan kegagalan pengobatan. Faktanya, FT4 serum kemudian turun secara tiba-tiba ke tingkat hipotiroid.

Ada insiden tinggi hipotiroidisme dalam beberapa bulan hingga tahun setelah 131I, bahkan ketika aktivitas rendah diberikan. Pasien dengan

penyakit Graves yang diobati dengan 131I juga memiliki peningkatan risiko seumur hidup untuk mengembangkan hiperparatiroidisme, terutama ketika terapi RAI diberikan pada masa kanak-kanak atau remaja. Tindak lanjut klinis seumur hidup adalah wajib, dengan pengukuran serum TSH, FT4, dan kalsium bila diindikasikan.

6. Pembedahan tiroid

Pembedahan dapat diindikasikan untuk pasien dengan penyakit Graves yang tidak toleran terhadap tiourea, wanita yang merencanakan kehamilan dalam waktu dekat, pasien yang memilih untuk tidak menjalani terapi RAI, dan pasien dengan oftalmopati Graves. Prosedur bedah pilihan adalah reseksi total satu lobus dan reseksi subtotal lobus lain, menyisakan sekitar 4 g jaringan tiroid (operasi Hartley-Dunhill). Tiroidektomi total pada kedua lobus menimbulkan peningkatan risiko hipoparatiroidisme dan kerusakan saraf laring rekuren. Lihat di bawah untuk perawatan bedah penyakit Graves selama kehamilan.

Pasien biasanya diberikan eutiroid sebelum operasi dengan obat tiourea. Propranolol ER diberikan secara oral pada dosis awal 60-80 mg dua kali sehari dan ditingkatkan setiap 2-3 hari sampai denyut jantung kurang dari 90 denyut per menit. Propranolol dilanjutkan sampai serum T3 (atau T3 bebas) normal sebelum operasi. Jika pasien menjalani operasi saat tirotoksik, dosis propranolol yang lebih besar diberikan secara perioperatif untuk mengurangi kemungkinan krisis tiroid. Natrium ipodat atau asam iopanoat (500 mg per oral dua kali sehari) dapat digunakan sebagai tambahan tiourea untuk mempercepat penurunan serum T3. Pasien harus eutiroid pada saat operasi.

Untuk mengurangi vaskularisasi tiroid sebelum operasi, pasien dapat dirawat selama 3-10 hari sebelum operasi dengan kalium iodida oral 25-50 mg (misalnya, ThyroShield 65 mg/mL, 0,5 mL, atau SSKI 1 g/mL, 1 tetes) tiga kali sehari. Namun, kalium iodida pra operasi sering meningkatkan volume tiroid, sehingga kebutuhan

kalium iodida pra operasi untuk penyakit Graves masih diperdebatkan. Suplementasi iodida pra operasi tidak dianjurkan sebelum operasi untuk gondok multinodular. Sebagai alternatif, agen radiokontras iodinasi (misalnya, asam iopanoat 500 mg per oral dua kali sehari) dapat diberikan selama 1 minggu sebelum operasi.

Morbiditas pembedahan termasuk kerusakan pada saraf laring berulang, dengan kelumpuhan pita suara yang dihasilkan. Jika kedua saraf laring rekuren rusak, obstruksi jalan napas dapat terjadi, dan pasien mungkin memerlukan intubasi dan trakeostomi. Hipoparatiroidisme juga terjadi; kadar kalsium serum harus diperiksa pasca operasi. Pasien harus dirawat untuk operasi tiroidektomi setidaknya untuk periode observasi semalam.

B. Terapi Nodul Tiroid Soliter Toksik

Nodul tiroid soliter toksik biasanya jinak tetapi jarang menjadi ganas. Jika terapi non-bedah dipilih, nodul harus dievaluasi dengan biopsi aspirasi jarum halus (FNA). Terapi medis untuk hipertiroidisme

yang disebabkan oleh satu nodul tiroid yang hiperfungsi dapat diobati secara simtomatik dengan propranolol ER dan methimazole atau PTU, seperti pada penyakit Graves. Pasien yang mentoleransi methimazole dengan baik dapat memilih untuk melanjutkan terapi jangka panjang. Dosis methimazole harus disesuaikan untuk menjaga agar TSH sedikit ditekan, sehingga risiko pertumbuhan nodul yang distimulasi TSH berkurang. Pembedahan biasanya direkomendasikan untuk pasien di bawah usia 40 tahun, untuk pasien tua yang sehat dengan nodul tiroid soliter toksik, dan untuk nodul yang dicurigai keganasan. Pasien dibuat eutiroid dengan tiourea sebelum operasi dan diberikan beberapa hari yodium, natrium ipodat, atau asam iopanoat sebelum operasi. Hipotiroidisme pascaoperasi biasanya sembuh secara spontan, tetapi hipotiroidisme permanen terjadi pada sekitar 14% pasien dalam 6 tahun setelah operasi. Terapi RAI (^{131}I) dapat ditawarkan kepada pasien dengan nodul soliter toksik yang berusia di atas 40 tahun atau dalam kesehatan yang buruk. Tes kehamilan harus diperoleh dalam

waktu 48 sebelum terapi untuk setiap wanita premenopause. RAI tidak boleh diberikan kepada wanita dengan penyakit Graves dalam waktu 3 bulan sebelum konsepsi yang direncanakan. Jika pasien telah menerima persiapan methimazole untuk 131I, TSH harus dijaga sedikit ditekan untuk mengurangi penyerapan 131I oleh tiroid normal. Namun demikian, hipotiroidisme permanen terjadi pada sekitar sepertiga pasien dalam 8 tahun setelah terapi 131I. Nodul tetap teraba pada 50% dan dapat tumbuh pada 10% pasien setelah 131I.

C. Terapi Goiter Noduler Toksik

Terapi medis untuk pasien dengan gondok nodular toksik terdiri dari propranolol ER (saat hipertiroid) dan tiourea, seperti pada penyakit Graves. Thioureas (methimazole atau PTU) membalikkan hipertiroidisme tetapi tidak mengecilkan gondok. Ada tingkat kekambuhan 95% jika obat dihentikan.

Pembedahan adalah pengobatan definitif untuk gondok nodular toksik yang besar, setelah terapi dengan tiourea untuk menjadikannya eutiroid. Pembedahan terutama diindikasikan untuk meredakan

gejala tekanan atau untuk indikasi kosmetik. Pasien dengan gondok nodular toksik tidak diobati sebelum operasi dengan kalium iodida. Tiroidektomi total atau hampir total dianjurkan, karena patologi bedah mengungkapkan kanker tiroid yang tidak terduga pada 18,3% kasus.

Terapi RAI, ^{131}I dapat digunakan untuk mengobati pasien dengan gondok nodular toksik. Lihat Tindakan Pencegahan untuk penggunaan RAI, di atas. Setiap nodul yang mencurigakan harus dievaluasi terlebih dahulu untuk keganasan dengan sitologi FNA. Pasien diberikan eutiroid dengan methimazole, yang dihentikan 3-4 hari sebelum terapi RAI berulang.

Sementara itu, pasien mengikuti diet rendah yodium untuk meningkatkan penyerapan RAI oleh kelenjar tiroid, yang mungkin relatif rendah dalam kondisi ini (dibandingkan dengan penyakit Graves). Dosis ^{131}I yang relatif tinggi biasanya diperlukan; hipotiroidisme atau tirotoksikosis berulang biasanya terjadi, sehingga pasien harus dipantau secara ketat. Khususnya, pada sekitar 5% pasien dengan gondok

toksik nodular difus, pemberian terapi 131I dapat menyebabkan penyakit Graves. Juga, penyakit mata Graves jarang terjadi setelah terapi 131I untuk gondok multinodular.

D. Terapi Hipertiroidisme akibat Tiroiditis

Pasien dengan tiroiditis (subakut, postpartum, atau silent) diobati dengan propranolol selama fase hipertiroid, yang biasanya mereda secara spontan dalam beberapa minggu hingga bulan. Untuk menghilangkan gejala, mulai propranolol ER 60-80 mg dua kali sehari dan tingkatkan setiap 3 hari sampai denyut jantung kurang dari 90 denyut per menit. Natrium ipodat atau asam iopanoat, 500 mg per oral setiap hari, segera mengoreksi peningkatan kadar T3 dan dilanjutkan selama 15-60 hari sampai kadar FT4 serum menjadi normal. Tiourea tidak efektif, karena produksi hormon tiroid sebenarnya rendah dalam kondisi ini. Pasien dipantau dengan hati-hati untuk pengembangan hipotiroidisme dan diobati dengan levothyroxine sesuai kebutuhan. Dengan tiroiditis subakut, nyeri biasanya dapat diatasi dengan NSAID

dan kortikosteroid, tetapi terkadang diperlukan analgesik opioid.

E. Terapi Hipertiroidisme Selama Perencanaan Kehamilan, Kehamilan dan Laktasi

Baik pria maupun wanita dengan penyakit Graves yang merencanakan kehamilan tidak boleh menjalani pengobatan RAI dalam waktu sekitar 4 bulan setelah pembuahan. Karena peningkatan risiko anomali kongenital dengan setiap tiourea, semua wanita yang berencana untuk hamil didorong untuk mempertimbangkan terapi definitif dengan RAI atau pembedahan jauh sebelum konsepsi. Lihat Tindakan Pencegahan untuk penggunaan RAI, di atas. Diet yodium tidak boleh dibatasi untuk wanita seperti itu. Paparan janin trimester pertama terhadap tiourea (methimazole atau PTU) meningkatkan risiko cacat lahir sekitar 2%. Anomali janin yang terkait dengan PTU biasanya kurang parah dibandingkan dengan methimazole; oleh karena itu, PTU adalah tiourea yang lebih disukai untuk wanita yang secara aktif mencari kesuburan dan selama trimester pertama kehamilan, meskipun risiko nekrosis hati dengan PTU

sangat rendah. Oleh karena itu, wanita harus segera diobati dengan PTU sebelum hamil dan melewati trimester pertama; selama kehamilan, dosis PTU dijaga di bawah 200 mg setiap hari untuk menghindari hipotiroidisme gondok pada bayi. PTU dapat dialihkan ke methimazole pada trimester kedua (lihat obat Thiourea, di atas). Thiourea harus diberikan dalam dosis sekecil mungkin, memungkinkan hipertiroidisme subklinis ringan terjadi, karena biasanya ditoleransi dengan baik. Sekitar 30% wanita dengan penyakit Graves mengalami remisi pada akhir trimester kedua.

Baik PTU dan methimazole melewati plasenta dan dapat menyebabkan hipotiroidisme, dengan hipersekreksi TSH janin dan gondok. Ultrasonografi janin pada usia kehamilan 20-32 minggu dapat memvisualisasikan setiap gondok janin, memungkinkan disfungsi tiroid janin didiagnosis dan diobati. Pemberian hormon tiroid pada ibu tidak mencegah hipotiroidisme pada janin, karena T4 dan T3 tidak melewati plasenta secara bebas. Hipotiroidisme janin jarang terjadi jika

hipertiroidisme ibu dikendalikan dengan PTU dosis harian kecil (50-150 mg/hari per oral) atau methimazole (5-15 mg/hari per oral). Kadar T4 total serum selama kehamilan harus dijaga pada sekitar 1,5 kali tingkat sebelum hamil. Kadar TSI serum ibu lebih dari 500% pada aterm memprediksi peningkatan risiko penyakit Graves neonatus pada bayi.

Tiroidektomi subtotal diindikasikan untuk wanita hamil dengan penyakit Graves atau untuk wanita subur usia reproduksi yang aktif secara seksual dan menolak kontrasepsi, dalam keadaan berikut: (1) reaksi merugikan yang parah terhadap tiourea; (2) kebutuhan dosis tinggi untuk tiourea (methimazole lebih besar dari atau sama dengan 30 mg/hari atau PTU lebih besar dari atau sama dengan 450 mg/hari); atau (3) hipertiroidisme yang tidak terkontrol karena ketidakpatuhan terhadap terapi tiourea. Pembedahan paling baik dilakukan selama trimester kedua.

Baik methimazole dan PTU disekresikan dalam ASI, tetapi tidak dalam jumlah yang mempengaruhi kadar hormon tiroid bayi. Tidak ada reaksi merugikan terhadap obat ini (misalnya, ruam, disfungsi hati,

leukopenia) telah dilaporkan pada bayi yang disusui. Dosis yang dianjurkan adalah kurang dari atau sama dengan 20 mg per oral setiap hari untuk methimazole dan kurang dari atau sama dengan 450 mg per oral (dalam dosis terbagi) setiap hari untuk PTU. Dianjurkan agar obat diminum segera setelah menyusui.

F. Terapi Tirotoksikosis diinduksi Amiodarone

Pasien dengan tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron tipe 1 atau tipe 2 memerlukan pengobatan dengan propranolol ER untuk menghilangkan gejala dan methimazole 30 mg per oral setiap hari. Setelah dua dosis methimazole, asam iopanoic atau natrium ipodate dapat ditambahkan ke rejimen untuk lebih lanjut memblokir konversi T4 ke T3; dosis yang dianjurkan untuk masing-masing adalah 500 mg secara oral dua kali sehari selama 3 hari, diikuti oleh 500 mg sekali sehari sampai tirotoksikosis teratasi. Jika asam iopanoat atau natrium ipodat tidak tersedia, alternatifnya adalah kalium perklorat; itu diberikan dalam dosis kurang dari atau sama dengan 1000 mg setiap hari (dalam dosis terbagi) untuk kursus tidak

lebih dari 30 hari untuk menghindari komplikasi anemia aplastik. Amiodarone dapat ditarik tetapi ini tidak memiliki dampak terapeutik yang signifikan selama beberapa bulan karena waktu paruhnya yang panjang. Untuk pasien dengan tirotoksikosis yang diinduksi oleh amiodaron tipe 1, terapi dengan ¹³¹I mungkin berhasil, tetapi hanya untuk mereka dengan serapan RAI yang cukup. Pasien dengan tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron tipe 2 yang jelas biasanya juga diobati dengan prednison dengan dosis awal sekitar 0,5-0,7 mg/kg per oral setiap hari; bahwa dosis prednison dilanjutkan selama sekitar 2 minggu dan kemudian perlahan-lahan diturunkan dan akhirnya ditarik setelah sekitar 3 bulan. Tiroidektomi subtotal harus dipertimbangkan untuk pasien dengan tirotoksikosis yang diinduksi amiodaron yang resisten terhadap pengobatan.

G. Terapi Komplikasi

1. Perawatan orbitopati

¹³¹I terkait tiroid dapat "suar" orbitopati tiroidassociated (lihat yodium radioaktif, di atas). Orbitopati terkait tiroid juga dapat diperparah oleh

tiazolidinediones (misalnya, pioglitazone, rosiglitazone); Agen diabetes oral ini harus dihindari atau ditarik pada pasien dengan penyakit kuburan. Pasien dengan orbitopati ringan dapat diobati dengan selenium 100 MCG dua kali sehari, yang dapat memperlambat perkembangannya.

Untuk orbitopati terkait tiroid aktif, terapi dengan metilprednisolon intravena, mulai segera, lebih unggul daripada prednison oral. Methylprednisolone diberikan dalam pulsa intravena, 500 mg setiap minggu selama 6 minggu, dan kemudian 250 mg setiap minggu selama 6 minggu. Prednison oral, jika dipilih untuk perawatan, harus segera diberikan pada dosis 40-60 mg / hari secara oral, dengan pengurangan dosis selama beberapa minggu. Dosis prednison awal yang lebih tinggi 80-120 mg / hari digunakan ketika ada kompresi saraf optik. Prednison mengurangi gejala mata akut pada 64% nonsmoker tetapi hanya dalam 14% perokok.

Pasien dengan kuburan akut kortikosteroid, ophthalmopathy juga dapat diobati dengan obat

antibodi monoklonal yang mengurangi peradangan yang dimediasi kebal. Teprotumumab, obat eksperimental, atau tovilizumab diberikan secara intravena, sedangkan Rituximab dapat diberikan oleh suntikan retro-orbital.

Exophthalmos aktif progresif dapat diobati dengan terapi radiasi retrobulbar selama 2 minggu ke otot-otot ekstraokular, menghindari kornea dan lensa. Prednison dalam dosis tinggi diberikan secara bersamaan. Pasien yang merespons dengan baik terhadap radiasi orbital meliputi mereka yang memiliki tanda-tanda peradangan akut, baru-baru ini exophthalmos (kurang dari 6 bulan), atau kompresi saraf optik. Pasien dengan proptosis kronis dan pembatasan otot orbital merespons kurang baik. Radiasi retrobulbar tidak menyebabkan katarak atau tumor; Namun, itu dapat menyebabkan retinopati yang diinduksi radiasi (biasanya subklinis) pada sekitar 5% pasien secara keseluruhan, sebagian besar pada pasien dengan diabetes.

Untuk kasus yang parah, operasi dekompresi orbital dapat menghemat visi, meskipun diplopia sering berlanjut pasca operasi. Ukuran pelindung mata umum termasuk mengenakan kacamata untuk melindungi mata yang menonjol dan menempelkan tutupnya saat tidur jika pengeringan kornea adalah masalah. Methylcellulose Drops and Gel ("Tears Buatan") juga dapat membantu. Tarsorrhaphy atau canthoplasty dapat sering membantu melindungi kornea dan memberikan penampilan yang lebih baik. Hipotiroidisme dan hipertiroidisme harus segera diobati.

2. Komplikasi jantung

a. Sinus Takikardia

Pengobatan terdiri dari pengobatan tirotoksikosis. Sebuah betablocker seperti propranolol digunakan untuk sementara kecuali ada kardiomiopati terkait.

b. Fibrilasi Atrial

Hipertiroidisme harus segera diobati. Obat lain, termasuk digoxin, beta-blocker, dan antikoagulan, mungkin diperlukan.

Kardioversi listrik tidak mungkin mengubah fibrilasi atrium menjadi irama sinus normal saat pasien tirotoksik. Konversi spontan ke irama sinus normal terjadi pada 62% pasien dengan kembalinya eutiroidisme, tetapi kemungkinan itu menurun seiring bertambahnya usia. Setelah konversi ke eutiroidisme, ada kemungkinan 60% bahwa fibrilasi atrium akan berulang, meskipun tes fungsi tiroid normal. Mereka dengan fibrilasi atrium persisten mungkin memiliki kardioversi elektif setelah antikoagulasi 4 bulan setelah resolusi hipertiroidisme.

- 1) Digoxin—Digoxin digunakan untuk memperlambat respons ventrikel yang cepat terhadap fibrilasi atrium tirotoksik; itu harus digunakan dalam dosis yang lebih besar dari normal. Dosis digoxin dikurangi sebagai hipertiroidisme dikoreksi.
- 2) Beta-blocker—Beta-blocker juga dapat menurunkan frekuensi ventrikel, tetapi harus digunakan dengan hati-hati,

terutama pada pasien dengan gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi. Percobaan awal beta-blocker jangka pendek harus dipertimbangkan, seperti esmolol intravena. Jika beta-blocker digunakan, dosis digoxin harus dikurangi.

- 3) Antikoagulan—Dosis warfarin yang diperlukan pada tirotoksikosis lebih kecil dari biasanya karena klirens plasma yang dipercepat dari faktor pembekuan yang bergantung pada vitamin K. Dosis warfarin yang lebih tinggi biasanya diperlukan saat hipertiroidisme mereda. Malabsorpsi dabigatran telah dilaporkan pada diare yang diinduksi tirotoksikosis.

c. **Gagal Jantung**

Tirotoksikosis dapat menyebabkan gagal jantung keluaran tinggi karena takikardia ekstrem, kardiomiopati, atau keduanya. Pengobatan agresif hipertiroidisme diperlukan dalam kedua kasus. Gagal jantung juga dapat terjadi sebagai akibat dari kardiomiopati

dilatasi keluaran rendah. Ini jarang terjadi dan mungkin disebabkan oleh efek toksik hipertiroidisme berat yang istimewa pada jantung tertentu. Kardiomiopati dapat terjadi pada semua usia dan tanpa penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya. Lihat Bab 10 untuk pengobatan gagal jantung dan kardiomiopati dilatasi. Pasien harus diberikan eutiroid. Namun, gagal jantung biasanya tetap ada meskipun hipertiroidisme telah dikoreksi.

d. Hipertiroidis Apatetik

Hipertiroidisme apatis dapat muncul dengan angina pektoris. Pengobatan diarahkan untuk membalikkan hipertiroidisme serta memberikan terapi antiangina standar. PCI atau CABG seringkali dapat dihindari dengan diagnosis dan pengobatan yang cepat.

3. Krisis tirotoksik atau "badai tiroid

Diperlukan perawatan di unit perawatan intensif. Obat tiourea diberikan (misalnya, methimazole, 15-25 mg per oral setiap 6 jam, atau PTU, 150-250 mg per oral setiap 6 jam). Natrium

ipodat (500 mg/hari oral) dapat membantu jika dimulai 1 jam setelah dosis pertama tiourea. Iodida diberikan 1 jam kemudian sebagai kalium iodida (10 tetes tiga kali sehari secara oral). Propranolol diberikan dalam dosis 0,5-2 mg intravena setiap 4 jam atau 20-120 mg per oral setiap 6 jam. Hidrokortison biasanya diberikan dalam dosis 50 mg per oral setiap 6 jam, dengan pengurangan dosis yang cepat saat situasi klinis membaik. Plasmapheresis telah berhasil digunakan dalam kasus refrakter untuk menghilangkan hormon tiroid secara langsung. Aspirin dihindari karena menggantikan T4 dari globulin pengikat tiroksin (TBG), meningkatkan kadar serum FT4. Untuk kasus refrakter, tiroidektomi bedah darurat merupakan pilihan. Perawatan suportif biasanya diperlukan, termasuk vasopresor, ventilasi mekanis, dialisis, dan oksigenasi membran ekstrakorporeal venoarterial (ECMO) untuk syok kardiogenik.

4. Hipertiroidisme dari tiroiditis postpartum

Propranolol ER diberikan selama fase hipertiroid diikuti oleh levotiroksin selama fase hipotiroidisme.

5. Graves dermopathy

Pengobatan melibatkan aplikasi kortikosteroid topikal (misalnya, fluocinolone) dengan dressing oklusif plastik nokturnal. Stoking kompresi dapat memperbaiki edema terkait.

6. Paralisis periodik hipokalemia tirotoksik

Terapi dengan propranolol oral, 3 mg/kg dalam dosis terbagi, menormalkan kadar kalium dan fosfat serum dan membalikkan kelumpuhan dalam 2-3 jam. Biasanya tidak diperlukan kalium atau fosfat intravena. Dekstrosa intravena dan karbohidrat oral memperburuk kondisi dan harus dihindari. Terapi dilanjutkan dengan propranolol, 60-80 mg per oral setiap 8 jam (atau propranolol ER kerja berkelanjutan setiap hari dengan dosis harian yang setara), bersama dengan obat tiourea seperti methimazole untuk mengobati hipertiroidisme.

7. Akropaki tiroid

Komplikasi penyakit Graves yang jarang ini seringkali ringan dan mungkin tidak memerlukan terapi. Kasus yang lebih parah diobati dengan terapi immunosupresan sistemik yang mungkin termasuk globulin imun intravena dan rituximab.

Prognosis

Penyakit Graves ringan atau subklinis terkadang dapat mereda secara spontan. Penyakit Graves yang muncul pada awal kehamilan memiliki 30% kemungkinan remisi spontan sebelum trimester ketiga. Komplikasi okular, jantung, dan psikologis dapat menjadi serius dan menetap bahkan setelah perawatan. Hipoparatiroidisme permanen dan kelumpuhan pita suara merupakan risiko tiroidektomi bedah. Kekambuhan sering terjadi setelah terapi tiourea tetapi juga terjadi setelah terapi 131I dosis rendah atau tiroidektomi subtotal. Dengan perawatan yang memadai dan tindak lanjut jangka panjang, hasilnya biasanya baik. Namun, terlepas dari pengobatan untuk hipertiroidisme mereka, wanita mengalami peningkatan risiko kematian jangka panjang akibat penyakit tiroid, penyakit

kardiovaskular, stroke, dan patah tulang paha. Hipotiroidisme pasca pengobatan sering terjadi. Ini dapat terjadi dalam beberapa bulan atau hingga beberapa tahun setelah terapi RAI atau tiroidektomi subtotal. Exophthalmos ganas memiliki prognosis yang buruk kecuali diobati secara agresif. Pasien dengan krisis tirotoksik memiliki angka kematian yang tinggi meskipun telah diobati.

Hipertiroidisme subklinis umumnya mereda secara spontan. Perkembangan tirotoksikosis simtomatik terjadi pada tingkat 1-2% per tahun pada pasien tanpa gondok dan pada tingkat 5% per tahun pada pasien dengan gondok multinodular. Kebanyakan pasien sembuh tanpa pengobatan dan serum TSH biasanya kembali normal dalam waktu 2 tahun. Sebagian besar pasien tersebut tidak mengalami keropos tulang yang dipercepat. Namun, jika kepadatan tulang dasar menunjukkan osteopenia yang signifikan, densitometri tulang dapat dilakukan secara berkala. Pada orang di atas usia 60 tahun, serum TSH ditekan (di bawah 0,1 mili-unit internasional/L) pada 3% dan agak rendah (0,1-0,4

mili-unit internasional/L) pada 9%. Peluang terjadinya fibrilasi atrium adalah 2,8% per tahun pada pasien usia lanjut dengan penekanan TSH dan 1,1% per tahun pada pasien dengan TSH agak rendah. Pasien dengan dugaan fibrilasi atrium intermiten diskriming dengan monitor irama jantung di rumah. Orang tanpa gejala dengan TSH serum yang sangat rendah dipantau secara ketat tetapi tidak diobati kecuali fibrilasi atrium atau manifestasi lain dari hipertiroidisme berkembang.

Indikasi Rawat

- Krisis tiroid
- Atrial fibrilasi diinduksi hipertiroid dengan takikardia berat
- Tiroidektomi

Biondi B et al. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 2018 Jun 21;378(25):2411–9. [PMID: 29924956]

Bourcier S et al. Thyroid storm in the ICU: a retrospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2020 Jan;48(1):83–90. [PMID: 31714398]

- Gronich N et al. Cancer risk after radioactive iodine treatment for hyperthyroidism: a cohort study. *Thyroid*. 2020 Feb;30(2):243–50. [PMID: 31880205]
- Illouz F et al. Graves' disease and pregnancy. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Dec;79(6):636–46. [PMID: 30224035]
- Ross DS et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343–421. [PMID: 27521067]
- Yu W et al. Side effects of PTU and MMI in the treatment of hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract*. 2020 Feb;26(2):207– 217. [PMID: 31652102]

NODUL TIROID & GOITER MULTINODULER

ESSENSIAL

- Nodul tiroid tunggal atau ganda biasanya teraba oleh pasien atau dokter atau ditemukan secara kebetulan pada studi pencitraan.
 - Tes fungsi tiroid direkomendasikan.
 - Sitologi FNA untuk nodul tiroid 1 cm atau lebih besar atau untuk nodul yang lebih kecil
-

saat radiasi kepala-leher atau dada-bahu sebelumnya.

- Ultrasound dengan *guidance* meningkatkan diagnosis FNA untuk nodul yang teraba dan tidak teraba.
 - Diperlukan tindak lanjut klinis.
-

Pertimbangan Umum

Nodul tiroid sangat umum. Nodul teraba terjadi pada 4-7% dari semua orang dewasa di Amerika Serikat. Mereka jauh lebih umum pada wanita daripada pria dan menjadi lebih umum seiring bertambahnya usia. Sekitar 90% dari nodul tiroid yang teraba adalah adenoma jinak, nodul koloid, atau kista, tetapi beberapa adalah keganasan tiroid primer atau (lebih jarang) keganasan metastasis. Penggunaan pemindaian secara umum juga secara tidak sengaja mendeteksi nodul tiroid yang tidak dapat dipalpasi. Pada MRI, nodul tiroid kecil insidental ditemukan pada sekitar 50% orang dewasa. Nodul tiroid 1 cm atau lebih besar memerlukan tindak lanjut dan

pengujian lebih lanjut untuk fungsi dan keganasan; nodul kecil sesekali memerlukan tindak lanjut jika memiliki karakteristik berisiko tinggi pada USG atau jika pasien berisiko tinggi untuk kanker tiroid karena terapi radiasi kepala-leher sebelumnya selama masa kanak-kanak. Nodul tiroid yang secara kebetulan ditemukan dengan peningkatan nilai uptake standar (SUV) pada pemindaian ^{18}F FDG-PET memiliki risiko 33% untuk menjadi ganas dan memerlukan sitologi FNA.

Kebanyakan pasien dengan nodul tiroid adalah eutiroid, tetapi ada insiden tinggi hipotiroidisme atau hipertiroidisme. Pasien dengan nodul tiroid multipel memiliki risiko kanker tiroid yang sama secara keseluruhan dengan pasien dengan nodul soliter. Risiko nodul tiroid menjadi ganas lebih tinggi pada pria dan di antara pasien dengan riwayat radiasi kepala-leher, radiasi tubuh total untuk transplantasi sumsum tulang, paparan kejatuhan radioaktif sebagai anak atau remaja, riwayat keluarga kanker tiroid atau sindrom kanker tiroid (misalnya, sindrom Cowden, neoplasia endokrin multipel tipe 2, poliposis familial,

sindrom Carney), atau riwayat keganasan lain. Risiko keganasan juga lebih tinggi untuk nodul soliter besar dan jika ada suara serak atau paralisis pita suara, perlekatan pada otot trakea atau tali, limfadenopati servikal. Kehadiran tiroiditis autoimun tidak mengurangi risiko keganasan; nodul 1 cm atau lebih besar pada kelenjar dengan tiroiditis membawa kemungkinan 8% keganasan.

Manifestasi Klinis

Pada Tabel 26-5 dapat dilihat ilustrasi pendekatan evaluasi nodul tiroid berdasarkan indeks kecurigaan keganasan.

Tabel 26-5. Evaluasi klinis untuk nodul tiroid¹

| Bukti klinis | Indeks kecurigaan rendah | Indeks kecurigaan Tinggi |
|--------------|--|--|
| Riwayat | Riwayat keluarga gondok; tinggal ditempat endemis gondok | Riwayat terapi radiasi kepala, leher atau dada sebelumnya; suara serak |

| | | |
|----------------------------|---|--|
| Karakteristik fisik | Wanita usia tua, nodul lunak, goiter multinodul | Dewasa muda, laki-laki, nodul keras, soliter, paralisis pita suara, pembesaran nodus limfa, lesi metastasis jauh |
| Faktor serum | Titer antibodi tiroid peroksidase tinggi, hipertiroid, hipotiroid | Peningkatan kalsitonin serum |
| FNAB | Nodul koloid atau adenoma | Karsinoma papiler, lesi folikuler, karsinoma meduler atau anaplastic |
| Teknik pemindaian | | |
| Ambilan ^{123}I | Nodul panas | Nodul dingin |
| Ultrasonogram | Lesi kistik | Lesi solid |
| Radiografi | Kalsifikasi lirkerang | Kalsifikasi pungtat |
| Respon terapi levotiroksin | Regresi setelah 0,05-0,1mg/hari selama 6 bulan atau lebih | Bertambah ukuran |

¹nodul yang secara klinis mencurigakan harus diperiksa dengan *fine-needle aspiration biopsy (FNAB)*

A. Gejala dan Tanda

Sebagian besar nodul tiroid kecil tidak menimbulkan gejala. Mereka kadang-kadang dapat dideteksi hanya dengan meminta pasien menelan selama inspeksi dan palpasi tiroid yang cermat.

Nodul tiroid atau gondok multinodular dapat tumbuh menjadi terlihat dan menjadi perhatian pasien. Gondok nodular yang sangat besar bisa menjadi malu kosmetik. Nodul dapat tumbuh cukup besar untuk menyebabkan ketidaknyamanan, suara serak atau disfagia. Nodul yang menyebabkan kelumpuhan saraf laringeal rekuren ipsilateral lebih cenderung ganas. Gondok multinodular besar retrosternal dapat menyebabkan dispnea karena kompresi trakea. Gondok substernal yang besar dapat menyebabkan sindrom vena cava superior, yang dimanifestasikan oleh eritema wajah dan distensi vena jugularis yang berkembang menjadi sianosis dan edema wajah ketika kedua lengan tetap diangkat di atas kepala.

Tergantung pada penyebabnya, gondok dan nodul tiroid dapat dikaitkan dengan hipotiroidisme (tiroiditis autoimun, gondok endemik) atau hipertiroidisme (penyakit Graves, gondok nodular toksik, tiroiditis subakut, dan kanker tiroid dengan metastasis).

B. Temuan Laboratorium

TSH dan FT4 serum menentukan apakah tiroid mengalami hiperfungsi. Pasien dengan TSH serum

subnormal harus menjalani pemindaian tiroid radionuklida (^{123}I atau $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertechnetate) untuk memeriksa apakah nodul mengalami hiperfungsi; nodul hiperfungsi biasanya jinak tetapi tidak dapat diandalkan. Tingkat TPO Ab dan Tg Ab yang sangat tinggi ditemukan pada tiroiditis autoimun. Namun, tiroiditis sering muncul bersamaan dengan keganasan, jadi nodul yang mencurigakan harus selalu dibiopsi. Kalsitonin serum diperoleh jika dicurigai karsinoma tiroid meduler pada pasien dengan riwayat keluarga karsinoma tiroid meduler atau MEN tipe 2 atau 3.

C. Pencitraan

Ultrasonografi leher harus dilakukan (lihat Aspirasi Jarum Halus pada Nodul Tiroid, di bawah). Nodul ganas lebih mungkin tumbuh lebih dari 2 mm/tahun. Ultrasonografi lebih disukai daripada CT dan MRI. Pemindaian CT sangat membantu untuk nodul tiroid yang lebih besar dan gondok multinodular; itu dapat menentukan tingkat kompresi trakea dan tingkat ekstensi ke mediastinum. Pemindaian RAI (^{123}I atau ^{131}I) tidak membantu untuk menilai apakah nodul tiroid jinak atau ganas.

Nodul hiperfungsi (panas) biasanya jinak (tapi mungkin jarang ganas). Serapan dan pemindaian RAI sangat membantu terutama untuk menilai etiologi hipertiroidisme (misalnya, nodul hiperfungsi).

D. Temuan Nodul Tiroid secara Insidental

Nodul tiroid sering ditemukan sebagai temuan insidental, dengan insiden yang tergantung pada modalitas pencitraan: USG, sekitar 30% (20% lebih besar dari 1 cm); MRI, 50%; CT, 13%; dan 18FDG-PET, 2%. Ketika MRI, CT, dan 18FDG-PET mendeteksi nodul tiroid, USG dilakukan untuk lebih menentukan risiko nodul untuk keganasan dan kebutuhan untuk sitologi FNA, dan untuk menetapkan dasar untuk USG tindak lanjut. Risiko keganasan adalah sekitar 13-17% untuk nodul yang ditemukan secara kebetulan pada CT, MRI, atau USG dan 25-50% untuk nodul yang ditemukan secara tidak sengaja oleh 18FDG-PET. Namun, sebagian besar keganasan tersebut adalah kelas yang sangat rendah. Untuk nodul tiroid yang ditemukan secara tidak sengaja yang menjadi perhatian, USG tiroid tindak lanjut dalam 3-

6 bulan dapat membantu; lesi yang tumbuh harus dinilai dengan sitologi FNA atau direseksi.

E. Aspirasi Jarum Halus Nodul Tiroid

FNA adalah metode terbaik untuk menilai nodul tiroid untuk keganasan. FNA dapat dilakukan saat pasien terus mengonsumsi antikoagulan atau aspirin. Untuk gondok multinodular, empat nodul terbesar (1 cm atau lebih besar) biasanya dibiopsi untuk meminimalkan risiko hilangnya keganasan. Nodul tiroid diklasifikasikan untuk risiko keganasan menurut penampilan mereka pada USG. Nodul berisiko tinggi (80% risiko keganasan) memiliki mikrokalsifikasi, tepi tidak teratur, ekstensi ekstratiroid, ekstrusi jaringan lunak ke tepi yang terkalsifikasi, atau lebih tinggi dari lebar; nodul tersebut membutuhkan FNA jika mereka 1 cm atau lebih besar. Nodul dengan risiko sedang (risiko keganasan 15%) bersifat hipoeoik dan padat; mereka juga biasanya membutuhkan FNA jika berukuran 1 cm atau lebih besar. Nodul berisiko rendah (7% risiko keganasan) sebagian kistik dengan area padat eksentrik; mereka membutuhkan biopsi jika mereka

1,5 cm atau lebih besar. Nodul dengan risiko sangat rendah (di bawah 3% risiko keganasan) adalah nodul yang berbentuk spongiform atau kista sederhana; FNA adalah opsional jika berukuran 2 cm atau lebih besar. Menggunakan panduan ultrasound untuk biopsi FNA meningkatkan akurasi diagnostik untuk nodul tiroid yang teraba dan tidak teraba. Sitologi FNA biasanya dilaporkan menggunakan The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC), yang membagi hasil menjadi enam kategori:

1. Tidak terdiagnosis atau tidak memuaskan:
Risiko keganasan adalah 1-4%.
Penatalaksanaan yang biasa adalah FNA berulang di bawah bimbingan ultrasound.
2. Jinak: Risiko keganasan sekitar 2,5%.
Penatalaksanaan yang biasa adalah tindak lanjut klinis dengan palpasi atau ultrasonografi pada interval 6 hingga 18 bulan.
3. *Atypia of undetermined significant* (AUS):
Risiko keganasan sekitar 14%, lebih tinggi dengan gambaran sonografi keganasan.

Penatalaksanaan yang biasa adalah korelasi klinis dan FNA berulang.

4. Mencurigakan untuk neoplasma folikular (SFN) atau neoplasma folikular (FN): Risiko keganasan sekitar 25%, lebih tinggi jika terdapat sel Hürthle dan pada pasien di atas usia 50 tahun. Penatalaksanaan yang biasa dilakukan adalah lobektomi tiroid.
5. *Suspicious for malignancy* (SFM): Risiko keganasan sekitar 70%. Penatalaksanaan yang biasa dilakukan adalah lobektomi tiroid atau tiroidektomi hampir total.
6. Ganas: Risiko keganasan sekitar 99%. Penatalaksanaan yang biasa dilakukan adalah tiroidektomi hampir total.

Tatalaksana

Semua nodul tiroid, termasuk yang jinak, perlu dipantau dengan palpasi berkala dan ultrasound setiap 6 bulan pada awalnya. Setelah beberapa tahun stabil, pemeriksaan tahunan sudah cukup. Nodul tiroid harus dibiopsi ulang jika terjadi pertumbuhan. Gondok multinodular toksik dan hipertiroidisme

dapat berkembang pada pasien yang telah terpapar yodium dalam jumlah besar, baik secara oral (misalnya, amiodaron) atau secara intravena (misalnya, kontras radiografi). Oleh karena itu, asupan yodium yang berlebihan harus diminimalkan.

Pasien yang ditemukan memiliki hipertiroidisme mungkin memiliki serapan dan pemindaian RAI, terutama jika ^{131}I merupakan pertimbangan terapeutik. Hipertiroidisme dari nodul tiroid atau gondok multinodular harus diobati dengan tiourea, propranolol, pembedahan, atau RAI (lihat Pengobatan hipertiroidisme gondok nodular toksik, di atas).

A. Terapi Supresi Levotiroksin

Pasien dengan nodul lebih besar dari 2 cm dan kadar TSH yang meningkat atau normal dapat dipertimbangkan untuk supresi TSH dengan levothyroxine (dosis awal 50 mcg per oral setiap hari). Terapi supresi levothyroxine tidak dianjurkan untuk nodul tiroid jinak kecil jika kadar TSH serum normal. Terapi supresi levothyroxine lebih berhasil di daerah yang kekurangan yodium. Supresi TSH levothyroxine

jangka panjang cenderung mencegah pembesaran nodul tetapi hanya 20% yang menyusut lebih dari 50%. Ukuran nodul tiroid meningkat pada 29% pasien yang diobati dengan levothyroxine dibandingkan 56% pasien yang tidak menerima levothyroxine. Supresi levothyroxine juga mengurangi munculnya nodul baru: 8% dengan levothyroxine dan 29% tanpa levothyroxine. Terapi supresi levothyroxine biasanya tidak diberikan pada pasien dengan penyakit jantung iskemik, karena meningkatkan risiko angina dan fibrilasi atrium. Supresi levothyroxine menyebabkan sedikit kehilangan kepadatan tulang, terutama pada wanita pascamenopause jika TSH serum ditekan hingga kurang dari 0,05 mili-international unit/L. Pasien tersebut disarankan untuk menjalani tes kepadatan tulang setiap 3-5 tahun. Untuk pasien dengan tingkat TSH awal yang rendah, levothyroxine tidak boleh diberikan, karena itu merupakan indikasi sekresi tiroid otonom; levothyroxine tidak akan efektif dan dapat menyebabkan tirotoksikosis.

Supresi levothyroxine perlu dipantau dengan hati-hati, karena memiliki risiko 17% menginduksi

hipertiroidisme. Semua pasien yang menerima terapi supresi levothyroxine harus memiliki kadar serum TSH yang dipantau setidaknya setiap tahun, dengan dosis levothyroxine disesuaikan untuk menjaga agar TSH serum sedikit ditekan (antara 0,1 milli-international unit/L dan 0,8 milli-international unit/L).

B. Terapi Pembedahan

Tiroidektomi total diperlukan untuk nodul tiroid yang ganas pada biopsi FNA. Pembedahan tiroid yang lebih terbatas diindikasikan untuk nodul jinak dengan hasil tes sitologi yang tidak pasti atau mencurigakan, gejala kompresi, ketidaknyamanan, atau malu kosmetik. Pembedahan juga dapat digunakan untuk menghilangkan adenoma tiroid “panas” yang hiperfungsi atau gondok multinodular toksik yang menyebabkan hipertiroidisme.

C. Ablasi Alkohol dan Radiofrekuensi

Ablasi frekuensi radio yang dipandu ultrasound adalah pilihan terapi untuk nodul tiroid jinak yang terbukti secara sitologi yang berukuran 3 cm atau lebih besar dan sebagian besar padat. Ablasi radiofrekuensi menyusutkan nodul tersebut sekitar

67% setelah 6 bulan, memperbaiki gejala tekanan dan disfagia pada kebanyakan pasien dan mengurangi ukuran nodul tiroid yang memalukan secara kosmetik. Efek samping termasuk ketidaknyamanan leher ringan, pembengkakan, memar, dan disfagia yang umumnya sembuh dalam 5 hari. Ablasi radiofrekuensi nodul tiroid dekat dengan saraf vagus dapat menyebabkan hipotensi vasovagal sementara. Kerusakan akibat ablasi radiofrekuensi pada nervus laringeus rekuren dapat menyebabkan suara serak. Ruptur nodul tiroid yang diinduksi ablasi radiofrekuensi muncul sebagai pembengkakan dan nyeri leher akut; kebanyakan pasien tersebut sembuh secara spontan, tetapi beberapa mungkin memerlukan aspirasi leher atau sayatan bedah dan drainase. Ablasi alkohol yang dipandu ultrasound dapat berguna untuk nodul tiroid kistik yang dominan. Kekambuhan umum ditemui.

D. Terapi Radioiodin (^{131}I)

Radioaktif ^{131}I adalah pilihan pengobatan untuk pasien hipertiroid dengan adenoma tiroid toksik, gondok multinodular, atau penyakit Graves. Lihat

Tindakan Pencegahan untuk penggunaan RAI, di atas. Terapi dengan ^{131}I menyusutkan nodul tiroid nontoksik jinak rata-rata 40% dalam 1 tahun dan 59% dalam 2 tahun setelah terapi ^{131}I . Nodul yang mengecil setelah terapi ^{131}I umumnya tetap teraba dan menjadi lebih kencang; mereka mungkin mengembangkan karakteristik sitologi yang tidak biasa pada biopsi FNA. Terapi ^{131}I dapat digunakan untuk mengecilkan gondok multinodular besar tetapi jarang menyebabkan penyakit Graves. Hipotiroidisme dapat terjadi bertahun-tahun setelah terapi ^{131}I , jadi disarankan untuk menilai fungsi tiroid setiap 3 bulan untuk tahun pertama, setiap 6 bulan setelahnya, dan segera untuk gejala hipotiroidisme atau hipertiroidisme.

Prognosis

Nodul tiroid jinak mungkin mengalami involusi tetapi biasanya menetap atau tumbuh lambat. Sekitar 90% dari nodul tiroid akan meningkatkan volumenya sebesar 15% atau lebih selama 5 tahun; sekitar 11% dari nodul meningkatkan volumenya lebih dari 50%

pada tindak lanjut. Pertumbuhan lebih sering terjadi pada gondok multinodular dan nodul yang lebih besar dan pada pria; nodul cenderung tidak tumbuh ketika mereka soliter atau kistik dan ketika pasien berusia di atas 60 tahun. Gondok multinodular cenderung bertahan atau tumbuh perlahan.

Nodul jinak secara sitologis yang tumbuh tidak mungkin ganas; dalam satu seri, hanya 1 dari 78 nodul rebiopsi yang ditemukan ganas. Risiko nodul tiroid tertentu menjadi ganas menurun seiring bertambahnya usia. Suplementasi yodium di daerah yang kekurangan yodium biasanya tidak mengecilkan gondok yang sudah terbentuk. Pasien dengan sangat kecil (kurang dari 1 cm), ditemukan secara kebetulan, nodul tiroid nonpalpable yang memiliki gambaran USG jinak tidak memerlukan sitologi FNA dan hanya palpasi tahunan dan tindak lanjut klinis, sedangkan nodul kecil yang memiliki penampilan USG sedikit mencurigakan mungkin memerlukan Sitologi FNA atau USG tiroid setiap 1-2 tahun.

- Durante C et al. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):914–24. [PMID: 29509871]
- Jawad S et al. Ultrasound-guided radiofrequency ablation (RFA) of benign symptomatic thyroid nodules—initial UK experience. *Br J Radiol*. 2019 Jun;92(1098):20190026. [PMID: 31084496]
- Maxwell C et al. Clinical diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):61–84. [PMID: 30717911]
- Mayson SE et al. Molecular diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):85–97. [PMID: 30717912]

KANKER TIROID

ESSENSIAL

- Pembengkakan tanpa rasa sakit di daerah tiroid.
 - Tes fungsi tiroid biasanya normal.
 - Karsinoma tiroid dibedakan: papiler dan folikel.
 - Karsinoma tiroid meduler.
 - Karsinoma tiroid anaplastik.
 - Kemungkinan riwayat iradiasi masa kanak-kanak ke daerah kepala dan leher.
-

➤ Sitologi FNA tiroid positif.

Pertimbangan Umum

Insidensi karsinoma tiroid berdiferensiasi (papiler dan folikular) meningkat seiring bertambahnya usia (Tabel 26-6). Rasio wanita: pria secara keseluruhan adalah 3:1. Insiden tahunan kanker tiroid telah meningkat di Amerika Serikat, dengan jumlah kasus yang didiagnosis setiap tahun mencapai 52.000, mungkin sebagai akibat dari penggunaan yang lebih luas dari USG, CT, MRI, dan PET yang kebetulan menemukan sebagian besar keganasan tiroid kecil. Kematian akibat kanker tiroid telah stabil, terhitung sekitar 2000 kematian di Amerika Serikat setiap tahunnya. Dalam seri otopsi rutin, mikrokarsinoma papiler tiroid (10 mm atau lebih kecil) ditemukan dengan frekuensi 11,5% yang mengejutkan. Kebanyakan kanker tiroid tetap mikroskopis dan lamban. Namun, kanker tiroid yang lebih besar (teraba atau 1 cm atau lebih besar) lebih ganas dan memerlukan pengobatan.

Tabel 26-6. Beberapa karakteristik kanker tiroid

| | Papiler | Folikuler | Meduler | Anaplastik |
|---|-------------|-----------|------------|------------|
| Insidensi | Paling umum | umum | Tidak umum | Tidak umum |
| Rata-rata usia (tahun) | 42 | 50 | 50 | 57 |
| Wanita | 70% | 72% | 56% | 56% |
| Invasi | | | | |
| Jukstanodal | +++++ | + | +++++ | +++ |
| Pembuluh darah | + | +++ | +++ | +++++ |
| Tempat jauh | + | +++ | ++ | ++++ |
| Ambilan ¹²³ I | + | ++++ | 0 | 0 |
| <i>10-years disease-specific survival</i> | 97% | 92% | 78% | 7.3% |

Karsinoma papiler murni (dan campuran papiler-folikular) terdiri dari sekitar 80% dari semua kanker tiroid. Biasanya muncul sebagai nodul tiroid tunggal, tetapi dapat muncul dari gondok multinodular. Karsinoma tiroid papiler umumnya multifokal di dalam kelenjar, dengan fokus lain biasanya timbul de novo daripada mewakili metastasis intraglandular. Tumor melibatkan kedua lobus pada 30% pasien.

Karsinoma tiroid papiler umumnya merupakan keganasan tiroid yang paling tidak agresif. Ini cenderung tumbuh lambat dan sering tetap terbatas pada tiroid dan kelenjar getah bening regional selama bertahun-tahun. Pada sekitar 80% pasien, ada metastasis mikroskopis ke kelenjar getah bening serviks. Namun, keganasan dapat menjadi lebih agresif, terutama pada pasien di atas usia 45 tahun, dan terutama pada orang dewasa yang lebih tua.

Kanker dapat menyerang trakea dan otot lokal dan dapat menyebar ke paru-paru.

Paparan terapi radiasi kepala dan leher menimbulkan ancaman khusus bagi anak-anak yang kemudian memiliki peningkatan risiko seumur hidup terkena kanker tiroid, termasuk karsinoma papiler. Kanker ini dapat muncul antara 10 dan 40 tahun setelah terpapar, dengan puncak kejadian 20-25 tahun kemudian. Karsinoma tiroid papiler dapat terjadi pada sindrom familial sebagai sifat dominan autosomal, yang disebabkan oleh hilangnya berbagai gen supresor tumor. Karsinoma mikroskopis "mikropapiler" (1 mm atau lebih kecil dan tidak terlihat pada USG tiroid) adalah varian normal, ditemukan pada 24% tiroidektomi yang dilakukan untuk penyakit tiroid jinak ketika bagian 2 mm diperiksa dengan cermat. Dengan demikian, sebagian besar fokus mikroskopis ini tidak pernah menjadi signifikan secara klinis. Laporan patologi bedah seperti karsinoma papiler kecil tidak membenarkan tindakan agresif. Semua yang mungkin diperlukan

adalah tindak lanjut tahunan dengan palpasi leher dan supresi TSH ringan oleh tiroksin.

Karsinoma tiroid folikular dan variannya (misalnya, karsinoma sel Hürthle) menyumbang sekitar 14% dari keganasan tiroid; Karsinoma folikular umumnya lebih agresif daripada karsinoma papiler. Sebagian besar karsinoma tiroid folikular dengan rajin menyerap yodium, memungkinkan pemindaian diagnostik dan pengobatan dengan ¹³¹I setelah tiroidektomi total. Gambaran histopatologi folikel yang berhubungan dengan risiko tinggi metastasis dan kekambuhan adalah varian sel Hürthle (oncocytic) yang berdiferensiasi buruk. Varian terakhir tidak menggunakan RAI.

Karsinoma tiroid meduler mewakili 2-3% dari kanker tiroid. Sekitar sepertiga kasus bersifat sporadis, sepertiga bersifat familial, dan sepertiga terkait dengan MEN tipe 2A atau 2B. Karsinoma tiroid meduler sering disebabkan oleh mutasi aktif dari protoonkogen ret pada kromosom 10. Analisis mutasi ekson protoonkogen ret 10, 11, 13, 14, dan 16 mendeteksi sebagian besar mutasi yang

menyebabkan MEN 2A dan MEN 2B dan mutasi yang menyebabkan meduler familial karsinoma tiroid. Oleh karena itu, penemuan karsinoma tiroid meduler membuat analisis genetik menjadi wajib. Jika cacat gen ditemukan, anggota keluarga terkait harus memiliki skrining genetik untuk cacat gen tertentu. Ketika anggota keluarga dengan MEN 2 atau 3 atau karsinoma tiroid meduler familial tidak memiliki mutasi protoonkogen ret yang dapat diidentifikasi, pembawa gen masih dapat diidentifikasi menggunakan analisis hubungan keluarga. Bahkan ketika tidak ada cacat gen yang terdeteksi, anggota keluarga harus melakukan surveilans tiroid setiap 6 bulan. Karsinoma tiroid meduler muncul dari sel parafollicular tiroid yang dapat mensekresi kalsitonin, prostaglandin, serotonin, ACTH, corticotropin-releasing hormone (CRH), dan peptida lainnya. Peptida ini dapat menyebabkan gejala dan dapat digunakan sebagai penanda tumor.

Karsinoma tiroid anaplastik mewakili sekitar 2% dari kanker tiroid. Biasanya muncul pada pasien yang

lebih tua sebagai massa yang membesar dengan cepat pada gondok multinodular. Ini adalah karsinoma tiroid yang paling agresif dan bermetastasis awal ke kelenjar di sekitarnya dan tempat yang jauh. Tumor ini tidak mengkonsentrasikan yodium. Keganasan tiroid lainnya bersama-sama mewakili sekitar 3% dari kanker tiroid. Limfoma tiroid primer paling sering adalah limfoma sel B besar difus (50%), limfoma jaringan limfoid terkait mukosa (23%), atau tipe campuran; jenis lain termasuk folikel, limfosit kecil, dan limfoma Burkitt dan penyakit Hodgkin. Tiroidektomi jarang diperlukan. Kanker lain kadang-kadang dapat bermetastasis ke tiroid, terutama karsinoma bronkogenik, payudara, dan ginjal serta melanoma maligna.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Karsinoma tiroid biasanya muncul sebagai nodul yang teraba, keras, dan tidak nyeri tekan di tiroid. Sebagian besar karsinoma tiroid tidak menunjukkan gejala, tetapi kanker tiroid yang besar dapat

menyebabkan ketidaknyamanan leher, disfagia, atau suara serak (karena tekanan pada saraf laring berulang). Kanker tiroid papiler muncul dengan keterlibatan kelenjar getah bening yang teraba pada 10%; mungkin menyerang trakea dan otot lokal. Metastasis tersembunyi ke paru-paru terjadi pada 10-15%. Karsinoma tiroid folikular biasanya bermetastasis ke kelenjar leher, tulang, dan paru-paru, tetapi hampir setiap organ dapat terlibat. Karsinoma tiroid berdiferensiasi fungsi metastasis kadang-kadang dapat mensekresi hormon tiroid yang cukup untuk menghasilkan tirotoksikosis.

Karsinoma tiroid meduler biasanya bermetastasis ke kelenjar lokal dan otot dan trakea yang berdekatan serta kelenjar getah bening mediastinum. Akhirnya, metastasis dapat muncul di tulang, paru-paru, adrenal, atau hati. Karsinoma tiroid meduler sering menyebabkan kemerahan dan diare persisten (30%), yang mungkin merupakan gambaran klinis awal. Pasien dengan metastasis sering mengalami kelelahan serta gejala lainnya. Sindrom Cushing berkembang pada sekitar 5% pasien dari sekresi ACTH atau CRH.

Karsinoma tiroid anaplastik lebih cenderung berkembang pada saat diagnosis, muncul dengan tanda-tanda tekanan atau invasi jaringan sekitarnya, mengakibatkan disfagia, suara serak, atau kelumpuhan saraf laring berulang. Pasien mungkin juga mengalami dispnea dengan metastasis ke paru-paru. Limfoma biasanya muncul sebagai massa yang membesar dengan cepat dan nyeri yang timbul dari gondok multinodular atau difus karena tiroiditis autoimun, yang mungkin membingungkan secara mikroskopis. Sekitar 20% kasus memiliki hipotiroidisme bersamaan.

B. Temuan Laboratorium

Biopsi FNA dibahas dalam Nodul Tiroid, di atas. Tes fungsi tiroid umumnya normal kecuali ada tiroiditis bersamaan. Karsinoma folikular dapat mensekresi cukup T4 untuk menekan TSH dan menyebabkan hipertiroidisme klinis.

Serum tiroglobulin tinggi pada sebagian besar tumor papiler dan folikel metastatik, menjadikannya penanda yang berguna untuk penyakit berulang atau metastasis. Perhatian harus dilakukan karena alasan

berikut: (1) Tg Ab yang bersirkulasi dapat menyebabkan penentuan tiroglobulin yang salah. Namun, penurunan kadar Tg Ab adalah tanda prognostik yang baik setelah pengobatan. (2) Kadar tiroglobulin dapat meningkat secara keliru pada tiroiditis, yang sering muncul bersamaan dengan karsinoma. (3) Tes tiroglobulin tertentu secara keliru melaporkan keberadaan tiroglobulin yang berkelanjutan setelah tiroidektomi total dan reseksi tumor, menyebabkan kekhawatiran yang tidak semestinya tentang kemungkinan metastasis. Oleh karena itu, kadar tiroglobulin yang terdeteksi secara tak terduga pasca-tiroidektomi harus meminta pengujian ulang di laboratorium referensi lain.

Kadar kalsitonin serum biasanya meningkat pada karsinoma tiroid meduler, menjadikannya penanda untuk penyakit metastasis. Namun, kalsitonin serum dapat meningkat pada banyak kondisi lain, seperti tiroiditis; kehamilan; penyakit ginjal; hipergastrinemia; hiperkalsemia; dan keganasan lainnya, terutama tumor neuroendokrin (termasuk feokromositoma, tumor karsinoid) dan karsinoma

paru, pankreas, payudara, dan usus besar. Penentuan serum calcitonin dan carcinoembryonic antigen (CEA) harus diperoleh sebelum operasi, kemudian secara teratur pada tindak lanjut pasca operasi: setiap 4 bulan selama 5 tahun, kemudian setiap 6 bulan seumur hidup. Pada pasien dengan metastasis luas, kalsitonin serum harus diukur di laboratorium dengan pengenceran serial. Kadar kalsitonin tetap meningkat pada pasien dengan tumor persisten tetapi juga pada beberapa pasien dengan penyembuhan yang nyata atau penyakit yang lamban. Oleh karena itu, kadar kalsitonin serum lebih besar dari 250 ng/L (73 pmol/L) atau peningkatan kadar kalsitonin merupakan indikasi terbaik untuk kekambuhan atau penyakit metastasis. Kadar CEA serum juga biasanya meningkat dengan karsinoma tiroid meduler, menjadikannya penanda kedua yang berguna; Namun, tidak spesifik untuk kanker ini.

C. Pencitraan

1. USG leher

Ultrasonografi leher harus dilakukan pada semua pasien dengan kanker tiroid untuk

diagnosis awal dan tindak lanjut. Ultrasonografi berguna dalam menentukan ukuran dan lokasi keganasan serta lokasi metastasis leher.

2. Pemindaian yodium radioaktif

RAI (^{131}I atau ^{123}I) pemindaian tiroid dan seluruh tubuh digunakan setelah tiroidektomi untuk kanker tiroid berdiferensiasi menggunakan protokol yang dijelaskan kemudian. (Lihat Terapi Radioaktif Yodium (^{131}I) untuk Kanker Tiroid Diferensiasi, di bawah.) Kanker tiroid meduler tidak banyak menyerap RAI.

3. Pemindaian CT dan MRI

Pemindaian CT dapat menunjukkan metastasis dan sangat berguna untuk melokalisasi dan memantau metastasis paru tetapi kurang sensitif dibandingkan ultrasound untuk mendeteksi metastasis di dalam leher. Karsinoma meduler di tiroid, kelenjar getah bening, dan hati dapat mengalami kalsifikasi, tetapi metastasis paru jarang terjadi. MRI sangat berguna untuk pencitraan metastasis tulang.

4. Pemindaian PET

Pemindaian PET sangat membantu untuk mendeteksi metastasis kanker tiroid yang tidak memiliki penyerapan yodium yang cukup untuk terlihat pada pemindaian RAI. Metastasis kanker tiroid dapat dideteksi dengan pemindaian seluruh tubuh ^{18}F FDG-PET. Sensitivitas pemindaian ^{18}F FDG-PET untuk kanker tiroid berdiferensiasi ditingkatkan jika pasien hipotiroid atau menerima tirotropin, yang meningkatkan aktivitas metabolisme kanker tiroid berdiferensiasi. Pasien dengan kanker tiroid meduler dipantau dengan pemindaian MRI dan ^{18}F FDG PET/CT. Namun, pencitraan ^{68}Ga -DOTATATE-PET lebih unggul untuk mendeteksi metastasis kanker tiroid meduler pada pasien tertentu, terutama mereka yang memiliki kadar kalsitonin serum yang sangat tinggi (di atas 500 pg/mL). Meskipun ^{68}Ga -DOTATATE-PET lebih spesifik untuk tumor neuroendokrin, keganasan lain mengekspresikan reseptor somatostatin dan dapat menyesatkan pengambilan pada pemindaian ini, termasuk limfoma non-Hodgkin, meningioma, kanker

payudara, adenoma tiroid, dan karsinoma tiroid papiler.

Diagnosis Banding

Serapan RAI kepala-leher terlihat pada tiroid normal, kelenjar ludah, mukosa hidung, sisa-sisa duktus tiroglosus, dan sinusitis. Pemindaian RAI negatif sering terjadi pada karsinoma tiroid berdiferensiasi metastasis awal. Sayangnya, pemindaian RAI negatif juga sering terjadi pada karsinoma tiroid metastatik yang lebih lanjut, sehingga lebih sulit untuk dideteksi dan dibedakan dari neoplasma nontiroid. Tiroglobulin serum yang meningkat pada pasien dengan pemindaian RAI yang jelas harus menimbulkan kecurigaan adanya metastasis yang tidak menunjukkan adanya RAI. Karsinoma tiroid meduler tidak mengkonsentrasikan yodium.

Komplikasi

Serapan RAI kepala-leher terlihat pada tiroid normal, kelenjar ludah, mukosa hidung, sisa-sisa duktus tiroglosus, dan sinusitis. Pemindaian RAI

negatif sering terjadi pada karsinoma tiroid berdiferensiasi metastasis awal. Sayangnya, pemindaian RAI negatif juga sering terjadi pada karsinoma tiroid metastatik yang lebih lanjut, sehingga lebih sulit untuk dideteksi dan dibedakan dari neoplasma nontiroid. Tiroglobulin serum yang meningkat pada pasien dengan pemindaian RAI yang jelas harus menimbulkan kecurigaan adanya metastasis yang tidak menunjukkan adanya RAI. Karsinoma tiroid meduler tidak mengkonsentrasikan yodium.

Tatalaksana Karsinoma Tiroid Berdiferensiasi

A. Terapi Pembedahan

Operasi pengangkatan adalah pengobatan pilihan untuk karsinoma tiroid. Ultrasonografi leher diperoleh sebelum operasi, karena limfadenopati serviks yang mencurigakan terdeteksi pada sekitar 25%. Untuk karsinoma papiler dan folikular yang berdiferensiasi lebih besar dari 1 cm, tiroidektomi total dilakukan dengan pengangkatan kelenjar getah bening serviks secara terbatas. Pembedahan terdiri dari lobektomi tiroid untuk "lesi folikel" tak tentu yang berukuran 4

cm atau lebih kecil. Jika keganasan didiagnosis pada patologi intraoperatif, tiroidektomi selesai dilakukan. Untuk lesi folikel tak tentu yang lebih besar dari 4 cm yang berisiko lebih tinggi menjadi ganas, tiroidektomi bilateral dilakukan sebagai operasi awal. Lesi berisiko lebih tinggi termasuk lesi dengan biopsi FNA yang menunjukkan atypia yang nyata atau yang mencurigakan untuk karsinoma papiler dan lesi yang terjadi pada pasien dengan riwayat paparan radiasi atau riwayat keluarga dengan karsinoma tiroid.

Untuk karsinoma tiroid papiler, pembedahan melibatkan lobektomi saja untuk kanker yang lebih kecil dari 1 cm pada pasien di bawah usia 45 tahun yang tidak memiliki riwayat iradiasi kepala dan leher dan tidak ada bukti metastasis kelenjar getah bening pada ultrasonografi. Pasien lain harus menjalani tiroidektomi total atau hampir total. Keuntungan dari tiroidektomi hampir total untuk karsinoma tiroid berdiferensiasi adalah fokus karsinoma multisentrik lebih cenderung untuk direseksi. Juga, ada jaringan tiroid yang kurang normal untuk bersaing dengan kanker untuk ^{131}I yang diberikan kemudian untuk

pemindaian atau pengobatan. Diseksi kelenjar getah bening leher tengah dilakukan pada saat tiroidektomi untuk pasien dengan metastasis nodal yang terbukti secara klinis. Diseksi leher lateral dilakukan untuk pasien dengan limfadenopati servikal lateral yang terbukti dengan biopsi. Metastasis ke otak paling baik diobati dengan pembedahan, karena pengobatan dengan radiasi atau RAI tidak efektif. Levothyroxine, 0,05-0,1 mg per oral setiap hari, dimulai segera setelah operasi. Sekitar 2-4 bulan setelah operasi, pasien memerlukan evaluasi ulang dan seringkali terapi ^{131}I .

Cedera permanen pada satu saraf laring rekuren terjadi pada 1% dan 7% pasien, tergantung pada keahlian bedah. Kelumpuhan saraf laring rekuren sementara terjadi pada 5% lainnya tetapi sering sembuh dalam waktu 6 bulan. Setelah tiroidektomi total, hipoparatiroidisme sementara terjadi pada 20% dan menjadi permanen pada sekitar 2%. Insiden hipoparatiroidisme dapat dikurangi jika paratiroid yang direseksi secara tidak sengaja segera ditransplantasikan ke otot leher. Tiroidektomi memerlukan setidaknya rawat inap semalaman,

karena perdarahan yang terlambat, masalah saluran napas, dan tetani dapat terjadi. Tiroidektomi rawat jalan berpotensi berbahaya dan tidak boleh dilakukan. Setelah operasi, staging (Tabel 26-7) harus dilakukan untuk membantu menentukan prognosis dan untuk merencanakan terapi dan tindak lanjut.

Tabel 26-7. Penentuan stadium dan prognosis pasien dengan karsinoma tiroid papiler menggunakan skor MACIS

| Skor total ¹ - stadium | Persentase pasien dengan karsinoma tiroid papiler | <i>20-years survival</i> |
|-----------------------------------|---|--------------------------|
| < 6,0 = stadium I | 74,2% | 96-99% |
| 6,0-6,99 = stadium II | 8,5% | 68-89% |
| 7,0-7,99 = stadium III | 9,2% | 55-56% |
| ≥ 8,0 = stadium IV | 8,1% | 17-24% |

¹Skor total = 3,1 (jika usia ≤39 tahun) atau 0,08x usia (jika usia ≥40 tahun) + 0,3 ukuran tumor (cm) + 1 (jika reseksi inkomplit), +1 (jika invasif lokal), +3 (jika metastasis jauh)

MACIS, *metastase, ages, complete resection, invasion, size*

Pada wanita hamil dengan kanker tiroid, pembedahan biasanya ditunda sampai setelah melahirkan, kecuali untuk tumor yang tumbuh cepat yang dapat direseksi setelah usia kehamilan 24

minggu; tidak ada perbedaan dalam kelangsungan hidup atau tingkat kekambuhan tumor pada wanita yang menjalani operasi selama atau setelah kehamilan mereka. Karsinoma tiroid berdiferensiasi tidak berperilaku lebih agresif selama kehamilan. Namun, dibandingkan dengan wanita tidak hamil, ada risiko komplikasi yang lebih tinggi pada wanita hamil yang menjalani operasi tiroid.

B. Surveilans Aktif untuk Karsinoma Mikro Tiroid Papiler

Kebanyakan mikrokarsinoma tiroid papiler yang kurang dari 1 cm bersifat indolen dengan prognosis yang sangat baik. Oleh karena itu, untuk mikrokarsinoma, protokol pengawasan aktif berkelanjutan yang digunakan di beberapa pusat kesehatan adalah melakukan pemeriksaan klinis dan USG leher setiap 6 bulan. Penatalaksanaan konservatif seperti itu mungkin sangat diperlukan untuk pasien yang memiliki harapan hidup terbatas, risiko pembedahan tinggi, atau tumor dengan risiko sangat rendah

C. Supresi Levotiroksin

Levothyroxine diresepkan untuk kanker tiroid berdiferensiasi dalam dosis untuk mencapai target serum TSH: (1) Untuk supresi TSH awal pada pasien berisiko tinggi hingga sedang, target serum TSH di bawah 0,1 mili-unit internasional /L sambil menghindari hipertiroidisme klinis; (2) Untuk supresi TSH awal pada pasien berisiko rendah, untuk penyakit indolen persisten, dan selama 5-10 tahun setelah remisi pada pasien berisiko tinggi, target TSH adalah antara 0,1 dan 0,5 mili-internasional unit/L; (3) Untuk pasien yang bebas penyakit dan berisiko rendah untuk kambuh, target TSH adalah 0,5-2 mili-internasional unit/L.

D. Radiaktif Iodin (¹³¹I) untuk Kanker Tiroid Berdiferensiasi

Ada dua alasan untuk merawat pasien dengan ¹³¹I setelah tiroidektomi: (1) ablasi sisa tiroid untuk pasien dengan risiko tinggi untuk kekambuhan dan (2) pengobatan kanker tiroid metastatik. ¹³¹I biasanya diberikan 2-4 bulan setelah operasi. Namun, indikasi dan aktivitas optimal (dosis) untuk terapi ¹³¹I untuk kanker tiroid berdiferensiasi tetap kontroversial,

karena ada prognosis yang sangat baik untuk sebagian besar pasien dengan kanker tiroid berdiferensiasi.

Sebelum menerima terapi ^{131}I , pasien harus mengikuti diet rendah yodium setidaknya selama 2 minggu. Pasien tidak boleh diberikan amiodaron atau pewarna kontras radiologis intravena yang mengandung yodium. Meskipun pembatasan diet yodium, kanker tiroid dibedakan sering tidak memiliki aviditas RAI yang cukup untuk memungkinkan terapi RAI.

1. Ablasi sisa tiroid RAI

Aktivitas rendah 1 dari 30 mCi (1,1 GBq) ^{131}I kadang-kadang diberikan untuk “ablasi sisa” dari jaringan tiroid normal sisa setelah pembedahan untuk kanker tiroid berdiferensiasi pada pasien tanpa metastasis yang diketahui. Namun, ^{131}I sisa ablasi tidak diperlukan untuk pasien dengan risiko rendah karsinoma tiroid papiler stadium I atau karsinoma yang lebih kecil dari 1 cm (apakah unifokal atau multifokal), kecuali untuk pasien dengan histopatologi yang tidak menguntungkan

(sel tinggi, sel kolumnar, sel insular, Hürthle sel, atau subtype sklerosis difus).

2. Pengobatan RAI untuk metastasis

Terapi dengan ^{131}I meningkatkan kelangsungan hidup dan mengurangi tingkat kekambuhan kanker tiroid yang berbeda untuk pasien dengan kanker stadium III-IV dan mereka dengan kanker stadium II yang memiliki ekstensi ekstratiroidal yang parah. Terapi RAI juga diberikan pada pasien dengan kanker stadium II yang memiliki metastasis jauh, tumor primer lebih besar dari 4 cm, atau tumor primer 1-4 cm dengan metastasis kelenjar getah bening atau fitur berisiko tinggi lainnya. Metastasis otak biasanya tidak merespon ^{131}I dan paling baik direseksi atau diobati dengan radiosurgery pisau gamma. Pemindaian seluruh tubuh pasca-terapi dilakukan 2-10 hari setelah terapi ^{131}I . Sekitar 70% dari metastasis paru-paru kecil sembuh setelah terapi ^{131}I ; Namun, metastasis paru yang lebih besar hanya memiliki tingkat remisi 10%. Pementasan dengan pemindaian RAI atau pemindaian ^{18}F FDG-

PET/CT membantu menentukan aktivitas ^{131}I yang akan diberikan. Protokol pengobatan bervariasi antar institusi. Umumnya, pasien dengan kanker stadium I berisiko tinggi atau kanker stadium II diobati dengan aktivitas ^{131}I 50-100 mCi (1,8-3,7 GBq). Pasien dengan kanker stadium III-IV biasanya menerima aktivitas ^{131}I dari 100-150 mCi (3,7-5,5 GBq). Perawatan berulang mungkin diperlukan untuk penyakit metastasis RAI-avid yang persisten.

Pasien dengan karsinoma tiroid berdiferensiasi yang memiliki sedikit atau tidak ada penyerapan RAI ke dalam metastasis (sekitar 35% kasus) tidak boleh diobati dengan ^{131}I . Pasien dengan metastasis asimtomatik, stabil, resisten RAI harus menerima levothyroxine untuk menekan TSH serum dan harus dipantau secara hati-hati untuk perkembangan tumor. Beberapa pasien mengalami peningkatan kadar tiroglobulin serum tetapi pemindaian RAI seluruh tubuh negatif dan USG leher negatif. Pada pasien tersebut, dilakukan pemindaian PET/CT ^{18}F -

FDG. Jika semua scan negatif, pasien memiliki prognosis yang baik dan terapi empiris dengan ¹³¹I tidak berguna.

3. Terapi ¹³¹I terstimulasi TSH manusia (rhTSH) rekombinan

Hormon perangsang tiroid manusia rekombinan (rhTSH, Thyrogen) diberikan untuk meningkatkan sensitivitas serum tiroglobulin untuk kanker residual dan untuk meningkatkan pengambilan ¹³¹I ke dalam jaringan tiroid residual ("ablasi" sisa tiroid) atau kanker. Tirogen harus disimpan dalam lemari es dan diberikan sesuai dengan protokol berikut: Penggantian levothyroxine dilakukan selama 2 hari sebelum rhTSH dan selama 3 hari sesudahnya. Selama 2 hari berturut-turut, rhTSH (0,9 mg/hari, dilarutkan dengan 0,2 mL saline steril) harus diberikan secara intragluteal (bukan intravena). Pada hari ketiga, darah diambil: serum TSH diuji untuk memastikan bahwa itu lebih besar dari 30 mili-unit/L; hCG serum diukur pada wanita usia reproduksi untuk menyingkirkan kehamilan; dan tiroglobulin serum

diukur sebagai penanda tumor. RAI kemudian diberikan pada aktivitas yang ditentukan (lihat di atas). Tirogen tidak boleh diberikan pada pasien dengan kelenjar tiroid yang utuh karena dapat menyebabkan pembengkakan tiroid yang parah dan hipertiroidisme. Hipertiroidisme juga dapat terjadi pada pasien dengan metastasis signifikan atau tiroid normal residual. Efek samping lainnya termasuk mual (11%) dan sakit kepala (7%). Tirotropin telah menyebabkan kerusakan neurologis pada 7% pasien dengan metastasis SSP.

4. *Thyroid-withdrawal stimulated 131I therapy*

Penghentian tiroid kadang-kadang digunakan karena biayanya yang lebih rendah, meskipun menjadi hipotiroid tidak nyaman. Levothyroxine dihentikan selama 14 hari dan pasien dibiarkan menjadi hipotiroid; kadar TSH endogen yang tinggi merangsang pengambilan RAI dan produksi tiroglobulin oleh kanker tiroid atau sisa tiroid. Sesaat sebelum terapi 131I, tes darah berikut diperoleh: serum TSH untuk memastikannya lebih

besar dari 30 mili-unit/L, serum hCG pada wanita usia reproduksi untuk skrining kehamilan, dan serum tiroglobulin sebagai penanda tumor. Tiga hari setelah terapi ¹³¹I, terapi levothyroxine dapat dilanjutkan dengan dosis penggantian penuh.

5. Efek samping dari terapi ¹³¹I

Data surveilans National Cancer Institute untuk ribuan pasien dengan kanker tiroid menunjukkan bahwa pasien dengan kanker tiroid yang berbeda, yang diobati hanya dengan pembedahan, memiliki 5% peningkatan risiko mengembangkan keganasan non-tiroid kedua. Pasien dengan kanker tiroid yang menerima terapi ¹³¹I memiliki peningkatan risiko lebih lanjut untuk mengembangkan keganasan non-tiroid kedua (terutama leukemia dan limfoma). Risiko kanker kedua memuncak sekitar 5 tahun setelah terapi ¹³¹I. Terapi RAI dapat menyebabkan gastritis, oligospermia temporer, sialadenitis, dan xerostomia. Terapi radioiodine dapat menyebabkan dekompensasi neurologis pada pasien dengan metastasis otak tiroid; pasien

tersebut diobati dengan prednison 30-40 mg per oral setiap hari selama beberapa hari sebelum dan sesudah terapi ¹³¹I. Dosis kumulatif ¹³¹I lebih dari 500 mCi (18,5 GBq) dapat menyebabkan infertilitas, pansitopenia (4%), dan leukemia (0,3%). Fibrosis paru dapat terjadi pada pasien dengan metastasis paru difus setelah menerima aktivitas kumulatif ¹³¹I lebih dari 600 mCi (22 GBq). Ginjal mengekskresikan RAI, sehingga pasien yang menerima dialisis hanya membutuhkan 20% dari aktivitas ¹³¹I yang biasa.

E. Terapi Lain

Pasien dengan metastasis osteolitik ke tulang dari kanker tiroid yang berbeda dapat diobati dengan salah satu dari dua obat resorptif anti-tulang: (1) asam zoledronat, 4 mg intravena; atau (2) denosumab, 120 mg secara subkutan. Frekuensi dan durasi terapi bersifat individual sesuai dengan gejala dan respons masing-masing pasien. Obat-obatan ini harus digunakan dengan bijaksana; ada peningkatan risiko patah tulang paha atipikal dan osteonekrosis rahang dengan terapi jangka panjang dengan salah satu obat.

Pasien dengan kanker tiroid diferensiasi agresif mungkin memiliki metastasis yang refrakter terhadap terapi RAI. Kekambuhan di leher dapat diobati dengan debulking bedah dan terapi radiasi sinar eksternal. Pasien dengan metastasis kanker tiroid berdiferensiasi refrakter RAI yang lanjut dan progresif cepat dapat diobati dengan inhibitor tirosin kinase tertentu. Vandetanib dan sunitinib menginduksi respons parsial pada sekitar 40%, sedangkan lenvatinib menginduksi respons parsial pada sekitar 65%. Namun, kelangsungan hidup bebas perkembangan rata-rata hanya sekitar 18 bulan dan semua inhibitor tirosin kinase dapat menyebabkan reaksi merugikan yang serius, sehingga pasien dan dokter harus memutuskan apakah kemoterapi ini bermanfaat.

Terapi untuk Malignansi Tiroid Lain

Karsinoma tiroid meduler paling baik diobati dengan pembedahan untuk tumor primer dan metastasis. Pasien dengan mutasi protoonkogen ret harus menjalani tiroidektomi total profilaksis, idealnya pada usia 6 tahun (MEN 2A) atau pada usia

6 bulan (MEN 2B). Karsinoma tiroid meduler tidak berespon terhadap terapi ¹³¹I. Pasien harus dipantau secara ketat, dengan kadar kalsitonin serum diperiksa setiap 3 bulan. Karena karsinoma tiroid meduler dapat menjadi lamban, pasien harus dipertimbangkan untuk kemoterapi hanya jika mereka memiliki metastasis progresif cepat, sebagaimana dibuktikan dengan waktu penggantian kalsitonin serum atau waktu penggantian CEA kurang dari 2 tahun. Terapi radionuklida reseptor peptida ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (PRRT, Lutathera) adalah pilihan untuk pasien tertentu dengan metastasis karsinoma tiroid meduler progresif yang sangat menyukai ⁶⁸Ga-DOTATATE pada pencitraan diagnostik (penyerapan Krenning grade 3-4) dan pewarnaan imunohistokimia tumor yang menunjukkan SSTR2a ekspresi reseptor. PRRT dapat menyebabkan penyakit yang stabil tetapi biasanya tidak menyebabkan remisi atau perbaikan gejala. Kemoterapi relatif tidak efektif untuk karsinoma tiroid meduler. Vandetanib dan cabozantinib disetujui untuk digunakan melawan karsinoma tiroid meduler metastatik progresif cepat;

keduanya memerlukan pengamatan yang cermat untuk menghindari toksisitas. Pasien dengan karsinoma tiroid meduler dan diabetes tidak boleh menerima terapi diabetes dengan agonis peptide-1 (GLP-1) seperti glukagon karena mereka dapat merangsang pertumbuhan karsinoma tiroid meduler.

Karsinoma tiroid anaplastik diobati dengan reseksi lokal dan radiasi. Itu tidak menanggapi terapi ¹³¹I dan resisten terhadap sebagian besar kemoterapi. Lovastatin telah terbukti menyebabkan diferensiasi dan apoptosis sel karsinoma tiroid anaplastik in vitro, tetapi studi klinis masih kurang. Kanker tiroid anaplastik dengan mutasi mTOR dapat dihambat oleh everolimus.

Limfoma jaringan limfoid terkait mukosa tiroid memiliki risiko kekambuhan yang rendah setelah tiroidektomi sederhana. Pasien dengan limfoma tiroid lainnya paling baik diobati dengan terapi radiasi eksternal; kemoterapi ditambahkan untuk limfoma luas (Tabel 39-2).

Terapi radiasi sinar eksternal dapat diberikan ke metastasis tulang, terutama yang tanpa serapan

radioiodine atau refrakter RAI. Terapi radiasi leher lokal juga dapat diberikan pada pasien dengan karsinoma tiroid anaplastik. Metastasis otak dapat diobati dengan radiosurgery pisau gamma.

Follow-Up

Sebagian besar karsinoma tiroid berdiferensiasi muncul kembali dalam 5-10 tahun pertama setelah tiroidektomi. Meskipun pemantauan seumur hidup direkomendasikan, protokol tindak lanjut dapat disesuaikan dengan stadium dan agresivitas keganasan. Semua pasien memerlukan setidaknya USG tiroid tahunan dan tingkat serum tiroglobulin (saat mengambil levothyroxine). Pasien dengan risiko lebih tinggi biasanya memerlukan setidaknya dua kali pemeriksaan tiroglobulin serum terstimulasi negatif yang berturut-turut kurang dari 1 ng/mL dan pemindaian RAI normal (jika dilakukan) dan pemindaian ultrasound leher sebelum dianggap dalam keadaan remisi.

Pengawasan pertama terjadi dengan tiroglobulin serum pascaoperasi yang distimulasi, terapi ¹³¹I, dan pemindaian pasca-terapi sekitar 2-4 bulan setelah

operasi. Pada 9-12 bulan pasca operasi, pasien dapat menerima tiroglobulin serum terstimulasi dan pemindaian RAI lainnya. Pasien tidak perlu mengulangi terapi ^{131}I jika serapan RAI persisten terbatas pada tiroid dan jika USG leher tampak normal dan kadar tiroglobulin serum yang distimulasi tetap kurang dari 2 ng/mL. Pasien dengan karsinoma tiroid berdiferensiasi harus dipantau jangka panjang untuk penyakit berulang atau metastasis. RAI lebih lanjut atau pemindaian lain mungkin diperlukan untuk pasien dengan kanker tiroid berdiferensiasi yang lebih agresif, metastasis sebelumnya, peningkatan kadar tiroglobulin serum, atau bukti metastasis lainnya.

1. Supresi levothyroxine untuk kanker tiroid berdiferensiasi

Pasien yang telah menjalani tiroidektomi untuk kanker tiroid berdiferensiasi harus menggunakan pengganti levothyroxine seumur hidup. Levothyroxine oral harus diberikan dalam dosis yang menekan TSH serum tanpa menyebabkan tirotoksikosis klinis. Serum TSH harus ditekan di

bawah 0,1-0,5 mili-internasional unit/L untuk pasien berisiko rendah dengan penyakit stadium I, di bawah 0,1 mili-unit internasional/L untuk pasien dengan penyakit stadium II, dan di bawah 0,05 mili-internasional unit/L untuk pasien dengan penyakit stadium III-IV. (Lihat Tabel 26–7).

Pasien yang dianggap sembuh tetap harus diobati dengan levothyroxine yang cukup untuk menjaga serum TSH kurang dari 2 mili-international unit/L. Tindak lanjut harus mencakup pemeriksaan fisik dan pengujian laboratorium untuk memastikan bahwa pasien secara klinis tetap eutiroid dengan kadar TSH serum dalam kisaran target. Untuk mencapai penekanan serum TSH, dosis levothyroxine yang diperlukan mungkin sedemikian rupa sehingga kadar FT4 serum mungkin sedikit meningkat; dalam hal ini, pengukuran serum T3 atau T3 bebas dapat berguna untuk memastikan pasien tidak benar-benar hipertiroid. Tirotoksikosis dapat disebabkan oleh penggantian berlebihan dengan levothyroxine atau oleh pertumbuhan metastasis yang berfungsi. Meskipun pasien yang menerima terapi supresi

levothyroxine (TSH kurang dari 0,05 milliinternational unit/L) memiliki risiko kepadatan tulang yang lebih rendah daripada kontrol yang sesuai dengan usia, efek buruk pada kepadatan tulang dan risiko patah tulang relatif kecil untuk pasien yang secara klinis tetap eutiroid. Namun demikian, pasien yang menerima terapi supresi levothyroxine harus menjalani densitometri tulang secara berkala.

2. Tiroglobulin serum

Tiroglobulin diproduksi oleh jaringan tiroid normal dan sebagian besar karsinoma tiroid berdiferensiasi. Hanya setelah tiroidektomi total atau hampir total dan sisa ablasi ^{131}I , tiroglobulin menjadi penanda tumor yang berguna untuk pasien dengan kanker tiroid papiler atau folikular yang berdiferensiasi, terutama untuk pasien yang tidak memiliki serum Tg Ab. Kadar tiroglobulin yang terdeteksi tidak selalu menunjukkan adanya kanker tiroid residual atau metastasis. Sebaliknya, kadar tiroglobulin serum awal adalah penanda yang tidak sensitif untuk kekambuhan penyakit. Namun, kadar tiroglobulin serum awal atau terstimulasi 2 ng/mL

atau lebih tinggi menunjukkan perlunya USG leher berulang dan pemindaian lebih lanjut dengan RAI atau 18FDG-PET. Pemindaian tiroglobulin serum dan RAI dirangsang oleh rhTSH atau penghentian hormon tiroid sesuai dengan protokol yang dijelaskan di atas untuk pengobatan 131I. Jika kadar tiroglobulin serum tetap 2 ng/mL atau lebih tinggi dengan adanya pemindaian normal, adalah bijaksana untuk mengulangi tiroglobulin serum di laboratorium rujukan nasional. Dalam satu rangkaian pasien dengan diferensiasi kanker tiroid setelah tiroidektomi, ada 21% kejadian metastasis pada pasien dengan tiroglobulin serum kurang dari 1 ng/mL (saat menerima levothyroxine untuk supresi TSH). Oleh karena itu, kadar tiroglobulin serum awal tidak cukup sensitif dan pengukuran tiroglobulin serum yang distimulasi harus digunakan dan selalu dengan USG leher. Kegunaan rutin melakukan pemindaian RAI pada pasien berisiko rendah masih kontroversial tetapi terus dilakukan di banyak pusat selama stimulasi setelah penghentian rhTSH atau hormon tiroid.

3. USG leher

USG leher harus digunakan pada semua pasien dengan karsinoma tiroid untuk melengkapi palpasi leher; itu harus dilakukan sebelum operasi, 3 bulan pasca operasi, dan secara teratur sesudahnya. Ultrasonografi lebih sensitif untuk metastasis kelenjar getah bening daripada pemindaian CT atau MRI. Nodus inflamasi kecil dapat dideteksi pasca operasi dan tidak selalu menunjukkan penyakit metastasis, tetapi tindak lanjut diperlukan. Biopsi FNA dengan panduan ultrasound harus dilakukan pada lesi yang mencurigakan.

4. Pemindaian leher dan seluruh tubuh yodium radioaktif (RAI: ¹³¹I atau ¹²³I)

Terlepas dari keterbatasannya, pemindaian RAI secara tradisional telah digunakan untuk mendeteksi kanker tiroid berdiferensiasi metastatik dan untuk menentukan apakah kanker dapat diobati dengan ¹³¹I. Pemindaian RAI sangat berguna untuk pasien berisiko tinggi dan mereka yang memiliki Tg Ab persisten yang membuat penentuan tiroglobulin serum tidak dapat diandalkan. Radioisotop ¹³¹I dapat digunakan dalam kegiatan pemindaian asalkan

diberikan kurang dari 2 minggu sebelum pengobatan ^{131}I yang dijadwalkan untuk menghindari metastasis "menakjubkan" sehingga mereka mengambil lebih sedikit aktivitas terapi RAI. Sebagai alternatif, radioisotop ^{123}I juga dapat digunakan dan tidak membuat tumor pingsan; memungkinkan tomografi terkompulasi emisi foton tunggal (SPECT) untuk melokalisasi metastasis dengan lebih baik. Pemindaian RAI awal biasanya dilakukan sekitar 2-4 bulan setelah operasi untuk karsinoma tiroid berdiferensiasi.

Sekitar 65% metastasis dapat dideteksi dengan pemindaian RAI tetapi hanya setelah persiapan yang optimal. Pasien idealnya harus menjalani tiroidektomi total atau hampir total, karena setiap sisa tiroid normal bersaing untuk RAI dengan metastasis, yang kurang membutuhkan yodium. Masuk akal untuk melakukan pemindaian terstimulasi rhTSH dan kadar tiroglobulin 2-3 bulan setelah operasi leher awal.

Jika pemindaian negatif dan tiroglobulin serum kurang dari 2 ng/mL, pasien berisiko rendah mungkin tidak memerlukan pemindaian lebih lanjut tetapi harus

terus dipantau dengan ultrasonografi leher dan kadar tiroglobulin serum setiap 6-12 bulan. Untuk pasien dengan risiko lebih tinggi, pemindaian tiroglobulin dan RAI yang distimulasi rhTSH dapat diulang sekitar 1 tahun setelah operasi dan diulangi lagi jika diperlukan. Kombinasi pemindaian terstimulasi rhTSH dan kadar tiroglobulin mendeteksi sisa tiroid atau kanker dengan sensitivitas 84%. Namun, kehadiran Tg Ab membuat penentuan serum tiroglobulin tidak dapat diinterpretasikan. Pada sekitar 21% pasien berisiko rendah, rhTSH merangsang tiroglobulin serum hingga di atas 2 ng/mL; pasien tersebut memiliki risiko 23% dari leher lokal metastasis dan 13% risiko metastasis jauh. Pemindaian leher dan seluruh tubuh yang distimulasi rhTSH hanya mendeteksi sekitar setengah dari metastasis ini karena mereka kecil atau tidak membutuhkan yodium. Beberapa pasien memiliki pengambilan RAI persisten di leher pada pemindaian diagnostik tetapi tidak memiliki tumor yang terlihat pada USG leher; pasien tersebut tidak memerlukan

terapi RAI tambahan, terutama jika kadar tiroglobulin serum sangat rendah.

5. Pemindaian tomografi emisi positron

Pemindaian ¹⁸F-FDG-PET sangat berguna untuk mendeteksi metastasis kanker tiroid yang berbeda pada pasien dengan tiroglobulin serum yang terdeteksi (terutama kadar tiroglobulin serum lebih besar dari 10 ng/mL dan meningkat) yang memiliki pemindaian RAI seluruh tubuh yang normal dan USG leher yang tidak terungkap. Hal ini juga sensitif untuk mendeteksi metastasis dari karsinoma tiroid meduler. Pasien diabetes dengan glukosa serum kurang dari 200 mg/dL (11,2 mmol/L) dapat dipindai, karena pelacak bertindak seperti glukosa dalam tubuh.

Pemindaian ¹⁸F-FDG-PET dapat digabungkan dengan pemindaian CT; hasil pemindaian fusi ¹⁸F-FDG-PET/CT adalah 60% sensitif untuk mendeteksi metastasis yang tidak terlihat oleh metode lain. Pemindaian ini kurang sensitif untuk metastasis otak kecil. Pemindaian ¹⁸F-FDG-PET mendeteksi aktivitas metabolisme jaringan tumor; untuk karsinoma tiroid berdiferensiasi, pemindaian ini lebih

sensitif ketika kanker tiroid pasien dirangsang dengan rhTSH (Thyrogen) (lihat terapi ^{131}I terstimulasi TSH manusia (rhTSH) rekombinan, di atas). Satu masalah dengan pemindaian ^{18}F FDG-PET adalah kurangnya spesifisitasnya. Positif palsu dapat terjadi dengan tumor hati jinak, sarkoidosis, terapi radiasi, granuloma jahitan, kelenjar getah bening reaktif, atau peradangan di tempat bedah yang dapat bertahan selama berbulan-bulan. Pemindaian ^{68}Ga -DOTATATE-PET berguna untuk menentukan stadium pasien dengan karsinoma tiroid meduler. Hal ini juga berguna untuk menentukan apakah pasien dapat diobati dengan PRRT.

6. Pemindaian lain

Pemindaian Talium-201 (^{201}Tl) mungkin berguna untuk mendeteksi karsinoma tiroid berdiferensiasi metastatik ketika pemindaian ^{131}I normal tetapi serum tiroglobulin meningkat. Pemindaian MRI sangat berguna untuk pencitraan metastasis di otak, mediastinum, atau tulang. CT scan

berguna untuk pencitraan dan pemantauan metastasis paru.

Prognosis

1. Karsinoma tiroid papiler

Kanker ini memiliki angka kematian keseluruhan sebesar 3%. Paling baik dipentaskan menggunakan sistem penilaian MACIS (metastasis, usia, kelengkapan reseksi, invasi, ukuran) (Tabel 26-7). Pemindaian ¹⁸F¹⁸FDG-PET secara independen memprediksi kelangsungan hidup, dengan pasien yang memiliki sedikit metastasis PET-avid dan SUVmax rendah (nilai serapan standar piksel gambar tertinggi) memiliki prognosis yang umumnya baik, terutama untuk orang dewasa di bawah usia 45 tahun. Tidak seperti bentuk kanker lainnya, pasien dengan karsinoma tiroid papiler yang memiliki metastasis kelenjar getah bening teraba tidak memiliki angka kematian yang meningkat secara khusus; namun, risiko kekambuhan lokal meningkat. Karakteristik berikut menunjukkan prognosis yang lebih buruk: usia di atas 45 tahun, jenis kelamin laki-laki, metastasis tulang atau otak, metastasis paru

makronodular (lebih besar dari 1 cm), dan kurangnya penyerapan ^{131}I ke dalam metastasis. Pasien yang lebih muda dengan metastasis paru cenderung merespon lebih baik terhadap terapi ^{131}I daripada orang dewasa yang lebih tua. Jenis histologis papiler tertentu dikaitkan dengan risiko kekambuhan yang lebih tinggi dan kelangsungan hidup yang berkurang: jenis sel tinggi, sel kolumnar, dan sklerosis difus cenderung lebih agresif daripada kanker tiroid papiler klasik; prognosis terbaik adalah dengan varian folikel kanker tiroid papiler. Metastasis otak terdeteksi pada 1%; mereka mengurangi kelangsungan hidup rata-rata hingga 12 bulan, tetapi prognosis pasien ditingkatkan dengan reseksi bedah.

2. **Karsinoma tiroid folikular**

Angka kematian karsinoma tiroid folikular adalah 3,4 kali lebih tinggi daripada karsinoma papiler. Varian sel Hürthle dari karsinoma folikular bahkan lebih agresif. Baik karsinoma folikular maupun varian sel Hürthle-nya cenderung muncul pada stadium yang lebih lanjut daripada karsinoma papiler. Namun, pada tahap tertentu, berbagai jenis karsinoma

tiroid berdiferensiasi memiliki prognosis yang serupa. Pasien dengan tumor primer lebih besar dari 1 cm yang menjalani operasi tiroid terbatas (tiroidektomi subtotal atau lobektomi) memiliki peningkatan mortalitas 2,2 kali lipat dibandingkan mereka yang menjalani tiroidektomi total atau hampir total. Pasien yang belum menerima ablasi ^{131}I memiliki angka kematian yang meningkat dua kali lipat selama 10 tahun dan tiga kali lipat selama 25 tahun (di atas mereka yang telah menerima ablasi). Risiko kekambuhan kanker dua kali lipat lebih tinggi pada pria dibandingkan pada wanita dan 1,7 kali lipat lebih tinggi pada multifokal daripada tumor unifokal.

Pasien dengan ^{18}F FDG-PET scan normal memiliki kelangsungan hidup 5 tahun 98%, sedangkan mereka yang memiliki lebih dari 10 metastasis memiliki kelangsungan hidup 5 tahun 20%. Mereka yang memiliki SUVmax 0,1-4,6 memiliki kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 85%, sedangkan mereka yang memiliki SUVmax lebih besar dari 13,3 memiliki kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 20%. Pasien dengan hanya metastasis lokal

memiliki kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 95%, sedangkan pasien dengan metastasis regional (supraklavikula, mediastinum) memiliki kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 70%, dan pasien dengan metastasis jauh memiliki kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 35%.

3. **Karsinoma tiroid meduler**

Kanker ini lebih agresif daripada kanker tiroid berdiferensiasi tetapi biasanya cukup lamban. Namun, karsinoma tiroid meduler dengan mutasi kodon RET M918T somatik adalah karsinoma tiroid meduler yang paling agresif dan memiliki prognosis yang lebih buruk. Tingkat kelangsungan hidup 10 tahun keseluruhan adalah 90% ketika tumor terbatas pada tiroid, 70% untuk mereka dengan metastasis ke kelenjar getah bening serviks, dan 20% untuk mereka dengan metastasis jauh. Bila kadar kalsitonin serum pascaoperasi di bawah 150 pg/mL (44 pmol/L), penyakit residual kemungkinan terbatas pada leher, sedangkan bila kadar kalsitonin serum pascaoperasi di atas 500 pg/mL (146 pmol/L), kemungkinan besar terjadi metastasis jauh. . Pasien dengan penyakit

sporadis biasanya memiliki keterlibatan kelenjar getah bening pada saat diagnosis, sedangkan metastasis distal mungkin tidak terlihat selama bertahun-tahun. Untuk pasien yang memiliki metastasis ke kelenjar getah bening, diseksi leher radikal yang dimodifikasi dianjurkan. Kasus familial dan yang terkait dengan MEN 2A cenderung kurang agresif; tingkat kelangsungan hidup 10 tahun lebih tinggi, sebagian karena deteksi dini. Pasien dengan karsinoma tiroid meduler metastatik yang waktu penggantian kalsitonin serumnya lebih dari 2 tahun juga memiliki prognosis yang relatif baik.

4. **Karsinoma tiroid lainnya**

Karsinoma tiroid anaplastik memiliki tingkat kelangsungan hidup 1 tahun sekitar 10% dan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sekitar 5%. Pasien dengan tumor terlokalisasi penuh pada MRI memiliki prognosis yang lebih baik. Limfoma tiroid lokal membawa kelangsungan hidup 5 tahun hampir 100%. Mereka dengan penyakit di luar tiroid memiliki kelangsungan hidup 5 tahun 63%. Namun, prognosinya lebih baik bagi mereka dengan limfoma

jaringan limfoid terkait mukosa dibandingkan dengan limfoma sel B besar yang menyebar. Pasien dengan stridor, nyeri, kelumpuhan saraf laring, atau ekstensi mediastinum cenderung lebih buruk.

- Banerjee M et al. Treatment-free survival in patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jul 1;103(7):2720–7. [PMID: 29788217]
- Dunn LA et al. Vemurafenib redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 1;104(5):1417–28. [PMID: 30256977]
- Leenhardt L et al. Recombinant thyrotropin vs levothyroxine withdrawal in 131I therapy of N1 thyroid cancer: a large matched cohort study (ThyrNod). *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr 1;104(4):1020–8. [PMID: 30398518]
- Parghane RV et al. Clinical utility of 177 Lu-DOTATATE PRRT in somatostatin receptor-positive metastatic medullary carcinoma of thyroid patients with assessment of efficacy, survival analysis, prognostic variables, and toxicity. *Head Neck.* 2020 Mar;42(3):401–16. [PMID: 31755622]
- Qiu B et al. Nomograms predict survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Med Sci Monit.* 2019 Nov 9;25:8447–56. [PMID: 31705799]
- Vaisman F et al. Clinical assessment and risk stratification in differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab*

Clin North Am. 2019 Mar;48(1):99–108. [PMID: 30717913]

GOITER ENDEMIK & GANGGUAN DEFISIENSI YODIUM

ESSENSIAL

- Umum di daerah dengan diet rendah yodium.
- Tingginya tingkat hipotiroidisme kongenital dan kretinisme.
- Gondok bisa menjadi multinodular dan membesar.
- Kebanyakan orang dewasa dengan gondok endemik adalah eutiroid; namun, ada juga yang hipotiroid atau hipertiroid.

Pertimbangan Umum

Kekurangan yodium ringan hingga berat terjadi di 30 negara; diperkirakan 1,9 miliar orang kekurangan asupan yodium. Kekurangan yodium sedang selama kehamilan dan masa bayi dapat menyebabkan manifestasi hipotiroidisme, tuli,

perawakan pendek, dan menurunkan kecerdasan anak sebesar 10-15 poin. Bahkan kekurangan yodium ringan hingga sedang tampaknya mengganggu penalaran persepsi dan indeks kognitif global anak.

Kekurangan yodium yang parah meningkatkan risiko keguguran dan lahir mati. Kretinisme terjadi pada sekitar 0,5% kelahiran hidup di daerah yang kekurangan yodium.

Meskipun defisiensi yodium adalah penyebab paling umum dari gondok endemik, ada goitrogen alami lainnya, termasuk makanan tertentu (misalnya, sorgum, millet, jagung, singkong), kekurangan mineral (selenium, besi, seng), dan polutan air, yang dapat menyebabkan gondok dengan sendirinya. menyebabkan gondok atau memperburuk kecenderungan gondok yang disebabkan oleh kekurangan yodium. Pada pasien kekurangan yodium, merokok dapat menyebabkan pertumbuhan gondok. Kehamilan memperburuk kekurangan yodium. Beberapa individu sangat rentan terhadap gondok karena cacat parsial bawaan pada aktivitas enzim tiroid.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gondok endemik dapat menjadi multinodular dan sangat besar. Pertumbuhan sering terjadi selama kehamilan, meningkatkan ukuran nodul tiroid dan menyebabkan nodul baru; gejala kompresi dapat terjadi.

Gondok substernal biasanya asimtomatik tetapi dapat menyebabkan kompresi trakea, gangguan dan kegagalan pernapasan, disfagia, sindrom vena cava superior, perdarahan gastrointestinal dari varises esofagus, kelumpuhan saraf frenikus atau laring rekuren, atau sindrom Horner. Iskemia serebral dan stroke dapat terjadi akibat kompresi arteri atau sindrom thyrocervical steal. Gondok substernal jarang dapat menyebabkan efusi pleura atau perikardial. Insiden keganasan yang signifikan kurang dari 1%.

Beberapa pasien dengan gondok endemik dapat menjadi hipotiroid. Lainnya mungkin menjadi tirotoksik sebagai gondok tumbuh dan menjadi lebih

otonom, terutama jika yodium ditambahkan ke makanan.

B. Temuan Laboratorium

Serum T4 dan TSH umumnya normal. TSH turun dengan adanya hipertiroidisme jika gondok multinodular telah menjadi otonom dengan adanya jumlah yodium yang cukup untuk sintesis hormon tiroid. TSH meningkat dengan hipotiroidisme. Serapan RAI tiroid biasanya meningkat, tetapi mungkin normal jika asupan yodium telah meningkat. Tingkat serum antibodi antitiroid biasanya tidak terdeteksi atau dalam titer rendah. Tiroglobulin serum sering meningkat di atas 13 mcg/L. Konsentrasi yodium urin rendah.

Diagnosis Banding

Gondok endemik harus dibedakan dari semua bentuk gondok nodular lain yang mungkin hidup berdampingan di daerah endemik.

Pencegahan

Persyaratan diet minimum harian untuk yodium adalah 150 mcg setiap hari pada orang dewasa yang tidak hamil dan 250 mcg setiap hari untuk wanita hamil atau menyusui. Garam beryodium mengandung yodium sekitar 20 mg per kg garam. Sumber yodium lainnya termasuk roti komersial, susu, dan makanan laut. Memulai suplementasi yodium di daerah yang kekurangan yodium sangat mengurangi munculnya gondok baru tetapi menyebabkan peningkatan frekuensi hipertiroidisme selama tahun pertama. Salah satu daerah yang kekurangan yodium adalah Pescopagano, Italia, di mana 46% orang dewasa menderita gondok. Garam beryodium (30 mg kalium iodat per kg garam) dan tersedia pada tahun 1985. Setelah 15 tahun, kejadian gondok menurun menjadi 23%. Namun, prevalensi tiroiditis autoimun meningkat dari 3,5% menjadi 14,5% setelah 15 tahun suplementasi yodium.

Tatalaksana

Suplementasi yodium belum terbukti efektif untuk mengobati orang dewasa dengan gondok

multinodular besar karena kekurangan yodium dan sebenarnya meningkatkan risiko mengembangkan tirotoksikosis. Tiroidektomi mungkin diperlukan untuk kosmetik, gejala kompresi, atau tirotoksikosis. Ada tingkat kekambuhan gondok yang tinggi di wilayah geografis yang kekurangan yodium, sehingga tiroidektomi hampir total lebih disukai ketika operasi diindikasikan. Pasien tertentu dapat diobati dengan 131I untuk gondok tekan yang besar.

Komplikasi

Suplementasi yodium diet meningkatkan risiko disfungsi tiroid autoimun, yang dapat menyebabkan hipotiroidisme atau hipertiroidisme. Suplementasi yodium yang berlebihan meningkatkan risiko gondok. Penekanan TSH dengan pemberian levothyroxine membawa risiko menginduksi hipertiroidisme, terutama pada pasien dengan gondok multinodular otonom; oleh karena itu, supresi levothyroxine tidak boleh dimulai pada pasien dengan tingkat TSH rendah. Mengobati pasien dengan 131I untuk gondok multinodular besar dapat

mengecilkan kelenjar; namun, penyakit Graves berkembang pada beberapa pasien 3-10 bulan setelah terapi.

Niwattisaiwong S et al. Iodine deficiency: clinical implications. *Cleve Clin J Med.* 2017 Mar;84(3):236–44. [PMID: 28322679]

PENYAKIT KELENJAR PARATIROID

Hormon paratiroid (PTH) meningkatkan aktivitas osteoklastik dalam tulang, meningkatkan reabsorpsi kalsium tubulus ginjal, dan merangsang sintesis 1,25-dihidroksikolekalsiferol oleh ginjal. Sementara itu, PTH menghambat reabsorpsi fosfat dan bikarbonat oleh tubulus ginjal. Semua efek ini menyebabkan peningkatan bersih kalsium serum.

HIOPARATIROIDISME DAN PSEUDO-HIOPARATIROIDISME

ESSENSIAL

-
- Tetani, kejang otot, kesemutan pada bibir dan tangan, kram otot, lekas marah.
 - Tanda Chvostek dan fenomena Trousseau.
 - Hipokalsemia dengan PTH serum rendah; serum fosfat tinggi; alkali fosfatase normal; ekskresi kalsium urin berkurang.
 - Magnesium serum mungkin rendah.
-

Pertimbangan Umum

Hipoparatiroidisme didapat paling sering disebabkan oleh operasi leher anterior, terjadi setelah tiroidektomi total pada sekitar 25% pasien sementara, dan pada sekitar 4% pasien secara permanen. Risiko hipoparatiroidisme pascaoperasi permanen dapat dikurangi selama operasi tiroid dengan mengambil kelenjar paratiroid yang dicurigai mengalami kerusakan pembuluh darah dan mentransplantasikannya secara otomatis ke dalam otot sternokleidomastoid. Hipoparatiroidisme permanen dapat terjadi setelah reseksi adenoma paratiroid multipel. Hal ini juga terjadi sementara setelah Operasi pengangkatan adenoma paratiroid

tunggal untuk hiperparatiroidisme primer karena penekanan paratiroid normal yang tersisa dan percepatan remineralisasi kerangka. Ini dikenal sebagai "sindrom tulang lapar." Dalam kasus tersebut, hipokalsemia bisa sangat parah, terutama pada pasien dengan penyakit tulang hiperparatiroid pra operasi dan kekurangan vitamin D atau magnesium. Semua pasien yang menjalani tiroidektomi atau paratiroidektomi harus diobservasi dengan cermat semalaman. Iradiasi leher adalah penyebab hipoparatiroidisme yang jarang.

Hipoparatiroidisme autoimun dapat diisolasi atau dikombinasikan dengan defisiensi endokrin lainnya. Sindrom poliendokrin autoimun tipe I (APS-I) juga dikenal sebagai distrofi poliendokrinopati autoimun-kandidiasis-ektodermal (APECED). Pada APS-I, kondisi berikut dapat berkembang: (1) kandidiasis mukokutan, yang muncul pada periode bayi baru lahir; (2) hipoparatiroidisme, yang merupakan defisiensi endokrin yang paling sering dan seringkali satu-satunya; (3) penyakit Addison, yang dapat muncul kapan saja dari masa kanak-kanak

hingga dewasa muda; (4) hipotiroidisme; (5) diabetes melitus tipe 1; (6) defisiensi hipofisis; (7) katarak; (8) uveitis; alopesia; (9) vitiligo; (10) manifestasi gastrointestinal autoimun; dan (11) malabsorpsi lemak, yang terjadi pada 20% pasien. Hipoparatiroidisme juga dapat terjadi pada SLE yang disebabkan oleh antibodi antiparatiroid.

Defisiensi paratiroid juga dapat disebabkan oleh kerusakan logam berat seperti tembaga (penyakit Wilson) atau besi (hemokromatosis, hemosiderosis transfusi), granuloma, tiroiditis Riedel, tumor, atau infeksi.

Defisiensi magnesium menyebabkan hiperparatiroidisme fungsional. Hipomagnesemia paling sering disebabkan oleh alkoholisme, diuretik, malabsorpsi usus, dan penghambat pompa proton (pengurangan keasaman lambung juga menurunkan penyerapan kalsium). Hipomagnesemia juga dapat disebabkan oleh aminoglikosida, amfoterisin, pentamidin, dan penghambat faktor pertumbuhan epitel (panitumumab, cetuximab). Meskipun hipomagnesemia ringan merangsang sekresi PTH,

hipomagnesemia yang lebih dalam (di bawah 1,2 mg/dL) menghambat sekresi PTH. Hipomagnesemia juga menyebabkan resistensi terhadap PTH di tulang dan tubulus ginjal. Koreksi hipomagnesemia menyebabkan hilangnya kondisi dengan cepat.

Hipermagnesemia juga menekan sekresi PTH. Hipermagnesemia paling sering terjadi pada pasien dengan disfungsi ginjal yang mengonsumsi magnesium yang mengandung antasida, pencahar, atau suplemen makanan.

Hipoparatiroidisme kongenital menyebabkan hipokalsemia yang dimulai pada masa bayi. Namun, itu mungkin tidak didiagnosis selama bertahun-tahun. Karena hiperparatiroidisme dapat bersifat familial, skrining disarankan untuk anggota keluarga dari setiap pasien dengan hipoparatiroidisme idiopatik.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Gejala hipoparatiroidisme tergantung pada tingkat keparahan dan tingkat perkembangan hipokalsemia serta faktor individu. Pasien dengan hipokalsemia akut setelah paratiroidektomi dapat menunjukkan

gejala yang parah, meskipun hanya memiliki kadar kalsium serum yang sedikit rendah atau bahkan normal. Pasien dengan hipokalsemia berat kronis mungkin memiliki sedikit gejala. Iritabilitas neuromuskular muncul dengan mati rasa perioral, parestesia kaki atau tangan, mialgia, kram otot, kejang otot umum dengan tetani, refleks hiperaktif, dan laringospasme yang dapat menyebabkan stridor pernapasan. Tanda Chvostek (kontraksi otot wajah pada penyadapan saraf wajah di depan tragus) muncul pada 70% pasien dengan hipokalsemia dan pada sekitar 15% individu yang normokalsemia. Tanda Trousseau (fleksi pergelangan tangan dan sendi metacarpalphalangeal dengan adduksi jari setelah penerapan manset sphygmomanometer yang digelembungkan hingga melebihi tekanan darah sistolik selama 3 menit) terjadi pada lebih dari 90% pasien dengan hipokalsemia tetapi hanya pada sekitar 1% individu normokalsemik. . Manifestasi kardiovaskular dari hipokalsemia akut termasuk bradikardia, aritmia ventrikel, dan gangguan fraksi ejeksi ventrikel. Manifestasi SSP dari hipokalsemia

termasuk kejang serta perubahan kejiwaan, lekas marah, kelelahan, dan gangguan kognitif. Gejala Parkinson dan ekstrapiramidal dapat terjadi. Manifestasi oftalmik dari hipokalsemia berat termasuk papiledema dan katarak. Manifestasi ginjal dari hipoparatiroidisme kronis terjadi karena hiperkalsiuria dan termasuk nefrolitiasis, nefrokalsinosis, dan penyakit ginjal. Manifestasi dermatologis termasuk kulit kering dan kasar; rambut Kering; kerontokan rambut di kulit kepala dan alis; dan kuku rapuh dengan alur melintang. Hipokalsemia kronis dengan hiperfosfatemia dapat menyebabkan pengapuran pada jaringan lunak, seperti sendi, kulit, dan arteri.

B. Temuan Laboratorium

Kalsium serum rendah, fosfat serum tinggi, kalsium urin rendah, dan alkali fosfatase normal. Kalsium serum sebagian besar terikat pada albumin. Pada pasien dengan hipoalbuminemia, serum kalsium terionisasi dapat ditentukan; seharusnya 4,6–5,3 mg/dL (1,15–1,32 mmol/L). Sebagai alternatif, kadar

kalsium serum dapat dikoreksi untuk kadar albumin serum sebagai berikut:

$$\text{Ca}^{2+} \text{ serum koreksi} = \text{Ca}^{2+} \text{ serum mg/dl} + (0,8 \times \{4.0 - \text{Albumin q/dl}\})$$

Kadar PTH serum biasanya rendah atau tidak meningkat dengan adanya hipokalsemia. Kadar magnesium serum harus selalu diukur. Kalsium serum tidak boleh ditentukan dalam waktu 24 jam setelah gadolinium intravena, karena gadolinium mengganggu uji kalsium kolorimetri, sehingga menyebabkan hipokalsemia artefaktual.

C. Pencitraan

Kalsifikasi otak terlihat pada pemindaian CT di ganglia basal dan area lain pada lebih dari 50% pasien dengan hipokalsemia kronis. Tulang mungkin tampak lebih padat dari biasanya dan kepadatan mineral tulang (BMD) biasanya meningkat, terutama di tulang belakang lumbar. Kalsifikasi kulit dapat terjadi.

D. Pemeriksaan Lain

Pemeriksaan slit-lamp dapat menunjukkan pembentukan katarak lentikular posterior dini. Elektrokardiogram (EKG) dapat menunjukkan blok

jantung, interval QTc yang memanjang, dan perubahan ST-T yang menunjukkan infark miokard.

Komplikasi

Tetani akut dengan stridor, terutama jika berhubungan dengan kelumpuhan pita suara, dapat menyebabkan obstruksi pernapasan yang memerlukan trakeostomi. Kejang sering terjadi pada pasien yang tidak diobati. Hipokalsemia juga dapat menyebabkan gagal jantung dan disritmia. Osifikasi ligamen paravertebral dapat terjadi dengan kompresi akar saraf; dekompresi bedah mungkin diperlukan. Pengobatan berlebihan dengan vitamin D dan kalsium dapat menyebabkan nefrokalsinosis dan gangguan fungsi ginjal. Mungkin ada autoimunitas terkait yang menyebabkan penyakit celiac, anemia pernisiiosa atau penyakit Addison.

Diagnosis Banding

Parestesia, kram otot, atau tetani karena alkalosis respiratorik, di mana kalsium serum normal, dapat dikacaukan dengan hipokalsemia. Faktanya, hiperventilasi cenderung menonjolkan gejala hipokalsemia.

Hipokalsemia dapat disebabkan oleh obat-obatan tertentu: diuretik loop, plicamycin, fenitoin, foscarnet, denosumab, dan bifosfonat. Selain itu, hipokalsemia dapat terlihat pada kasus ekspansi volume intravaskular yang cepat atau karena khelasi dari transfusi volume besar darah sitrat. Hipokalsemia juga dapat disebabkan oleh malabsorpsi kalsium, magnesium, atau vitamin D; pasien tidak selalu mengalami diare. Hal ini juga diamati pada pasien dengan pankreatitis akut. Hipokalsemia dapat berkembang pada pasien dengan karsinoma metastasis osteoblastik (terutama payudara, prostat) daripada hiperkalsemia yang diharapkan. Hipokalsemia dengan hiperfosfatemia (simulasi hipoparatiroidisme) terlihat pada azotemia, tetapi juga dapat disebabkan oleh preparat fosfat intravena, oral, atau rektal dosis besar dan oleh kemoterapi limfoma atau leukemia yang responsif.

Hipokalsemia dengan hiperkalsiuria mungkin disebabkan oleh sindrom familial yang melibatkan mutasi pada reseptor penginderaan kalsium; pasien tersebut memiliki kadar PTH serum yang berada

dalam kisaran normal, membedakannya dari hipoparatiroidisme. Hal ini ditularkan sebagai gangguan autosomal dominan. Pasien tersebut hiperkalsiurik; pengobatan dengan kalsium dan vitamin D dapat menyebabkan nefrokalsinosis.

Pseudohipoparatiroidisme kongenital adalah sekelompok gangguan ditandai dengan hipokalsemia karena resistensi terhadap PTH. Subtipe disebabkan oleh mutasi yang berbeda yang melibatkan reseptor PTH ginjal, protein G reseptor, atau adenilat siklase.

Tatalaksana

A. Profilaksis Hipokalsemia Berat Pascabedah

Hipokalsemia pasca-tiroidektomi dapat dideteksi secara dini dengan memantau PTH serum dan kalsium secara ketat. Jika kalsium serum turun di bawah 8,0 mg/dL (2,0 mmol/L) dengan PTH serum di bawah 10-15 pg/mL (1,0-1,5 pmol/L) setelah operasi tiroid atau paratiroid, pasien berisiko tinggi mengalami hipokalsemia dan dapat diobati secara profilaksis dengan calcitriol dan kalsium. Regimen profilaksis oral adalah kalsitriol, 0,25-1 mcg dua kali sehari dan

kalsium karbonat (dengan makanan) 500-1000 mg dua kali sehari.

B. Terapi Emergensi Hipokalsemia Akut

1. Jalan napas

Pastikan ada jalan napas yang memadai.

2. Kalsium glukonat intravena

Kalsium glukonat, 10-20 mL larutan 10% intravena, dapat diberikan perlahan sampai tetani berhenti. Sepuluh sampai 50 mL 10% kalsium glukonat dapat ditambahkan ke 1 L 5% glukosa dalam air atau garam dan diberikan melalui infus lambat. Tingkat harus disesuaikan sehingga kalsium serum dipertahankan dalam kisaran 8-9 mg/dL (2,25 mmol/L).

3. Kalsium oral

Garam kalsium harus diberikan secara oral sesegera mungkin untuk memasok 1-2 g unsur kalsium setiap hari. Kalsium karbonat cair, 500 mg/5 mL, mengandung 40% kalsium dan mungkin sangat berguna; itu harus diberikan dengan makanan.

4. Preparat vitamin D

Terapi harus dimulai segera setelah pemberian kalsium oral. Metabolit aktif vitamin D, 1,25-dihidroksikolekalsiferol(kalsitriol), memiliki onset kerja yang sangat cepat dan tidak tahan lama jika terjadi hiperkalsemia. Ini sangat berguna dalam pengobatan hipokalsemia akut. Mulailah kalsitriol dengan dosis 0,25 mcg (1000 IU) per oral setiap pagi dan titrasi ke atas hingga mendekati normokalsemia. Pada akhirnya, dosis 0,5-2 mcg/hari biasanya diperlukan.

Tabel 26-8. Sediaan Vitamin D yang digunakan dalam terapi hipoparatiroidisme

| | Sediaan | Dosis harian | Durasi kerja |
|--|---|-----------------|--------------|
| Ergokalsiferol, esgosterol (Vitamin D ₂ , kalsiferol) | Kapsul 50.000 IU, larutan oral 8000 IU/mL | 2000-200.000IU | 1-2 minggu |
| Kolekalsiferol (Vitamin D ₃) | Kapsul 50.000 IU, tidak tersedia komersil di USA; mungkin bentuk campuran | 10.000-50.000IU | 4-8 minggu |

| | | | |
|--------------------------|---|-----------|--------------|
| Kalsitrol (Rocaltrol) | Kapsul 0,25mcg (1000 IU) dan 0,5mcg (2000 IU), larutan oral 1mcg/mL dan larutan injeksi 1mcg/ml | 0,23-4mcg | ½ - 2 minggu |
|--------------------------|---|-----------|--------------|

5. Magnesium

Jika terdapat hipomagnesemia (magnesium serum kurang dari 1,8 mg/dL atau kurang dari 0,8 mmol/L), maka harus dikoreksi untuk mengobati hipokalsemia yang diakibatkannya. Untuk hipomagnesemia kritis (magnesium serum kurang dari 1,0 mg/dL atau kurang dari 0,45 mmol/L), larutan magnesium sulfat 50% (5 g/10 mL) diencerkan dalam 250 mL salin 0,9% atau dekstrosa 5% dalam air dan diberikan oleh infus intravena 5 g selama 3 jam, dengan dosis lebih lanjut berdasarkan kadar magnesium serum. Penggantian magnesium oral jangka panjang dapat diberikan sebagai tablet magnesium oksida 500 mg (60% unsur magnesium), satu sampai tiga kali sehari.

C. Terapi Pemeliharaan untuk Hipoparatiroidisme

Pasien dengan hipoparatiroidisme ringan mungkin tidak memerlukan terapi tetapi perlu pemantauan ketat untuk manifestasi hipokalsemia. Terapi biasanya diperlukan untuk pasien dengan gejala hipokalsemia atau kadar kalsium serum di bawah 8,0 mg/dL (2 mmol/L). Terapi vitamin D, kalsium, dan magnesium: Pasien dengan hipoparatiroidisme mengalami penurunan reabsorpsi kalsium di tubulus ginjal dan dengan demikian rentan terhadap hiperkalsiuria dan batu ginjal jika kalsium serum dinormalisasi dengan terapi kalsium dan vitamin D. Oleh karena itu, tujuannya adalah untuk mempertahankan kalsium serum dalam kisaran yang sedikit rendah tetapi tanpa gejala yaitu 8-8,6 mg/dL (2-2,15 mmol/L). Adalah bijaksana untuk memantau kalsium urin dengan penentuan urin "spot" dan menjaga kadarnya di bawah 30 mg/dL (7,5 mmol/L), jika memungkinkan.

Hiperkalsiuria dapat merespon hidroklorotiazid oral, 25 mg setiap hari, biasanya diberikan dengan suplemen kalium. Magnesium serum harus dipantau

dan dijaga dalam kisaran normal dengan magnesium tambahan, jika diperlukan. Fosfat serum juga harus dipantau dan produk kalsium x fosfat serum dijaga di bawah 55 mg²/dL² (4,4 mmol²/L²).

Suplemen kalsium dapat diberikan dalam dosis 800-1000 mg per oral setiap hari. Kalsium karbonat (40% unsur kalsium) paling baik diserap pada pH lambung rendah yang terjadi dengan makanan. Kalsium sitrat (21% unsur kalsium) diserap dengan atau tanpa makanan dan merupakan pilihan yang lebih baik untuk pasien yang memakai PPI atau H₂-blocker; itu menyebabkan intoleransi gastrointestinal kurang dari kalsium karbonat. Suplemen kalsium diberikan secara oral dalam dosis terbagi untuk menyediakan 800-1200 mg kalsium elemental setiap hari.

Analog vitamin D umumnya diperlukan untuk pasien dengan hipoparatiroidisme kronis (Tabel 26-8). Dosis persiapan vitamin D yang diperlukan untuk mempertahankan kadar kalsium serum target dapat bervariasi dari waktu ke waktu. Pada hipoparatiroidisme, terjadi defisiensi vitamin D 1-hidroksilasi ginjal oleh karena itu, analog vitamin D

yang sudah 1-hidroksilasi (diaktifkan) biasanya digunakan. Calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D) adalah preparat short-acting yang diberikan secara oral dalam dosis yang berkisar dari 0,25 mcg pada hari-hari alternatif hingga 2,0 mcg setiap hari. Alphacalcidol (1-hydroxyvitamin D) juga dapat diberikan secara oral dalam dosis 0,5-4,0 mcg setiap hari; mengalami 25-hidroksilasi di hati. Sediaan aktif ini memiliki waktu paruh biologis sekitar 8 jam. Pemantauan kadar serum kalsium, fosfat serum, dan serum 25-(OH) vitamin D dianjurkan secara berkala (setidaknya setiap 3-4 bulan). Vitamin D3 mungkin diperlukan dalam dosis 1000-5000 unit setiap hari untuk mempertahankan kadar serum 25-(OH) vitamin D di atas 30 ng/mL.

Untuk pasien dengan hipokalsemia berulang meskipun pengobatan dengan analog vitamin D aktif, penggunaan cholecalciferol (vitamin D3, yang berasal dari kulit yang terpapar sinar matahari atau suplemen diet) atau ergocalciferol (vitamin D2 yang berasal dari tanaman) adalah pilihan pengobatan; dosis biasa berkisar antara 25.000 hingga 150.000 unit setiap hari.

Sediaan vitamin D ini memiliki waktu paruh biologis 3 minggu; jika hiperkalsemia berkembang, dapat bertahan selama berminggu-minggu setelah persiapan dihentikan. Hiperkalsemia berat memerlukan pengobatan dengan hidrasi dan prednison. Terlepas dari risiko hiperkalsemia yang berkepanjangan, cholecalciferol dan ergocalciferol biasanya menghasilkan kadar kalsium serum yang lebih stabil daripada preparat shortacting.

PTH efektif untuk mengobati pasien dengan hiperparatiroidisme tetapi terbatas pada pasien yang hipokalsemianya tidak dapat diobati secara memadai dengan analog kalsium dan vitamin D. Hormon paratiroid manusia rekombinan (rhPTH) adalah polipeptida asam amino 84 yang identik dengan PTH asli (1-84). Ini disetujui FDA dan dipasarkan sebagai NATPARA sebagai tambahan analog kalsium dan vitamin D untuk mengontrol hipokalsemia simtomatik pada pasien dengan hipoparatiroidisme. Itu harus diberikan melalui injeksi subkutan setiap 1-2 hari. Meskipun rhPTH dapat menormalkan kadar kalsium serum pada pasien dengan hipokalsemia berat, belum

ada penelitian terkontrol yang menunjukkan bahwa rhPTH lebih unggul daripada terapi konvensional dalam membalikkan kelelahan dan kelemahan otot yang sering dilaporkan oleh pasien ini. Efek samping rhPTH termasuk mual, muntah, diare, artralgia, dan parestesia. Juga, osteosarcoma telah terjadi pada tikus yang menerima PTH dosis sangat tinggi. FDA mengharuskan pemberi resep disertifikasi sebelum meresepkan obat dan bahwa pasien dan pemberi resep secara resmi mengakui risiko osteosarkoma. Biaya rhPTH membatasi penggunaannya.

Transplantasi jaringan paratiroid cryopreserved, diangkat selama operasi sebelumnya, mengembalikan normokalsemia pada sekitar 23% kasus.

Hipoparatiroidisme pada kehamilan menghadirkan tantangan khusus. Hipokalsemia ibu dapat mempengaruhi perkembangan tulang janin dan menyebabkan hiperparatiroidisme kompensasi pada bayi baru lahir. Hiperkalsemia ibu dapat menekan perkembangan paratiroid janin, mengakibatkan hipokalsemia neonatal. Ini membutuhkan pemantauan

klinis dan biokimia yang sangat ketat selama kehamilan.

Perhatian: Obat fenotiazin harus diberikan dengan hati-hati, karena dapat memicu gejala ekstrapiramidal pada pasien hipokalsemia. Furosemide harus dihindari, karena dapat memperburuk hipokalsemia.

Prognosis

Pasien dengan hipoparatiroidisme ringan umumnya baik-baik saja. Tingkat kalsium serum berkala diperlukan, karena perubahan mungkin memerlukan modifikasi jadwal pengobatan. Hiperkalsemia yang berkembang pada pasien dengan hipoparatiroidisme yang tampaknya stabil dan diobati mungkin merupakan tanda penyakit Addison. Meskipun terapi optimal, pasien dengan hipoparatiroidisme sedang hingga berat telah dilaporkan mengalami penurunan kualitas hidup secara keseluruhan. Pasien yang terkena kronis sering mengembangkan kalsifikasi di ginjal dan ganglia basal mereka. Mereka memiliki peningkatan risiko batu ginjal kalsium dan disfungsi ginjal serta kejang, gangguan mood dan kejiwaan, dan penurunan rasa

kesejahteraan secara keseluruhan. Terapi dengan rhPTH dapat mencegah atau memperbaiki manifestasi ini.

- Babey M et al. Conventional treatment of hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 Dec;47(4):889–900. [PMID: 30390820]
- Cusano NE et al. Signs and symptoms of hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 Dec;47(4):759–70. [PMID: 30390811]
- Gafni RI et al. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2019 May 2;380(18):1738–46. [PMID: 31042826]
- Mannstadt M et al. Safety and efficacy of 5 years of treatment with recombinant human parathyroid hormone in adults with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Nov 1;104(11):5136–47. [PMID: 31369089]
- Shoback DM et al. Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jun;101(6):2300–12. [PMID: 26943721]
- Tabacco G et al. Quality of life in hypoparathyroidism improves with rhPTH(1-84) throughout 8 years of therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jul 1;104(7):2748–56. [PMID: 30776291]

HIPERPARATIROIDISME

ESSENSIAL

-
- Sering ditemukan secara kebetulan dengan pemeriksaan darah rutin.
 - Batu ginjal, poliuria, hipertensi, konstipasi, kelelahan, perubahan mental.
 - Sakit tulang; jarang, lesi kistik dan fraktur patologis.
 - Peningkatan PTH serum, kalsium serum dan urin serta fosfat urin; serum fosfat rendah hingga normal; alkaline phosphatase normal sampai meningkat.
-

Pertimbangan Umum

Hiperparatiroidisme primer adalah penyebab paling umum dari hiperkalsemia, dengan prevalensi 0,1-0,4% dari populasi. Ini terjadi pada semua usia tetapi paling sering pada dekade ketujuh dan pada wanita (74%). Sebelum usia 45 tahun, prevalensinya sama pada pria dan wanita. Ini lebih banyak terjadi pada orang kulit hitam, diikuti oleh orang kulit putih, kemudian ras lain. Kelenjar paratiroid bervariasi dalam jumlah dan lokasi dan kelenjar paratiroid

ektopik telah ditemukan di dalam kelenjar tiroid, tinggi di leher atau selubung karotis, di ruang retroesofageal, dan di dalam timus atau mediastinum. Hiperparatiroidisme disebabkan oleh hipersekresi PTH, biasanya oleh satu adenoma paratiroid (80%), dan lebih jarang oleh hiperplasia atau adenoma dari dua atau lebih kelenjar paratiroid (20%), atau karsinoma (kurang dari 1%). Namun, ketika hiperparatiroidisme muncul sebelum usia 30 tahun, ada insiden yang lebih tinggi dari penyakit multiglandular (36%) dan karsinoma paratiroid (5%). Ukuran adenoma paratiroid berkorelasi dengan kadar PTH serum.

Hiperparatiroidisme bersifat familial pada sekitar 5-10% kasus; hiperparatiroidisme yang muncul sebelum usia 45 memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk menjadi familial. Hiperplasia paratiroid umumnya muncul pada MEN tipe 1, 2 (2A), dan 4. (Lihat Tabel 26-11.) Sindrom tumor rahang hiperparatiroidisme adalah kondisi dominan autosomal familial dengan adenoma atau karsinoma paratiroid yang berhubungan dengan tumor rahang

dan lesi ginjal. Hiperparatiroidisme terisolasi familial mengacu pada hiperparatiroidisme familial tanpa ciri paratiroid ekstra karakteristik dari sindrom hiperparatiroid lain yang lebih kompleks.

Hiperparatiroidisme menyebabkan ekskresi kalsium dan fosfat yang berlebihan oleh ginjal. PTH merangsang reabsorpsi kalsium di tubulus ginjal; namun, hiperparatiroidisme menyebabkan hiperkalsemia dan peningkatan kalsium dalam filtrat glomerulus yang melebihi kapasitas reabsorpsi tubulus, mengakibatkan hiperkalsiuria. Setidaknya 5% dari batu ginjal berhubungan dengan penyakit ini. Kalsifikasi parenkim difus (nefrokalsinosis) terlihat lebih jarang.

Karsinoma paratiroid adalah penyebab hiperparatiroidisme yang jarang, terhitung kurang dari 1% dari hiperparatiroidisme. Biasanya ada massa leher yang teraba (75%). Namun, beberapa kasus hadir dengan tumor yang lebih kecil, hiperkalsemia yang tidak terlalu parah, dan gambaran histologis yang tampak jinak. Kekambuhan lokal adalah aturan jika margin bedah positif. Metastasis jauh muncul

paling sering di paru-paru tetapi juga di tulang, hati, otak, dan mediastinum. Meskipun karsinoma paratiroid biasanya lamban, beban tumor yang meningkat dikaitkan dengan hiperkalsemia yang parah dan kematian.

Hiperparatiroidisme sekunder dan tersier biasanya terjadi pada pasien dengan penyakit ginjal kronis, di mana hiperfosfatemia dan penurunan produksi ginjal 1,25-dihidroksikolekalsiferol awalnya menghasilkan penurunan kalsium terionisasi. Kelenjar paratiroid dirangsang (hiperparatiroidisme sekunder) dan dapat membesar, menjadi otonom (hiperparatiroidisme tersier). Osteodistrofi ginjal adalah penyakit tulang dari kelainan ini (lihat Gangguan Metabolisme Mineral, Bab 22). Hiperkalsemia sering terjadi setelah transplantasi ginjal. Hiperparatiroidisme sekunder diperkirakan berkembang pada pasien dengan defisiensi vitamin D. Kadar kalsium serum biasanya dalam kisaran normal, tetapi dapat meningkat menjadi batas yang meningkat seiring waktu, dengan

hiperparatiroidisme tersier karena hiperplasia kelenjar paratiroid.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Di negara maju, hiperkalsemia biasanya ditemukan secara kebetulan oleh panel kimia rutin. Banyak pasien tidak menunjukkan gejala atau memiliki gejala ringan yang mungkin timbul hanya setelah ditanyai. Adenoma paratiroid biasanya sangat kecil dan terletak sangat dalam di leher sehingga hampir tidak pernah teraba; ketika massa teraba, biasanya ternyata menjadi nodul tiroid insidental. Pasien bergejala dikatakan memiliki masalah dengan "tulang, batu, erangan perut, erangan psikis dan kelelahan"

1. Manifestasi skeletal

Kepadatan tulang yang rendah biasanya paling menonjol pada sepertiga distal radius, tempat sebagian besar tulang kortikal. Kepadatan tulang belakang lumbal (trabekular) sering kali tidak terlalu banyak dan lebih tinggi dibandingkan dengan radius

distal. Tulang pinggul adalah campuran tulang trabekular dan kortikal, dan kepadatan tulang femur cenderung berada di tengah antara tulang belakang lumbar dan radius distal. Wanita pascamenopause rentan terhadap patah tulang belakang tanpa gejala, tetapi demineralisasi tulang yang parah jarang terjadi pada hiperparatiroidisme ringan. Lebih umum, pasien mengalami artralgia dan nyeri tulang, terutama yang melibatkan kaki. Hiperparatiroidisme kronis yang parah dapat menyebabkan osteitis fibrosa cystica, yaitu penggantian matriks tulang yang terkalsifikasi dengan jaringan fibrosa yang membentuk tumor tulang berwarna coklat kistik yang dapat teraba di rahang. Kerangka menjadi lebih lemah dengan membungkuk dari tulang panjang dan patah tulang patologis. Osteitis fibrosa cystica sekarang merupakan manifestasi yang muncul pada kurang dari 2% pasien hiperparatiroidisme di Amerika Serikat, Kanada, dan Eropa. Namun, itu tetap umum di bagian lain dunia.

2. Manifestasi hiperkalsemia

Hiperkalsemia ringan mungkin asimtomatik. Namun, hiperkalsemia hiperparatiroidisme biasanya

menyebabkan berbagai manifestasi yang tingkat keparahannya tidak sepenuhnya dapat diprediksi oleh tingkat kalsium serum atau PTH. Faktanya, pasien dengan hiperkalsemia ringan dapat memiliki gejala yang signifikan, terutama depresi, sembelit, dan nyeri tulang dan sendi. Manifestasi neuromuskular termasuk parestesia, kram otot dan kelemahan, dan refleks tendon dalam berkurang. Manifestasi neuropsikiatri termasuk malaise, sakit kepala, kelelahan, kelelahan intelektual, insomnia, lekas marah, dan depresi. Pasien mungkin memiliki gangguan kognitif yang dapat bervariasi dari kelelahan intelektual hingga disorientasi yang lebih parah, psikosis, atau pingsan. Manifestasi kardiovaskular meliputi hipertensi, palpitasi, interval PR memanjang, interval Q-T memendek, bradikardia, blok jantung, asistol, dan sensitivitas terhadap digitalis. Mortalitas kardiovaskular secara keseluruhan meningkat pada pasien dengan hiperkalsemia sedang sampai berat kronis. Manifestasi ginjal termasuk poliuria dan polidipsia, yang disebabkan oleh diabetes insipidus nefrogenik

yang diinduksi hiperkalsemia. Di antara semua pasien dengan hiperparatiroidisme yang baru ditemukan, batu ginjal yang mengandung kalsium telah terjadi atau terdeteksi pada sekitar 18%. Pasien dengan hiperparatiroidisme asimtomatik memiliki 5% kejadian kalsium nefrolitiasis asimtomatik, dibandingkan dengan 1,6% kejadian pada kelompok kontrol yang sesuai usia. Gejala gastrointestinal termasuk anoreksia, mual, mulas, muntah, sakit perut, penurunan berat badan, sembelit, dan obstipasi. Pankreatitis terjadi pada 3%. Gejala dermatologis mungkin termasuk pruritus. Kalsium dapat mengendap di kornea ("keratopati pita"), di jaringan ekstrasvaskular (kalsinosis), dan di arteri kecil, menyebabkan trombosis pembuluh darah kecil dan nekrosis kulit (kalsifilaksis).

3. Hiperparatiroidisme primer normokalsemik

Pasien dengan hiperparatiroidisme primer normokalsemik umumnya memiliki sedikit gejala. Namun, rata-rata, pasien tersebut memiliki panel lipid yang sedikit lebih aterogenik dan tekanan darah yang lebih tinggi (tekanan darah sistolik 10 mm Hg lebih

tinggi dan tekanan darah diastolik 7 mm Hg lebih tinggi) daripada kontrol. Juga, pasien yang terkena dapat memiliki gejala yang sangat halus, seperti kelelahan ringan, yang mungkin tidak dianggap sebagai abnormal.

4. Hiperparatiroidisme selama kehamilan

Wanita hamil yang mengalami hiperparatiroidisme ringan dengan kalsium serum di bawah 11,0 mg/dL (kurang dari 2,75 mmol/L) umumnya mentoleransi kehamilan dengan baik dengan hasil yang normal. Namun, sebagian besar wanita dengan hiperkalsemia yang lebih parah selama kehamilan mengalami komplikasi seperti nefrolitiasis, hiperemesis, pankreatitis, kelemahan otot, dan perubahan kognitif. Sekitar 30% wanita yang terkena mengalami preeklamsia dan dua pertiga wanita eklamsia mengalami persalinan prematur. Krisis hiperkalsemia dapat terjadi, terutama postpartum. Sekitar 80% janin mengalami komplikasi hiperparatiroidisme ibu, termasuk kematian janin, kelahiran prematur, dan berat badan lahir rendah. Bayi baru lahir memiliki hipoparatiroidisme yang dapat

bersifat permanen. Hipokalsemia pada bayi dapat muncul dengan tetani bahkan 2-3 bulan setelah melahirkan.

5. Karsinoma paratiroid

Hiperparatiroidisme dengan massa leher yang besar, atau kelumpuhan pita suara akibat kelumpuhan saraf laringeal rekuren, meningkatkan kekhawatiran akan karsinoma paratiroid. Biopsi FNA tidak dianjurkan karena dapat menyemai saluran biopsi dengan tumor dan perbedaan sitologi antara tumor jinak dan ganas bermasalah. Karsinoma paratiroid lebih sering terjadi pada pasien dengan sindrom tumor rahang hiperparatiroidisme serta pasien dengan MEN 1 dan MEN 2A. Oleh karena itu, pasien harus menjalani tes genetik.

B. Temuan Laboratorium

Ciri hiperparatiroidisme primer adalah hiperkalsemia, dengan total kalsium yang disesuaikan serum lebih besar dari 10,5 mg/dL (2,6 mmol/L). Kalsium total yang disesuaikan = kalsium serum terukur dalam mg/dL + $[0,8 \times (4,0 - \text{albumin serum})]$

pasien dalam g/dL)]. Kadar kalsium terionisasi serum meningkat (di atas 1,36 mmol/L).

Untuk mengkonfirmasi diagnosis hiperparatiroidisme, penilaian ekskresi kalsium urin dianjurkan, terutama untuk pasien dengan hipertiroidisme ringan. Pada hiperparatiroidisme primer, ekskresi kalsium urin mungkin normal (100-300 mg/hari [25-75 mmol/hari]) atau tinggi. Namun, ekskresi kalsium urin yang rendah (di bawah 100 mg/hari [25 mmol/hari]) tanpa diuretik tiazid terjadi hanya pada 4% kasus hipertiroidisme primer dan meningkatkan diagnosis banding hiperkalsemia hipokalsiuria familial.

Fosfat serum seringkali kurang dari 2,5 mg/dL (0,8 mmol/L). Pada hiperparatiroidisme primer, terjadi kehilangan fosfat yang berlebihan dalam urin dengan adanya hipofosfatemia (25% kasus). Rasio serum kalsium:fosfat (Ca/P) di atas 2,5 (mg/dL) atau di atas 2,17 (mmol/L) membantu memastikan diagnosis hiperparatiroidisme primer. Alkali fosfatase meningkat hanya jika ada penyakit tulang. Klorida plasma dan kadar asam urat dapat meningkat.

Defisiensi vitamin D sering terjadi pada pasien dengan hiperparatiroidisme, dan adalah bijaksana untuk menyingkirkan defisiensi vitamin D dengan penentuan serum 25-OH vitamin D. Kadar vitamin D serum 25-OH di bawah 20 mcg/L (50 nmol/L) dapat memperburuk hiperparatiroidisme dan manifestasi tulangnya.

Peningkatan kadar serum PTH utuh mengkonfirmasi diagnosis hiperparatiroidisme. Karsinoma paratiroid harus selalu dicurigai pada pasien dengan kalsium serum 14,0 mcg/dL (3,5 mmol/L) atau lebih dan PTH serum 5 atau lebih kali batas atas normal.

Pasien dengan kepadatan tulang rendah yang mengalami peningkatan PTH serum tetapi kalsium serum normal harus dievaluasi untuk mencari penyebab hiperparatiroidisme sekunder (misalnya, defisiensi vitamin D atau kalsium, hiperfosfatemia, penyakit ginjal kronis). Dengan tidak adanya hiperparatiroidisme sekunder, pasien dengan peningkatan PTH serum tetapi kalsium serum normal ditentukan untuk mengalami hiperparatiroidisme

normokalsemik. Individu tersebut memerlukan pemantauan, karena hiperkalsemia berkembang pada sekitar 19% pasien selama 3 tahun masa tindak lanjut.

Tes genetik direkomendasikan untuk pasien dengan hiperparatiroidisme primer terdokumentasi yang berusia lebih muda dari 40 tahun atau yang memiliki penyakit multiglandular atau riwayat keluarga hiperparatiroidisme.

C. Pencitraan

Pencitraan paratiroid tidak diperlukan untuk diagnosis hiperparatiroidisme. Pencitraan dilakukan untuk sebagian besar pasien sebelum operasi paratiroid dan sangat penting bagi pasien yang telah menjalani operasi leher sebelumnya.

USG leher harus memindai leher dari mandibula ke mediastinum superior untuk menemukan adenoma paratiroid ektopik. Ultrasonografi memiliki sensitivitas 79% untuk adenoma tunggal tetapi hanya 35% untuk penyakit multiglandular.

Skintigrafi sestamibi dengan ^{99m}Tc -sestamibi dan single-photon emission computed tomography (SPECT) paling berguna untuk melokalisasi adenoma

paratiroid. Namun, pemindaian positif palsu sering terjadi, yang disebabkan oleh nodul tiroid, tiroiditis, atau limfadenopati serviks. Pencitraan Sestamibi-SPECT meningkatkan sensitivitas untuk adenoma paratiroid tunggal. Nodul tiroid jinak kecil ditemukan secara kebetulan di hampir 50% pasien dengan hiperparatiroidisme yang memiliki pencitraan dengan USG atau MRI.

¹⁸F-fluorocholine PET/MRI adalah pemindaian yang berguna untuk pasien dengan hiperparatiroidisme primer dan pencitraan lokalisasi negatif atau sumbang pada ultrasound leher dan pemindaian sestamibi. Dalam sebuah penelitian kecil, sensitivitas pemindaian ini adalah 90%, dengan nilai prediksi positif 100%.

Pencitraan CT dan MRI konvensional biasanya tidak diperlukan sebelum operasi leher pertama untuk hiperparatiroidisme. Namun, CT empat dimensi (4DCT), dengan dimensi keempat mengacu pada waktu, menangkap pengambilan dan pembersihan kontras yang cepat dari adenoma paratiroid; ini sangat berguna untuk pencitraan praoperasi ketika

ultrasonografi dan pemindaian sestamibi negatif. Ini juga dapat membantu pasien yang telah menjalani operasi leher sebelumnya dan bagi mereka yang memiliki kelenjar ektopik. Pada pasien tersebut, 4D-CT memiliki sensitivitas 88%, dibandingkan 54% untuk sestamibi SPECT dan 21% untuk USG. Namun, 4D-CT memberikan lebih banyak radiasi ke tiroid dan sebagian besar digunakan untuk pasien yang lebih tua. MRI mungkin juga berguna untuk operasi leher berulang dan bila dicurigai adanya kelenjar paratiroid ektopik. MRI menunjukkan kontras jaringan lunak yang lebih baik daripada CT.

Pemindaian CT ginjal tanpa kontras pada pasien dengan hiperparatiroidisme dapat menentukan apakah ada batu yang mengandung kalsium. Namun, untuk pasien dengan hiperparatiroidisme ringan dan tampaknya tanpa gejala, hanya sekitar 5% yang ditemukan memiliki nefrolitiasis yang tidak terduga.

Pengukuran kepadatan tulang dengan dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) membantu menentukan jumlah kehilangan tulang pada pasien dengan hiperparatiroidisme. Pengeroposan tulang sebagian

besar terjadi pada tulang panjang, dan DXA idealnya mencakup tiga area: vertebra lumbalis, pinggul, dan radius distal. Kepadatan tulang vertebra biasanya tidak berkurang pada hiperparatiroidisme.

Komplikasi

Fraktur tulang panjang patologis merupakan komplikasi hiperparatiroidisme. Infeksi saluran kemih karena batu dan obstruksi dapat menyebabkan penyakit ginjal dan uremia. Jika kadar kalsium serum meningkat dengan cepat, kekeruhan sensorium, penyakit ginjal, dan pengendapan kalsium yang cepat di seluruh jaringan lunak dapat terjadi. Ulkus peptikum dan pankreatitis mungkin sulit diatasi sebelum operasi. Insulinomas atau gastrinomas mungkin terkait, serta tumor hipofisis (MEN tipe 1). Pseudogout dapat mempersulit hiperparatiroidisme baik sebelum dan sesudah operasi pengangkatan tumor. Hiperkalsemia selama kehamilan menghasilkan hipokalsemia neonatus.

Pada hiperparatiroidisme tersier akibat penyakit ginjal kronis, kadar kalsium dan fosfat serum yang tinggi dapat menyebabkan kalsifikasi diseminata

pada kulit, jaringan lunak, dan arteri (kalsifikasi), mengakibatkan nekrosis iskemik yang menyakitkan pada kulit dan gangren, aritmia jantung, dan gagal napas. Kadar kalsium dan fosfat serum yang sebenarnya tidak berkorelasi baik dengan calciphylaxis, tetapi biasanya ada produk kalsium (mg/dL) \times fosfat (mg/dL) di atas 70.

Diagnosis Banding

Hiperkalsemia artefaktual sering terjadi, sehingga kadar kalsium serum konfirmasi harus diambil setelah puasa semalaman bersama dengan protein serum, albumin, dan trigliserida sambil memastikan bahwa pasien terhidrasi dengan baik. Hiperkalsemia mungkin disebabkan oleh konsentrasi protein serum yang tinggi; dengan adanya konsentrasi albumin serum yang sangat tinggi atau rendah, kalsium serum yang disesuaikan atau kalsium terionisasi serum lebih dapat diandalkan daripada konsentrasi kalsium serum total. Hiperkalsemia juga dapat terlihat dengan dehidrasi.

Hiperkalsemia keganasan paling sering terjadi pada karsinoma sel payudara, paru, pankreas, uterus, dan ginjal, serta paraganglioma. Sebagian besar tumor ini mensekresi PTH-related protein (PTHrP) yang memiliki homologi struktural tersier terhadap PTH dan menyebabkan resorpsi tulang dan hiperkalsemia yang serupa dengan yang disebabkan oleh PTH. Kadar PTH serum rendah atau rendah-normal sementara kadar PTHrP serum meningkat; fosfat sering rendah. Tumor lain dapat mensekresi berlebihan $1,25$ (OH) $_2$ vitamin D $_3$, terutama limfoproliferatif dan keganasan ovarium. Myeloma sel plasma menyebabkan hiperkalsemia pada individu yang lebih tua. Kanker hematologi lainnya, seperti leukemia monositik, leukemia dan limfoma sel T, dan limfoma Burkitt, juga telah dikaitkan dengan hiperkalsemia. Gambaran klinis hiperkalsemia maligna sangat mirip dengan hiperparatiroidisme.

Pseudohiperparatiroidisme kehamilan muncul dengan hiperkalsemia selama kehamilan. Hal ini disebabkan oleh hipersensitivitas payudara

terhadap PRL. Payudara menjadi membesar secara tidak normal dan mengeluarkan sejumlah besar PTHrP yang menyebabkan hiperkalsemia. Pengobatan dengan agonis dopamin membalikkan hiperkalsemia.

Sarkoidosis dan kelainan granulomatosa lainnya, seperti tuberkulosis, beriliosis, histoplasmosis, koksidiodomikosis, kusta, dan granuloma benda asing, dapat menyebabkan hiperkalsemia. Granuloma sarkoid dapat mensekresi PTHrP, tetapi granuloma mensekresi 1,25(OH)2D3 dan kadar serum 1,25(OH)2D3 biasanya meningkat dengan adanya hiperkalsemia. Namun, pada hiperkalsemia dengan koksidomikosis diseminata, kadar serum 1,25(OH)2D3 mungkin tidak meningkat. Kadar PTH serum biasanya rendah.

Konsumsi kalsium atau vitamin D yang berlebihan dapat menyebabkan hiperkalsemia, terutama pada pasien yang secara bersamaan menggunakan diuretik thiazide, yang mengurangi kehilangan kalsium melalui urin. Hiperkalsemia bersifat reversibel setelah penghentian suplemen

kalsium dan vitamin D. Pada keracunan vitamin D, hiperkalsemia dapat bertahan selama beberapa minggu. Kadar serum 25 hidroksikolekalsiferol (25[OH]D₃) sangat membantu untuk memastikan diagnosis. Kursus singkat terapi kortikosteroid mungkin diperlukan jika hiperkalsemia parah.

Familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) adalah kelainan bawaan autosomal dominan yang jarang terjadi. Pengurangan fungsi reseptor penginderaan kalsium (CaSR) menyebabkan kelenjar paratiroid salah "merasakan" hipokalsemia dan secara tidak tepat melepaskan jumlah PTH yang berlebihan. CaSR tubulus ginjal juga terpengaruh, menyebabkan hipokalsiuria.

FHH sebelumnya disebut "FHH jinak" dan dianggap tanpa gejala. Namun, FHH terkadang dapat muncul dengan hiperparatiroidisme primer neonatus yang parah. Pada usia dewasa, pasien dengan hiperkalsemia karena FHH tidak menunjukkan gejala atau memiliki keluhan nonspesifik seperti kelelahan, kelemahan, atau masalah kognitif. Pankreatitis berulang dapat terjadi.

FHH ditandai dengan sedikit peningkatan kalsium serum yang biasanya di bawah 11,0 mg/dL (2,75 mmol/L) dan ekskresi kalsium urin rendah yang biasanya kurang dari 50 mg/24 jam (13 mmol/24 jam). Kadar PTH serum biasanya normal atau sedikit meningkat. Kadar fosfat serum normal. Sekitar 4% pasien dengan hiperparatiroidisme sejati dapat memiliki kalsium urin yang rendah (di bawah 100 mg/hari). Oleh karena itu, FHH paling andal dikonfirmasi dengan pengujian genetik untuk mutasi gen FHH. Pasien-pasien ini tidak menormalkan hiperkalsemia mereka setelah pengangkatan paratiroid subtotal dan tidak boleh menjalani operasi. Cinacalcet, suatu kalsimimetik, telah memberikan terapi yang berhasil untuk beberapa pasien yang dilaporkan.

Imobilisasi yang lama pada tirah baring biasanya menyebabkan hiperkalsemia, terutama pada remaja, pasien sakit kritis, dan pasien dengan penyakit Paget tulang yang luas. Hiperkalsemia berkembang pada sekitar sepertiga pasien sakit akut yang dirawat di unit perawatan intensif, terutama

pasien dengan cedera ginjal akut. Peningkatan kalsium serum biasanya ringan tetapi dapat mencapai 15 mg/dL (3,75 mmol/L). Kadar PTH serum biasanya sedikit meningkat, konsisten dengan hiperparatiroidisme ringan tetapi dapat ditekan atau normal.

Penyebab langka hiperkalsemia termasuk insufisiensi adrenal yang tidak diobati. Hiperkalsemia ringan kadang-kadang terlihat pada pasien yang memakai diuretik thiazide atau lithium; pasien tersebut mungkin memiliki tingkat PTH yang tidak ditekan secara tidak tepat dengan hiperkalsemia. Hipertiroidisme menyebabkan peningkatan pergantian tulang dan kadang-kadang hiperkalsemia. Bifosfonat dapat meningkatkan kalsium serum dalam 20% dan PTH serum menjadi tinggi pada 10%, meniru hiperparatiroidisme.

Tatalaksana

A. Hiperparatiroidisme Primer 'asimptomatik'

Pasien dengan normokalsemik atau hiperparatiroidisme ringan harus dianggap "asimptomatik" hanya setelah pertanyaan yang sangat

dekat. Banyak pasien mungkin tidak menyadari bahwa mereka memiliki manifestasi halus, seperti perlambatan kognitif, karena telah terbiasa dengan gejala tersebut selama bertahun-tahun. Penting untuk menilai tekanan darah, BUN serum dan kreatinin, dan menentukan nefrolitiasis atau nefrokalsinosis dengan radiografi, ultrasonografi, atau CT scan ginjal. Pasien yang benar-benar tanpa gejala dapat dipantau secara ketat dan disarankan untuk tetap aktif, menghindari imobilisasi, dan minum cairan yang cukup. Untuk wanita pascamenopause dengan hiperparatiroidisme, terapi penggantian estrogen mengurangi kalsium serum rata-rata 0,75 mg/dL (0,19 mmol/L) dan sedikit meningkatkan kepadatan tulang. Untuk pasien dengan hiperkalsiuria (lebih dari 400 mg setiap hari) atau kalsium nefrolitiasis, hidroklorotiazid dapat digunakan dalam dosis 12,5-25 mg setiap hari untuk mengurangi calciuria; Namun, kalsium serum harus dipantau dengan hati-hati. Paratiroidektomi tidak memperbaiki kepadatan tulang pasien dengan osteoporosis yang memiliki normokalsemia atau hiperparatiroidisme normohormonal. Pasien yang

terkena harus menghindari diuretik thiazide dosis besar, vitamin A, dan antasida atau suplemen yang mengandung kalsium. Kalsium serum dan albumin diperiksa setidaknya dua kali setahun, fungsi ginjal dan kalsium urin setahun sekali, dan kepadatan tulang tiga lokasi (vertebra lumbalis, pinggul, dan radius distal) setiap 2 tahun. Peningkatan kalsium serum harus mendorong evaluasi lebih lanjut dan penentuan kadar PTH serum. Jika tidak jelas apakah pasien dengan hiperparatiroid primer bergejala, masuk akal untuk mempertimbangkan percobaan terapi medis dengan cinacalcet.

B. Tindakan Medis

1. Cairan

Hiperkalsemia diobati dengan asupan cairan yang banyak kecuali dikontraindikasikan. Hiperkalsemia berat memerlukan rawat inap dan hidrasi intensif dengan saline intravena.

2. Aktivator CaSR

Cinacalcet adalah agen kalsimimetik yang berikatan dengan situs CaSR ekstraseluler kelenjar paratiroid untuk meningkatkan afinitas

kelenjar terhadap kalsium ekstraseluler, sehingga menurunkan sekresi PTH. Cinacalcet dapat digunakan sebagai terapi awal untuk pasien dengan hiperparatiroidisme atau untuk paratiroidektomi bedah yang gagal. Untuk hiperparatiroidisme primer dengan hiperkalsemia ringan, cinacalcet diberikan secara oral dengan dosis awal harian 15 mg (setengah tablet 30 mg) dengan pemantauan kalsium serum mingguan; tingkatkan dosis setiap 2 minggu jika hiperkalsemia berlanjut sampai pasien menjadi normokalsemik, yang berhasil pada sekitar 65% kasus sporadis dan 80% kasus familial. Pasien dengan karsinoma paratiroid dan hiperkalsemia berat diobati dengan cinacalcet selain bifosfonat, asam zoledronat. Untuk kanker paratiroid, cinacalcet diberikan dalam dosis 30 mg secara oral dua kali sehari, meningkat secara progresif menjadi 60 mg dua kali sehari, kemudian 90 mg dua kali sehari hingga maksimum 90 mg setiap 6-8 jam. Cinacalcet biasanya ditoleransi dengan baik tetapi dapat menyebabkan mual dan muntah

(11%), mialgia, atau malaise. Cinacalcet biasanya tidak mengoreksi hiperkalsiuria. Hipokalsemia telah terjadi, bahkan pada 30 mg/hari. Sekitar 50% pasien azotemik dengan hiperparatiroidisme sekunder atau tersier mengalami hiperkalsemia yang resisten terhadap analog vitamin D; cinacalcet diberikan secara oral dalam dosis awal 30 mg setiap hari hingga maksimum 250 mg setiap hari, dengan penyesuaian dosis untuk menjaga serum PTH dalam kisaran 150-300 pg/mL (15,8-31,6 pmol/L). Etelcalcetide juga mengaktifkan CaSR kelenjar paratiroid dan mengurangi hiperkalsemia pada pasien dialisis; itu diberikan secara intravena pada akhir sesi hemodialisis, sehingga menghindari efek samping gastrointestinal dari cinacalcet.

3. Bifosfonat

Bifosfonat intravena adalah penghambat kuat resorpsi tulang dan untuk sementara dapat mengobati hiperkalsemia hiperparatiroidisme. Pamidronat dalam dosis 30-90 mg (dalam saline 0,9%) diberikan secara intravena selama 2-4 jam.

Asam zoledronic 5 mg diberikan secara intravena selama 15-20 menit. Obat-obatan ini menyebabkan penurunan kalsium serum secara bertahap selama beberapa hari yang dapat berlangsung selama berminggu-minggu hingga berbulan-bulan. Bifosfonat intravena tersebut biasanya digunakan untuk pasien dengan hiperparatiroidisme berat dalam persiapan untuk operasi. Bifosfonat oral, seperti alendronate, tidak efektif untuk mengobati hiperkalsemia atau hiperkalsiuria pada hiperparatiroidisme. Namun, alendronate oral telah terbukti meningkatkan BMD di tulang belakang lumbar dan pinggul (bukan radius distal) dan dapat digunakan untuk pasien tanpa gejala dengan hiperparatiroidisme yang memiliki BMD rendah. Ini juga dapat dikombinasikan dengan cinacalcet untuk pengobatan medis osteoporosis pada pasien dengan hiperparatiroidisme persisten.

4. Denosumab

Untuk pasien dengan hiperkalsemia berat akibat karsinoma paratiroid, denosumab 120 mcg

subkutan setiap bulan mungkin efektif. Namun, denosumab dosis tinggi meningkatkan risiko osteonekrosis rahang dan infeksi serius.

5. Vitamin D dan analog vitamin D

a. Hiperparatiroidisme primer

Untuk pasien dengan defisiensi vitamin D, penggantian vitamin D mungkin bermanfaat bagi pasien dengan hiperparatiroidisme. Peningkatan hiperkalsemia biasanya tidak terjadi. Kadar PTH serum dapat turun dengan penggantian vitamin D dalam dosis 800-2000 unit internasional setiap hari atau lebih untuk mencapai kadar vitamin D 25-OH serum 30 ng/mL atau lebih (50 nmol/L atau lebih).

b. Hiperparatiroidisme sekunder dan tersier terkait azotemia

Lihat kelainan metabolisme mineral, penyakit ginjal

6. Tindakan lain

Penggantian estrogen sedikit mengurangi hiperkalsemia pada wanita pascamenopause dengan hiperparatiroidisme. Demikian pula,

raloxifene oral (60 mg/hari) dapat diberikan pada wanita pascamenopause dengan hiperparatiroidisme; itu mengurangi kalsium serum rata-rata 0,4 mg/dL (0,1 mmol/L), sementara memiliki efek anti-estrogenik pada jaringan payudara. Beta-blocker, seperti propranolol, mungkin juga berguna untuk mencegah efek samping hiperkalsemia pada jantung. Metastasis karsinoma paratiroid dapat diobati dengan ablasi frekuensi radio atau embolisasi arteri.

C. Bedah Paratiroidektomi

Paratiroidektomi direkomendasikan untuk pasien dengan hiperparatiroidisme yang bergejala atau yang memiliki nefrolitiasis atau penyakit tulang paratiroid. Selama kehamilan, paratiroidektomi dilakukan pada trimester kedua untuk wanita yang bergejala atau memiliki kalsium serum di atas 11 mg/dL (2,75 mmol/L).

Beberapa pasien dengan hiperparatiroidisme yang tampaknya asimtomatik dapat dilakukan pembedahan karena alasan lain seperti (1) kalsium serum 1 mg/dL

(0,25mmol/L) di atas batas atas normal, (2) ekskresi kalsium urin lebih besar dari 400 mg/hari. 10 mmol/hari), (3) perkiraan laju filtrasi glomerulus kurang dari 60 mL/menit/1,73 m², (4) nefrolitiasis atau nefrokalsinosis, (5) kepadatan tulang kortikal (pergelangan tangan, pinggul, atau radius distal) menunjukkan osteoporosis (skor T di bawah -2,5) atau patah tulang sebelumnya yang rapuh, (6) relatif muda (di bawah usia 50 tahun), (7) kesulitan memastikan tindak lanjut medis, atau (8) kehamilan.

Pembedahan untuk pasien dengan hiperparatiroidisme "asimptomatik" dapat meningkatkan BMD dan memberikan manfaat sederhana dalam kesejahteraan sosial dan emosional dan kualitas hidup secara keseluruhan dibandingkan dengan pasien serupa yang dipantau tanpa operasi. Fungsi kognitif dapat memperoleh manfaat dengan perbaikan dalam abstraksi nonverbal dan memori.

Pencitraan paratiroid praoperasi telah digunakan dalam upaya untuk memungkinkan operasi leher invasif minimal unilateral (lihat Pencitraan, di atas). Tingkat keberhasilan yang dilaporkan sangat

bervariasi. Bahkan pada pasien dengan sestamibi dan pemindaian ultrasound yang sesuai, dan penurunan PTH intraoperatif lebih dari 50%, hiperparatiroidisme dapat bertahan pasca operasi hingga 15% pasien.

Tanpa studi lokalisasi pra operasi, eksplorasi leher bilateral biasanya disarankan untuk hal berikut: (1) pasien dengan riwayat keluarga hiperparatiroidisme, (2) pasien dengan riwayat pribadi atau keluarga MEN, dan (3) pasien yang menginginkan peluang keberhasilan yang optimal. dengan operasi tunggal. Pasien yang menjalani eksplorasi leher unilateral dapat dilakukan pelebaran insisi untuk eksplorasi leher bilateral jika ditemukan dua kelenjar abnormal atau jika kadar PTH cepat serum turun kurang dari 63% dalam waktu 10 menit setelah reseksi paratiroid. Kelenjar paratiroid sering supernumerary (lima atau lebih) atau ektopik (misalnya, intratiroidal, selubung karotis, mediastinum). Penatalaksanaan bedah yang optimal untuk pasien dengan MEN tipe 1 adalah paratiroidektomi subtotal yang biasanya menghasilkan kesembuhan, meskipun hiperparatiroidisme berulang terjadi pada 18% dan

tingkat hipoparatiroidisme pascaoperasi tinggi. Sekitar 30% pasien dengan operasi paratiroid yang sukses terus mengalami peningkatan PTH serum pascaoperasi, meskipun kadar kalsium serum normal; ini kadang-kadang karena kekurangan vitamin D.

Hiperplasia paratiroid umumnya terlihat dengan hiperparatiroidisme sekunder atau tersier yang berhubungan dengan uremia. Cinacalcet adalah alternatif untuk operasi. Ketika pembedahan dilakukan, paratiroidektomi subtotal adalah optimal; tiga setengah kelenjar biasanya diangkat, dan klip logam dibiarkan untuk menandai lokasi sisa jaringan paratiroid.

Pembedahan karsinoma paratiroid terdiri dari reseksi en bloc tumor dan lobus tiroid ipsilateral dengan hati-hati untuk menghindari pecahnya kapsul tumor. Jika margin bedah tidak jelas dari tumor, terapi radiasi leher pasca operasi dapat diberikan. Metastasis lokal dan jauh dapat dihilangkan atau diradiasi. Pemindaian MRI pra operasi diperlukan untuk menggambarkan tumor. Asam zoledronat atau denosumab diberikan sebelum operasi. Hiperkalsemia

berat memerlukan beberapa tindakan medis, termasuk hidrasi, furosemide, cinacalcet, asam zoledronic, atau denosumab. Terapi radiasi dapat diberikan untuk tumor yang terlokalisir. Metastasis tulang harus dibedakan dari tumor coklat jinak yang disebabkan oleh hiperparatiroidisme; biopsi mungkin diperlukan. Kemoterapi tidak efektif untuk pasien dengan metastasis jauh. Imunoterapi dengan antibodi monoklonal anti-hPTH adalah pilihan pengobatan baru.

Komplikasi—Tingkat PTH serum turun di bawah normal pada 70% pasien dalam beberapa jam setelah operasi yang berhasil, biasanya menyebabkan parestesia hipokalsemia atau bahkan tetani. Hipokalsemia cenderung terjadi pada malam hari setelah operasi atau keesokan harinya. Oleh karena itu, pemantauan kalsium serum pasca operasi (atau kalsium serum plus albumin) yang sering dianjurkan dimulai pada malam hari setelah operasi. Setelah hiperkalsemia teratasi, kalsium karbonat cair atau kunyah diberikan secara oral untuk mengurangi kemungkinan hipokalsemia. Hipokalsemia

simtomatik diobati dengan dosis kalsium yang lebih besar; calcitriol (0,25-1 mcg setiap hari secara oral) dapat ditambahkan, dengan dosis tergantung pada tingkat keparahan gejala. Garam magnesium kadang-kadang diperlukan pasca operasi karena magnesium yang memadai diperlukan untuk pemulihan fungsional kelenjar paratiroid yang tertekan.

Pada sekitar 12% pasien yang berhasil menjalani operasi paratiroid, kadar PTH meningkat di atas normal (sementara kalsium serum normal atau rendah) dalam 1 minggu pascaoperasi. Hiperparatiroidisme sekunder ini mungkin disebabkan oleh "tulang lapar" dan diobati dengan preparat kalsium dan vitamin D. Terapi semacam itu biasanya hanya diperlukan selama 3-6 bulan tetapi diperlukan jangka panjang oleh beberapa pasien. Hipertiroidisme umumnya terjadi segera setelah operasi paratiroid. Hal ini disebabkan oleh pelepasan hormon tiroid yang disimpan selama manipulasi bedah tiroid. Pada pasien dengan gejala, pengobatan jangka pendek dengan propranolol mungkin diperlukan selama beberapa hari.

Prognosis

Pasien dengan gejala hiperparatiroidisme biasanya mengalami penyakit yang memburuk (misalnya, nefrolitiasis) kecuali mereka memiliki pengobatan. Sebaliknya, sebagian besar pasien tanpa gejala dengan kalsium serum di bawah 11,0 mg/dL (2,75 mmol/L) tetap stabil dengan tindak lanjut. Namun, hiperkalsemia yang memburuk, hiperkalsiuria, dan penurunan BMD kortikal terjadi pada sekitar sepertiga pasien tanpa gejala. Oleh karena itu, pasien tanpa gejala harus dipantau secara hati-hati dan diobati dengan hidrasi dan mobilisasi oral.

Operasi pengangkatan adenoma paratiroid sporadis yang tampaknya tunggal berhasil pada 94%. Pasien dengan MEN 1 yang menjalani paratiroidektomi subtotal mungkin mengalami remisi yang lama, tetapi hiperparatiroidisme sering kambuh. Meskipun pengobatan untuk hiperparatiroidisme, hipertensi biasanya tidak dibalik dan pasien tetap pada peningkatan risiko untuk semua penyebab

kematian, penyakit kardiovaskular, batu ginjal, dan disfungsi ginjal.

Penyembuhan spontan karena nekrosis tumor telah dilaporkan tetapi sangat jarang. Tulang, terlepas dari pembentukan kista yang parah, deformitas, dan fraktur, akan sembuh jika hiperparatiroidisme berhasil diobati. Kehadiran pankreatitis meningkatkan angka kematian. Pankreatitis akut biasanya sembuh dengan koreksi hiperkalsemia, sedangkan pankreatitis subakut atau kronis cenderung menetap. Kerusakan ginjal yang signifikan dapat berkembang bahkan setelah pengangkatan adenoma paratiroid.

Karsinoma paratiroid dikaitkan dengan tingkat kelangsungan hidup 5 dan 10 tahun masing-masing 78% dan 49%. Prognosis yang lebih baik dikaitkan dengan margin bedah yang jelas dan tidak ada metastasis yang terdeteksi pasca operasi. Sebaliknya, margin bedah positif atau metastasis memprediksi kelangsungan hidup 5 tahun yang sangat buruk. Prognosis juga lebih buruk untuk karsinoma paratiroid yang tidak berfungsi dan tumor yang

membawa mutasi CDC73, hilangnya fibromin, atau hilangnya ekspresi CaSR. Ulangi prosedur debulking bedah dapat meningkatkan kelangsungan hidup. Manajemen medis yang agresif juga dapat memperpanjang hidup. Metastasis relatif tahan radiasi, tetapi terapi tambahan seperti ablasi frekuensi radio atau embolisasi arteri mungkin bersifat paliatif.

Indikasi Rujuk

Rujuk ke ahli bedah paratiroid untuk paratiroidektomi.

Indikasi Rawat

Pasien dengan hiperkalsemia berat untuk hidrasi intravena.

Lee D et al. Bone mineral density changes after parathyroidectomy are dependent on biochemical profile. *Surgery*. 2019 Jan;165(1):107–13. [PMID: 30327189]

Lee JY et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 Oct;32(5):609–19. [PMID: 30449544]

- Machado NN et al. Diagnosis and evaluation of primary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am.* 2019 Aug;99(4):649–66. [PMID: 31255197]
- Rigg J et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: maternofetal outcomes at a quaternary referral obstetric hospital, 2000 through 2015. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Mar 1;104(3):721–9. [PMID: 30247615]
- Wentworth K et al. Applying the guidelines for primary hyperparathyroidism: the path not taken. *JAMA Intern Med.* 2019;179(9):1227–9. [PMID: 31305872]

PENYAKIT METABOLISME TULANG

Istilah "penyakit tulang metabolik" mengacu pada kondisi yang menghasilkan pengurangan difus atau peningkatan kepadatan tulang yang mempengaruhi integritas tulang. Kondisi yang menyebabkan berkurangnya kepadatan tulang termasuk osteopenia/osteoporosis dan osteomalacia. Osteoporosis ditandai dengan penurunan matriks tulang dan mineral, sedangkan pada osteomalacia matriks tulang utuh tetapi mineral tulang menurun. Kondisi yang menyebabkan peningkatan kepadatan tulang kurang umum dan termasuk osteopetrosis,

fluorosis, displasia fibrosa, dan penyakit tulang Paget. Penyakit tulang metabolik dapat menyebabkan nyeri tulang dan patah tulang.

Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) digunakan untuk menentukan BMD dari tulang belakang lumbar dan pinggul. Kepadatan tulang DXA dari radius distal nondominan juga berguna untuk pasien dengan hiperparatiroidisme, untuk pria yang menerima terapi deprivasi androgen, dan untuk pasien dengan kondisi yang menyebabkan artifak pengukuran DXA lainnya. Densitometri tulang harus dilakukan pada semua pasien yang berisiko osteoporosis atau osteomalasia, termasuk semua wanita pascamenopause berusia 65 tahun ke atas dan semua pria berusia 70 tahun ke atas. Skrining DXA juga harus dipertimbangkan untuk wanita pascamenopause yang lebih muda dengan risiko tinggi, terutama wanita dengan menopause dini dan mereka yang memiliki riwayat keluarga osteoporosis. Ini juga harus dilakukan pada pasien yang lebih muda yang memiliki patah tulang patologis atau bukti

radiografis dari kepadatan tulang yang berkurang. DXA memberikan radiasi yang dapat diabaikan.

BMD biasanya dinyatakan dalam g/cm^2 , di mana terdapat kisaran normal yang berbeda untuk setiap tulang dan untuk setiap jenis mesin pengukur DXA. "Skor Z" menyatakan BMD individu sebagai jumlah standar deviasi dari sarana yang dicocokkan dengan usia, ras, dan jenis kelamin. "Skor T" melaporkan BMD sebagai jumlah standar deviasi dari rata-rata kecocokan jenis kelamin muda. Pasien dengan skor T rendah dikatakan mengalami "osteopenia" atau "osteoporosis", meskipun osteomalacia juga sering muncul. Setiap klasifikasi BMD agak sewenang-wenang dan tidak ada ambang batas fraktur BMD; sebaliknya, risiko patah tulang meningkat sekitar dua kali lipat untuk setiap penurunan standar deviasi BMD. Organisasi Kesehatan Dunia telah menetapkan kriteria untuk mendefinisikan osteopenia dan osteoporosis berdasarkan skor T: skor T lebih besar atau sama dengan -1,0, normal; Skor T -1.0 hingga -2.5 , osteopenia ("kepadatan tulang rendah"); Skor T

kurang dari $-2,5$, osteoporosis; Skor T kurang dari $-2,5$ dengan fraktur, osteoporosis berat.

Masalah yang melekat dengan DXA BMD adalah bahwa itu adalah perkiraan yang tidak sempurna untuk kekuatan tarik tulang dan risiko patah tulang; sekitar dua pertiga pasien yang mengalami patah tulang pinggul memiliki BMD "osteopenik" atau "normal", daripada osteoporosis. Masalah lainnya adalah bahwa setiap jenis mesin pengukur DXA yang berbeda menghasilkan hasil BMD yang berbeda secara signifikan pada individu tertentu; oleh karena itu penting untuk menggunakan mesin DXA yang sama saat membandingkan BMD DXA serial. Selain itu, artefak dan masalah teknis dengan DXA sering terjadi, sehingga menghasilkan laporan BMD yang salah. Penurunan dramatis yang tidak terduga atau peningkatan BMD yang dilaporkan harus menimbulkan kecurigaan adanya kesalahan dan meminta pengukuran DXA berulang dengan pemindai yang berbeda.

Kesalahan BMD vertebra dapat disebabkan oleh variabel anatomi, seperti arthritis tulang belakang,

kyphoscoliosis, fraktur kompresi lumbal, operasi fusi tulang belakang sebelumnya, atau perangkat keras ortopedi tulang belakang; pada pasien tersebut, hanya vertebra yang tidak terlibat yang relevan. Kepadatan paravertebral di jaringan lunak dapat meningkat diukur BMD jika termasuk dalam pengukuran vertebral; sebagai alternatif, kepadatan seperti itu dalam jaringan lunak dapat menurunkan pengukuran BMD, karena DXA menggunakan perbedaan antara redaman sinar-x jaringan lunak dan tulang untuk menghitung BMD. Kepadatan jaringan lunak tersebut termasuk kalsifikasi arteri, perangkat implan, peluru, dan klip bedah. Artefak lain, seperti pakaian logam yang menelan barium atau kontras beryodium, tablet kalsium di usus, dan perhiasan pusar juga dapat secara keliru memengaruhi BMD vertebral yang diukur. Kesalahan BMD pinggul dapat disebabkan oleh radang sendi pinggul, perangkat keras pinggul bedah, pengapuran ektopik, koin, dan pakaian logam.

Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) membantu memprediksi risiko 10 tahun seseorang terkena patah tulang pinggul atau patah tulang

osteoporosis besar lainnya. FRAX sangat berguna untuk keputusan pengobatan pada pasien dengan osteopenia dan mempertimbangkan usia, jenis kelamin, etnis, BMD, dan faktor risiko lainnya. National Osteoporosis Foundation merekomendasikan pengobatan untuk individu dengan osteopenia (skor T antara -1,0 dan -2,5) yang memiliki risiko patah tulang pinggul 10 tahun terhitung minimal 3% atau risiko 10 tahun patah tulang besar setidaknya 20% . Namun, model FRAX memiliki keterbatasan, karena hanya mempertimbangkan BMD leher femoralis dan bukan BMD vertebral. Juga, FRAX tidak mempertimbangkan dosis paparan kortikosteroid, alkohol, merokok, atau kecenderungan individu untuk jatuh; keputusan pengobatan harus selalu bersifat individual. FRAX tersedia di <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>.

Licata AA et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the quality of

DXA scans and reports. *Endocr Pract.* 2018 Feb;24(2):220–9. [PMID: 29466058]

Mai HT et al. Two-thirds of all fractures are not attributable to osteoporosis and advancing age: implications for fracture prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Aug;104(8):3514–20. [PMID: 30951170]

OSTEOPENIA

ESSENSIAL

- Umumnya asimtomatik
- Densitas tulang dibawah nilai normal dewasa muda namun tidak separah osteoporosis
- Diagnosis menggunakan DXA
- Risiko fraktur ditentukan menggunakan alat FRAX

Pertimbangan Umum

Osteopenia kurang parah dibandingkan osteoporosis, dengan skor T antara -1.0 dan -2.4 . Tidak ada ambang fraktur absolut untuk BMD dan kebanyakan pasien dengan fraktur tulang ditemukan memiliki osteopenia daripada osteoporosis. Pasien

yang diidentifikasi sebagai osteopenik memerlukan evaluasi untuk penyebab osteoporosis atau osteomalasia dan pemantauan terhadap BMD yang memburuk.

Manifestasi Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien dengan osteopenia biasanya asimtomatik. Namun, nyeri tulang dapat hadir, terutama dengan osteomalacia. Osteopenia merupakan predisposisi fraktur low-impact dan patologis dari vertebra, pinggul, pergelangan tangan, metatarsal, dan tulang rusuk.

B. Temuan Laboratorium

Pasien dengan osteopenia sedang hingga berat (skor T antara -1,5 dan -1,4) memerlukan evaluasi untuk penyebab yang mendasari osteoporosis dan osteomalasia. Pengujian harus mencakup BUN serum, kreatinin, albumin, kalsium, fosfat, alkaline phosphatase, dan 25-OH vitamin D; hitung darah lengkap juga dianjurkan. Sebuah PTH serum diperoleh jika kalsium serum tidak normal.

C. Densitometri Tulang DXA dan FRAX

Osteopenia didiagnosis dengan densitometri tulang DXA dengan skor T -1,0 hingga -2,4. Frekuensi surveilans pengujian DXA untuk wanita pascamenopause dan pria lanjut usia harus didasarkan pada skor T: dapatkan tes DXA setiap 5 tahun untuk skor T -1.0 hingga -1.5, setiap 3-5 tahun untuk skor T -1.5 hingga -2.0, dan setiap 1-2 tahun untuk skor T di bawah -2.0. Pasien yang membutuhkan terapi prednison dosis tinggi jangka panjang harus memiliki pengawasan DXA setiap 1-2 tahun. Skor FRAX harus ditentukan dengan setiap penentuan DXA BMD.

Tatalaksana dan Pencegahan

Pasien dengan osteopenia memerlukan asupan vitamin D yang cukup untuk mencapai kadar vitamin D 25-OH serum di atas 30 ng/mL (75 nmol/L). Suplementasi kalsium biasanya tidak diperlukan, kecuali untuk pasien dengan asupan kalsium yang sangat rendah. Modifikasi gaya hidup mungkin diperlukan, termasuk berhenti merokok, moderasi

alkohol, latihan kekuatan dan latihan menahan beban. Latihan keseimbangan seperti tai chi dapat membantu mencegah jatuh. Tindakan pencegahan jatuh lainnya termasuk pengurangan konsumsi obat penenang dan alkohol, alat bantu visual atau berjalan bila diperlukan, menghilangkan bahaya tersandung di rumah, dan pencahayaan malam yang memadai.

Terapi farmakologis biasanya tidak diperlukan untuk pasien dengan osteopenia. Namun, pengobatan intervensi farmakologis (lihat osteoporosis) mungkin diperlukan untuk pasien yang membutuhkan prednison dosis tinggi jangka panjang atau yang skor FRAXnya menunjukkan risiko 10 tahun untuk patah tulang di atas 20% atau risiko patah tulang pinggul di atas 3%.

Iqbal SM et al. Role of bisphosphonate therapy in patients with osteopenia: a systemic review. *Cureus*. 2019 Feb 27;11(2):e4146. [PMID: 31058029]

Zhang Y et al. Tai chi for treating osteopenia and primary osteoporosis: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Clin Interv Aging*. 2019 Jan 3;14:91–104. [PMID: 30655662]

OSTEOPOROSIS

ESSENSIAL

- Kecenderungan patah tulang belakang, pinggul, panggul, dan pergelangan tangan.
- asimtomatik sampai terjadi fraktur.
- Serum PTH, kalsium, fosfor, dan alkaline phosphatase biasanya normal.
- Kadar 25-hidroksivitamin D serum seringkali rendah sebagai kondisi komorbiditas.

Pertimbangan Umum

Osteoporosis adalah gangguan tulang yang ditandai dengan hilangnya matriks tulang (osteoid) yang mengurangi integritas tulang dan kekuatan tulang. Keadaan ini merupakan predisposisi peningkatan risiko patah tulang. Di Amerika Serikat, osteoporosis menyebabkan lebih dari 1,5 juta patah tulang setiap tahunnya. Wanita kulit putih berusia 50 tahun ke atas (yang tidak menerima penggantian estrogen) memiliki risiko 46% mengalami patah

tulang osteoporosis selama sisa hidup mereka. Fraktur vertebra adalah fraktur yang paling umum; mereka terkait dengan peningkatan mortalitas, nyeri, dan kyphosis tulang belakang, meskipun mereka biasanya didiagnosis secara kebetulan pada radiografi atau pemindaian CT. Patah tulang pinggul juga dikaitkan dengan peningkatan mortalitas, nyeri, penurunan kemandirian, dan penurunan kualitas hidup.

Frekuensi fraktur kerapuhan bervariasi menurut etnis, jenis kelamin dan usia. Risiko patah tulang pinggul seumur hidup di Amerika Serikat adalah 15,8% pada wanita kulit putih dan 6,0% pada pria kulit putih, 8,5% pada wanita Hispanik dan 3,8% pada pria Hispanik, dan 2,4% pada wanita Cina dan 1,9% pada pria Cina. Orang kulit hitam juga memiliki risiko patah tulang yang lebih rendah karena BMD yang lebih tinggi dan morfologi pinggul yang tidak mudah patah. Ada lebih sedikit variabilitas etnis untuk patah tulang belakang. Prevalensi patah tulang belakang pada wanita yang lebih tua dari 65 tahun adalah 70% untuk wanita kulit putih, 68% untuk

wanita Jepang, 55% untuk wanita Meksiko, dan 50% pada wanita kulit hitam.

Osteoporosis dapat disebabkan oleh berbagai faktor (Tabel 26-9). Penyebab paling umum termasuk penuaan, defisiensi hormon seks, alkoholisme, merokok, terapi penghambat pompa proton jangka panjang dan pemberian kortikosteroid dosis tinggi. Pria hipogonad sering mengalami osteoporosis. Terapi antiandrogen untuk kanker prostat dapat menyebabkan osteoporosis dan pria tersebut harus dipantau dengan densitometri tulang.

| Tabel 26-9. Penyebab Osteoporosis¹ | |
|--|--|
| <p>Penuaan Alkoholisme Konsumsi kola pada wanita (panggul) Etnisitas; Asia atau orang kulit putih Jenis Kelamin Perempuan Penyakit Genetik</p> <ul style="list-style-type: none"> • Defisiensi Aromatase • Penyakit Kolagen • Homosistinuria • Hipofosfatasia | <p>Obat-obatan (jangka panjang)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor aromatase • Glukokortikoid • Pioglitazone • PPI • SSRI (pada orang tua) • Inhibitor SGLT2 • Kelebihan Vitamin A dan Vitamin D <p>Merokok</p> |

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosis juvenile idiopatik dan osteoporosis pada orang dewasa • Sindrom Marfan • Osteogenesis imperfekta <p>Defisiensi Hormon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estradiol • Testosteron <p>Kelebihan Hormon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrom Cushing atau pemberian kortikosteroid • Hiperparatiroidisme • Tirotoksikosis <p>Aktivitas fisik rendah dan imobilisasi</p> <p>Keganasan terutama myeloma sel plasma</p> | <p><i>Underweight (BMI <18,5)</i></p> <p>Kondisi lainnya</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anoreksia nervosa • Penyakit Seliak • Defisiensi tembaga • DM (tidak terkontrol) • Hiponatremia (kronik) • IBD • Penyakit hepar (kronik) • Mastositosis (sistemik) • Malnutrisi kalori-protein • Arthritis reumatoid • Defisiensi vitamin C |
|---|---|

¹Lihat tabel 26-10 untuk penyebab osteomalasia

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Osteoporosis biasanya tidak disertai sampai terjadinya fraktur. Penyakit ini dapat ditandai dengan nyeri punggung dalam berbagai tingkat keparahan, atau langsung mengalami fraktur spontan, atau sebagai kolaps

vertebra. Berkurangnya tinggi badan adalah hal yang umum. Ketika osteoporosis diidentifikasi, harus dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang mengarah untuk mencari tahu penyebabnya (Tabel 26-9).

B. Temuan Laboratoris

Densitometri tulang DXA diperlukan untuk mendiagnosis osteoporosis (*T score* kurang dari -2,5). Pemeriksaan laboratorium diperlukan untuk mendeteksi penyebab sekunder dari osteoporosis atau osteomalasia yang terjadi bersamaan. Untuk pasien dengan densitometri tulang rendah, harus dilakukan evaluasi yang meliputi penanda serum seperti BUN, kreatinin, albumin, kalsium serum, fosfat, alkalin fosfatase, dan 25-hidroksivitamin D (25HD, *25-hydroxycalciferol*). PTH serum diperiksa jika dijumpai kadar kalsium serum yang abnormal. Serum alkalin fosfatase yang rendah (dibawah 40 unit/L pada dewasa) dapat mengindikasikan hipofosfatasia. Hitung darah lengkap diperiksa dan biasanya normal; untuk pasien dengan anemia, diperlukan pemeriksaan lanjutan, termasuk elektroforesis protein serum untuk *menscreening* adanya mieloma dan malabsorpsi

intestinal. Kadar 25HD serum dibawah 20 ng/mL (50 nmol/L) dianggap sebagai defisiensi vitamin D murni. Insufisiensi vitamin D ringan (kadar 25HD serum antara 20-30 ng/mL [50-75 nmol/L]) juga dapat sedikit meningkatkan resiko terjadinya fraktur panggul. Pemeriksaan untuk tirotoksikosis dan hipogonadisme juga diperlukan jika ada indikasi klinis. Jika dicurigai terdapat malabsorpsi interstinal, pemeriksaan yang tepat harus dilakukan. Penyakit celiac juga dapat ditapis dengan memeriksa penanda serum antibodi transglutaminase.

Diagnosis Banding

Osteopenia dan fraktur dapat disebabkan oleh osteomalasia dan neoplasia sumsum tulang seperti myeloma dan penyakit metastasis tulang lain. Hipofosfatasia juga menyebabkan penurunan densitas tulang. Kondisi-kondisi ini dapat terjadi bersamaan pada banyak pasien, dan tidak dapat dibedakan melalui pengukuran densitas tulang.

Pencegahan dan Tatalaksana

A. Aspek Nonfarmakologik

Sebagai tindakan pencegahan dan tatalaksana dari osteoporosis, komposisi diet seperti protein, kalori total, kalsium, dan vitamin D harus adekuat. Kortikosteroid (oral, parenteral, atau inhalasi) harus dikurangi atau dihentikan jika memungkinkan. Pemberhentian merokok juga sangat dianjurkan. Konsumsi alcohol yang berlebihan harus dihindari. Olahraga sangat direkomendasikan untuk meningkatkan densitas tulang dan kekuatan, dengan demikian dapat menurunkan resiko fraktur karena jatuh. Berjalan akan meningkatkan densitas tulang pada tulang belakang dan panggul. Olahraga dengan tahanan juga dapat meningkatkan densitas tulang belakang. Pasien harus memilih jenis olahraga yang menyenangkan untuk memfasilitasi kepatuhan dalam jangka panjang. Tindakan pencegahan jatuh yang lain meliputi pencahayaan rumah yang cukup, pemasangan pegangan pada tangga dan kamar mandi, dan latihan terapi fisik untuk pencegahan jatuh dan latihan keseimbangan. Pasien yang memiliki kelemahan dan masalah keseimbangan harus menggunakan tongkat atau alat bantu jalan; kursi roda harus memiliki sistem rem.

Pengobatan yang dapat menyebabkan ortostasis, pusing, dan kebingungan harus dihindari.

B. Aspek Farmakologik

Secara umum, tatalaksana diindikasikan untuk pasien osteoporosis yang didiagnosa dengan DXA yang memiliki riwayat fraktur, wanita dengan fraktur patologis pada pangkung dan tulang belakang, atau T score antara -2,5 dan -1,0 dengan resiko fraktur pangkung FRAX lebih dari 3% atau resiko fraktur osteoporotic mayor lebih dari 20%. Tatalaksana osteoporosis dapat menurunkan resiko terjadinya fraktur namun tidak memperbaiki tingkat mortalitas secara keseluruhan.

1. **Vitamin D dan kalsium** – Defisiensi vitamin D dan kalsium lebih menyebabkan osteomalasia dibandingkan osteoporosis, namun keadaan-keadaan ini dapat terjadi bersamaan dan tidak dapat dibedakan dengan densitometri tulang DXA; merupakan hal penting untuk memastikan cukupnya kadar intake vitamin D dan kalsium. Asupan vitamin D harian yang direkomendasikan

600-800 unit/hari sulit dicapai dengan diet (kecuali tinggi ikan) dan paparan sinar matahari, terutama selama bulan-bulan musim dingin dan untuk pasien dengan malabsorpsi intestinal atau selama rawat inap berkepanjangan atau perawatan di panti jompo. Vitamin D3 oral (*cholecalciferol*) biasa diberikan sebagai suplemen 800-2000 unit /hari atau dalam dosis yang dititrasi untuk mencapai kadar serum 25-hidroksivitamin D (25-OHD) lebih dari atau sama dengan 20 ng/mL (50 nmol/L) untuk sebagian besar populasi. Namun, kadar serum 25-OHD harus dipertahankan pada 30 ng/mL (75 nmol / L) atau lebih tinggi untuk mereka yang "berisiko", seperti wanita hamil, orang dewasa yang lebih tua, dan mereka dengan osteoporosis atau fraktur patologis. Terdapat data hasil observasi awal yang menunjukkan efek samping yang merugikan (peningkatan penyakit jantung dan semua penyebab kematian) pada kadar 25-OHD kadar serum lebih besar dari 50 ng/mL (125 nmol/L), sehingga kisaran kadar

terapeutik optimal serum 25-OHD tampaknya sekitar 30-50 ng/mL (75–125 nmol/L).

Total asupan kalsium setidaknya 1000 mg/hari direkomendasikan untuk semua orang dewasa dan 1200 mg/hari untuk wanita dan pria pascamenopause yang berusia lebih dari 70 tahun. Banyak orang tidak mengonsumsi kalsium dalam jumlah ini, tetapi banyak studi prospektif pada wanita pascamenopause yang osteopenik menunjukkan tidak adanya peningkatan BMD dengan konsumsi kalsium tinggi. Juga, sebagian besar studi kohort tidak menunjukkan hubungan antara asupan kalsium makanan dan risiko patah tulang. Penelitian lain telah melaporkan bahwa suplementasi kalsium terkait (1 g / hari atau lebih) tidak menunjukkan penurunan risiko patah tulang pinggul atau lengan dan hanya penurunan 14% untuk fraktur vertebra. Oleh karena itu, individu normal dan osteopenik tidak memerlukan suplementasi kalsium. Suplemen kalsium diperlukan untuk pasien dengan malabsorpsi usus atau diet yang tidak kekurangan kalsium termasuk produk susu, sayuran berdaun gelap, sarden, tahu, atau makanan fortifikasi.

Kalsium sitrat tidak membutuhkan asam untuk dapat diserap dan lebih disukai untuk pasien mengkonsumsi penghambat asam. Kalsium karbonat harus dikonsumsi bersama makanan untuk dapat meningkatkan penyerapan kalsium. Suplemen kalsium biasanya dikonsumsi bersamaan dengan vitamin D3, dan banyak suplemen komersial sekarang sudah mengandung kombinasi tersebut.

Beberapa laporan menunjukkan bahwa suplemen kalsium meningkatkan risiko infark miokard. Namun, *Women's Health Initiative* menemukan bahwa pemberian suplementasi vitamin D dan kalsium selama 7 tahun tidak meningkatkan penyakit kardiovaskular tetapi meningkatkan risiko nefrolitiasis sebesar 13%. Mengonsumsi suplemen kalsium dengan makanan dapat mengurangi risiko terjadinya nefrolitiasis. Meski suplemen kalsium biasanya dapat ditoleransi, beberapa pasien dapat mengalami kembung dan sembelit.

2. **Hormon seks** — Penggantian hormon seks dapat mencegah terjadinya osteoporosis pada wanita dengan hipogonad dan pria tetapi ini bukan

merupakan terapi yang efektif untuk osteoporosis. Estrogen sistemik transdermal dosis rendah dapat mencegah osteoporosis pada wanita dengan hipogonadisme (lihat Terapi Penggantian Hormon). Penggantian testosteron atau terapi estradiol transdermal dosis rendah dapat mencegah osteoporosis pada pria dengan defisiensi testosteron yang parah (lihat Hipogonadisme Pria).

3. **Bifosfonat** — Terapi bifosfonat (*alendronat*, *risedronat*, *ibandronate*, asam zoledronat, *pamidronate*) diindikasikan untuk pasien dengan fraktur vertebra patologis atau fraktur pinggul yang low impact. Bifosfonat juga dijamin aman digunakan untuk pasien dengan osteoporosis pada tulang belakang, pinggul, atau leher femur. Semua bifosfonat bekerja dengan cara yang sama, yakni menghambat resorpsi tulang yang diinduksi oleh osteoklas. Bisfosfonat kemudian meningkatkan kepadatan tulang secara signifikan dan semuanya mengurangi insidensi patah tulang belakang;

semua kecuali ibandronate telah dibuktikan juga mengurangi risiko patah tulang nonvertebralis. Bifosfonat juga efektif dalam mencegah osteoporosis yang diinduksi kortikosteroid. Untuk memastikan penyerapan usus, bifosfonat oral harus diminum di pagi hari dengan setidaknya 8 ons air, setidaknya 40 menit sebelum mengkonsumsi apapun. Pasien harus tetap tegak setelah mengonsumsi bifosfonat untuk mengurangi risiko esofagitis. Tidak ada penyesuaian dosis yang diperlukan untuk pasien dengan klirens kreatinin di atas 35 mL/menit. Ada sedikit pengalaman dalam memberikan bifosfonat pada pasien dengan penyakit ginjal yang parah; jika diberikan, dosisnya perlu dikurangi secara drastis dan kadar fosfat serum harus dipantau. Densitas tulang mengalami penurunan pada 18% pasien selama tahun pertama pengobatan dengan bifosfonat, namun 80% dari pasien-pasien ini memperoleh kembali densitas tulang dengan tetap melanjutkan terapi dengan bifosfonat. Waktu paruh bifosfonat di tulang adalah sekitar 10 tahun.

Oleh karena itu, setelah 3 tahun nilai densitometri DXA harus diperiksa kembali. Jika skor T pasien meningkat di atas -2,5 dan pasien memiliki risiko patah tulang yang relatif rendah, bifosfonat dapat dihentikan. Namun, untuk penderita dengan osteoporosis lanjutan dan risiko patah tulang yang tinggi, bifosfonat dapat dilanjutkan 2 tahun lagi. Lama pengobatan biasa dengan bifosfonat adalah 3-5 tahun karena peningkatan risiko patah tulang femoralis atipikal setelah waktu itu.

Alendronate diberikan secara oral sekali seminggu dalam tablet standar 70 mg (Fosamax) atau tablet effervescent 70 mg (Binosto). Tablet effervescent harus dilarutkan dalam 4 oz air biasa selama minimal 5 menit dan diaduk selama 10 detik sebelum minum; ini lebih mudah untuk menelan bagi beberapa pasien dan mungkin mengurangi cedera esofagus, tetapi belum ada penelitian yang membandingkannya dengan tablet standar alendronate. Risedronate (Actonel) dapat diberikan sekali setiap bulan dalam dosis tablet 150 mg. Risedronate disukai untuk wanita usia subur, karena memiliki waktu paruh yang lebih pendek dan retensi tulang yang lebih

sedikit dibandingkan bifosfonat lainnya. Kedua obat-obatan ini mengurangi risiko fraktur vertebra dan non-vertebra, tapi alendronate tampaknya lebih unggul dari risedronate dalam mencegah fraktur nonvertebra. Ibandronate sodium (Boniva) diminum sekali sebulan dengan dosis 150 mg secara oral. Ini mengurangi risiko fraktur vertebra namun tidak untuk fraktur non-vertebral; efektivitasnya belum secara langsung dibandingkan dengan bifosfonat lainnya.

Untuk pasien yang tidak dapat mengkonsumsi bifosfonat oral, tersedia sediaan bisfosfonat intravena. Bisfosfonat intravena tidak boleh diberikan kepada pasien dengan bersihan kreatinin di bawah 35 mL/menit. Pasien harus mendapatkan hidrasi intravena sebelum infus setidaknya selama 15 menit. Asam zoledronat (Reclast) adalah bifosfonat generasi ketiga dan penghambat osteoklas yang manjur. Dapat diberikan setiap 12 bulan dalam dosis 5 mg secara intravena selama setidaknya 15-30 menit. Dalam sebuah penelitian tentang wanita pascamenopause dengan osteoporosis, pemberian asam zoledronat intravena setahun sekali mengurangi insiden fraktur pinggul selama 3 tahun 41% (dari 2,5% menjadi

1,4%) dan fraktur vertebra sebesar 77% (dari 2,6% menjadi 0,5%). Pamidronate (Aredia), bifosfonat lain, dapat diberikan dalam dosis 30-60 mg dengan infus intravena lambat dalam larutan normal salin setiap 3-6 bulan.

Efek samping bifosfonat — Bisfosfonat oral dapat menyebabkan mual, nyeri dada, dan suara serak. Esofagitis erosif dapat terjadi, terutama pada pasien dengan hernia hiatal dan refluks gastroesofageal. Walaupun tidak ada peningkatan resiko dari kanker esofagus yang telah dibuktikan, FDA merekomendasikan bahwa bisfosfonat oral tidak boleh dikonsumsi oleh pasien dengan *Barrett esophagus*.

Terapi bifosfonat intravena dapat menyebabkan efek samping yang secara kolektif dikenal sebagai respons fase akut. Hal ini terjadi pada 42% pasien setelah diberi infus pertama asam zoledronat dan biasanya dimulai dalam beberapa hari pertama setelah pemberian infus. Di antara pasien yang menerima infus pertama asam zoledronat, efek samping yang muncul antara lain demam, menggigil, atau kemerahan (20%); nyeri muskuloskeletal (20%); mual, muntah, atau diare (8%); gejala nonspesifik, seperti kelelahan, dispnea, edema,

sakit kepala, atau pusing (22%) dan peradangan mata (0,6%). Asam zoledronat intravena juga dapat menyebabkan kejang yang mungkin idiosinkratik atau karena kejang hipokalsemia. Respons fase akut cenderung berkurang seiring waktu. Gejala ini bersifat sementara, berlangsung beberapa hari dan biasanya menghilang secara spontan tetapi biasanya berulang dengan dosis berikutnya. Gejala dapat diobati dengan pemberian acetaminophen atau NSAID. Loratadin dapat mengurangi nyeri muskuloskeletal. Untuk pasien yang mengalami respons fase akut yang parah dengan asam zoledronat, pamidronate intravena dapat diganti untuk perawatan selanjutnya. Respons fase akut akibat pamidronate biasanya tidak separah asam zoledronat. Selain itu, pasien yang mengalami respons fase akut yang parah dapat diberikan profilaksis kortikosteroid dan ondansetron sebelum pemberian infus bifosfonat berikutnya.

Osteonekrosis rahang adalah komplikasi langka dari terapi bifosfonat. Lesi rahang yang timbul bersifat nyeri, nekrotik, dan tidak sembuh, terutama setelah ekstraksi gigi. Ini terjadi dua kali lebih sering di mandibula dibandingkan dengan rahang atas. Risikonya meningkat

seiring bertambahnya usia, pada wanita, dan pada pasien secara bersamaan menerima kemoterapi atau terapi kortikosteroid. Sekitar 95% kasus osteonekrosis rahang telah terjadi pada terapi dosis tinggi dengan asam zoledronat intravena atau pamidronat pada pasien dengan metastasis osteolitik. Hanya sekitar 5% kasus terjadi pada pasien yang menerima bifosfonat oral atau infus bifosfonat setahun sekali. Insiden osteonekrosis diperkirakan sekitar 1: 100.000 dari pasien dirawat karena osteoporosis dengan bifosfonat oral dan 1: 100 pada pasien yang dirawat karena kanker yang diberi bifosfonat intravena. Risiko osteonekrosis rahang dengan pembedahan gigi dapat diperkirakan dengan mengukur kadar serum C-telopeptide, sebuah fragmen dari kolagen yang dilepaskan selama remodeling tulang. Bifosfonat dapat mengurangi kadar C-telopeptide. Kadar C-telopeptide serum lebih dari atau sama dengan 150 pg/mL berhubungan dengan resiko minimal terjadinya osteonekrosis, yangmana kadar C-telopeptide 100-149 pg/mL berhubungan dengan tingkat resiko menengah, dan kadar C-telopeptide dibawah 100 pg/mL berhubungan dengan tingkat resiko tinggi terjadinya osteonekrosis.

Pasien yang menerima bisfosfonat harus mendapatkan perawatan gigi dan menghindari ekstraksi gigi. Idealnya, operasi gigi elektif harus segera diselesaikan sebelum memulai terapi bisfosfonat. Jika diperlukan operasi dental, terapi bisfosfonat biasanya dihentikan 3 bulan sebelum operasi dan dilanjutkan kembali sekitar 1 bulan setelahnya ketika tulang telah sembuh.

Fraktur atipikal low impact "chalkstick" pada badan femur (femoral shaft) adalah komplikasi yang jarang dari terapi bisfosfonat. Pada lebih dari 52.000 wanita pascamenopause yang mengonsumsi bisfosfonat selama 5 tahun atau lebih, fraktur subtrochanterik terjadi sebanyak 0,22% dalam 2 tahun berikutnya; 27% dari fraktur tersebut adalah fraktur bilateral. Sekitar 70% dari pasien yang terkena pernah mengalami nyeri paha prodromal sebelum mengalami fraktur. Risiko fraktur femoralis atipikal meningkat secara khusus di antara wanita Asia dan di antara pasien yang mengonsumsi kortikosteroid dosis tinggi dan mereka yang menerima pengobatan bisfosfonat selama lebih dari 5 tahun. Teriparatide (PTH analog) dapat membantu untuk mempercepat penyembuhan patah tulang tersebut. Meskipun ini

merupakan komplikasi yang jarang terjadi, risiko keseluruhan dari fraktur pinggul berkurang pada pasien yang mengkonsumsi bifosfonat selama hingga 5 tahun.

Pada pasien yang mengkonsumsi bifosfonat, hiperkalsemia teramati pada 20% dan peningkatan kadar PTH serum di atas normal pada 10%, yangmana semua ini meniru hiperparatiroidisme primer. Hipokalsemia sering terjadi, mengakibatkan hiperparatiroidisme sekunder; pasien tersebut dapat diobati dengan suplemen garam kalsium oral (500-1000 mg/hari) dan dengan vitamin D3 oral (mulai dari 1000 unit/hari).

4. **Denosumab** — Denosumab (Prolia) adalah antibodi monoklonal yang menghambat proliferasi dan pematangan preosteoklas menjadi osteoklas dewasa. Cara kerjanya dengan mengikat ke aktivator reseptor osteoklas dari ligan faktor nuklir-kappa B (RANKL). Obat ini diindikasikan untuk pengobatan osteoporosis, fraktur patologis mayor, atau osteopenia dengan skor FRAX tinggi pada baik pria maupun wanita. Obat ini juga digunakan untuk pasien dengan risiko patah tulang

yang tinggi menerima terapi penekanan hormon seks untuk kanker payudara atau kanker prostat. Pengobatan ini mengurangi fraktur vertebra hingga 68% dan mengurangi fraktur pinggul hingga 40%. Denosumab diberikan dalam dosis 60 mg subkutan setiap 6 bulan. Tidak seperti bifosfonat, denosumab dapat diberikan pada pasien dengan penyakit ginjal berat. Obat ini telah ditoleransi dengan baik, dengan hanya 8% terjadi efek samping mirip flu. Obat ini dapat menurunkan kalsium serum dan tidak boleh diberikan pasien dengan hipokalsemia. Efek samping lainnya termasuk hiperkolesterolemia, eksim dan dermatitis, keganasan baru, dan pankreatitis. Denosumab juga dapat meningkatkan resiko infeksi yang serius, jadi ini tidak direkomendasikan untuk pasien yang mendapatkan terapi kortikosteroid dosis tinggi. *Pada wanita dalam usia subur, denosumab harus digunakan dengan perhatian lebih dan dengan kontrol kehamilan karena denosumab bersifat teratogenik dalam studi pada hewan. Dengan*

penggunaan dalam waktu lama, denosumab cenderung menyebabkan fraktur femur atipikal dan osteonekrosis rahang, ditambah lagi dengan dampak dari pemberian bisfosfonat. Seperti bisfosfonat, denosumab biasanya diberikan selama 3-5 tahun.

Dibandingkan dengan bisfosfonat oral, denosumab lebih superior dalam meningkatkan densitas tulang belakang, leher femur, dan mengurangi resiko fraktur setelah terapi selama 2 tahun. Dibandingkan dengan asam zolendronat intravena, denosumab lebih baik dalam meningkatkan densitas pada fraktur femur total dan leher femur, namun dua obat ini memiliki efikasi yang sama dalam meningkatkan BMD tulang belakang.

5. **Analog PTH** — Teriparatide (Forteo) dan abaloparatide (Tymlos) masing-masing adalah analog dari PTH dan PTHrP. Analog ini adalah agen anabolik yang dapat merangsang produksi matriks tulang kolagen baru, terutama di tulang trabekuler vertebra yang mengalami mineralisasi. Pasien yang mendapat pengobatan dengan

teriparatide atau abaloparatide harus memiliki asupan vitamin D dan kalsium yang cukup. Jika diberikan secara berurutan dengan agen antiresorptif, urutan yang lebih disukai adalah memberikan terapi analog PTH/PTHrP diikuti dengan bifosfonat atau denosumab.

Dosis teriparatide adalah 20 mg atau 40 mg setiap hari, dan dosis abaloparatide adalah 80 mg setiap hari; keduanya diberikan secara subkutan setiap hari hingga 2 tahun. Obat ini secara dramatis meningkatkan kepadatan tulang di sebagian besar tulang kecuali di distal. Obat-obat ini juga dapat digunakan untuk mempercepat penyembuhan fraktur femoralis atipikal *chalkstick* terkait dengan terapi bifosfonat. Dosis yang dianjurkan seharusnya tidak berlebihan, karena kedua obat ini dapat menyebabkan osteosarcoma pada tikus saat diberikan jangka panjang dalam dosis yang sangat tinggi. Karena potensi risiko osteosarcoma, pasien dikecualikan dalam menerima teriparatide atau abaloparatide jika mereka memiliki peningkatan risiko osteosarcoma karena hal-hal berikut: penyakit Paget tulang, peningkatan serum alkalin fosfatase yang tidak dapat dijelaskan, sebelum menjalani

terapi radiasi tulang, epifisis yang terbuka, atau riwayat osteosarkoma atau kondrosarkoma. Efek samping mungkin termasuk reaksi di tempat suntikan, hipotensi ortostatik, artralgia, kram otot, depresi, atau pneumonia. Hiperkalsemia bisa terjadi dan bermanifestasi sebagai mual, sembelit, astenia, atau kelemahan otot. Obat ini disetujui hanya untuk pengobatan selama 2 tahun. *Teriparatide dan abaloparatide tidak boleh digunakan pada pasien dengan hiperkalsemia. Obat-obat ini juga digunakan dengan perhatian lebih pada pasien yang mengonsumsi kortikosteroid dan diuretik tiazid bersamaan dengan suplemen kalsium oral karena dapat menyebabkan hiperkalsemia.*

Pemantauan selama 2 tahun pada penggunaan teriparatide atau abaloparatide, bifosfonat harus dipertimbangkan untuk mempertahankan peningkatan kepadatan tulang. Kalau tidak, untuk osteoporosis yang sangat parah, obat ini dapat diberikan bersama denosumab yang mana pengobatan gabungan selama 2 tahun lebih efektif daripada yang lain terapi tunggal, tetapi efek samping kelelahan, nyeri sendi, dan mual sangat merugikan sering terjadi.

6. **Modulator reseptor estrogen selektif (SERM)**

— SERM dapat mencegah osteoporosis tetapi bukan merupakan terapi yang efektif untuk osteoporosis yang sudah lanjut. Raloxifene 60 mg/hari secara oral dapat diminum oleh wanita pascamenopause untuk mencegah osteoporosis. Kepadatan tulang meningkat sekitar 1% dalam 2 tahun pada wanita pascamenopause dibandingkan 2% peningkatan dengan penggantian estrogen. Ini mengurangi risiko patah tulang belakang sekitar 40% tetapi tidak tampaknya mengurangi risiko patah tulang nonvertebralis. Terapi ini tidak memiliki efek langsung pada pembentukan plak koroner. Tidak seperti estrogen, raloxifene tidak mengurangi muka memerah (red flushes); faktanya malah sering kali memperparah hal tersebut. Terapi ini tidak meredakan kekeringan vagina. Namun tidak seperti estrogen, raloxifene tidak menyebabkan hiperplasia endometrium, perdarahan uterus, atau kanker, juga tidak menyebabkan nyeri payudara. Risiko kanker

payudara berkurang 76% pada wanita yang mengonsumsi raloxifene selama 3 tahun. Karena terapi ini merupakan teratogen potensial, maka terapi ini dikontraindikasikan secara relatif pada wanita yang mampu hamil. Raloxifene menunjukkan dapat meningkatkan risiko tromboemboli dan tidak boleh digunakan oleh wanita yang memiliki riwayat penyakit tersebut. Kram kaki juga bisa terjadi. Tamoxifen biasanya diberikan untuk wanita selama hingga 5 tahun setelah reseksi kanker payudara jenis estrogen reseptor-positif. Bazedoxifene tersedia sebagai kombinasi dosis tetap estrogen terkonjugasi dengan SERM (bazedoxifene) (0,45 mg / 20 mg [Duavee]). Terapi ini disetujui FDA untuk pencegahan osteoporosis pada wanita pascamenopause dengan rahim yang utuh. Namun, tidak seperti raloxifene, obat ini belum terbukti mengurangi risiko kanker payudara. Wanita yang mengonsumsi obat kombinasi ini mengalami peningkatan risiko kejadian tromboemboli dalam jangka panjang.

7. **Kalsitonin** — Salmon-kalsitonin nasal digunakan terutama karena efek analgesiknya untuk nyeri fraktur kompresi vertebra osteoporotik akut. Obat ini tidak efektif untuk nyeri kronis. Efek analgesiknya dapat terlihat dalam 2-4 minggu. Jika tampaknya efektif untuk analgesia, dilanjutkan hingga 3 bulan. Satu semprotan hidung kalsitonin-salmon (Miacalcin) berisi 2200 unit/mL dalam 2 mL botol dosis terukur. Dosis biasa adalah satu isapan (0,09 mL, 200 internasional unit) sekali sehari, pada lubang hidung bergantian. Gejala hidung seperti rinitis dan epistaksis sering terjadi; Efek samping jarang lainnya termasuk gejala seperti flu, alergi, artralgia, sakit punggung, sakit kepala, dan hipokalsemia. Salmon-kalsitonin tersedia dalam bentuk injeksi yang dapat digunakan jika formulasi hidung tidak dapat ditoleransi karena reaksi lokal; dapat digunakan hingga 3 bulan untuk nyeri fraktur vertebra dalam dosis 100 internasional unit secara subkutan atau

intramuskular setiap 1-2 hari. Kalsitonin-salmon tidak lagi digunakan dalam jangka panjang sebagai terapi anti-osteoporosis, karena terapi lain yang tersedia jauh lebih efektif. Selain itu, meskipun terapi kalsitonin jangka panjang mengurangi risiko kanker payudara, tampaknya terapi ini malah meningkatkan risiko keganasan secara keseluruhan sekitar 1,1%, terutama kanker hati.

8. **Romsozumab** - Romsozumab adalah antibodi monoklonal injeksi yang menghambat sklerostin, meningkatkan pembentukan tulang baru, dan menurunkan resorpsi tulang. Dosisnya adalah 210 mg subkutan perbulan selama 12 bulan. Terapi ini diberikan untuk kasus osteoporosis pascamenopause yang sangat berat tanpa risiko koroner, karena obat ini dapat sedikit meningkatkan mortalitas kardiovaskuler.

Prognosis

Osteoporosis secara ideal harus dapat dicegah, karena penyakit ini hanya dapat membaik secara parsial. Pengukuran-pengukuran yang disebutkan diatas secara efektif dapat digunakan untuk mencegah dan mentatalaksana osteoporosis dan menurunkan resiko fraktur.

- Barrioneuvo P et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 1;104(5):1623–30. [PMID: 30907957]
- Compston JE et al. Osteoporosis. *Lancet.* 2019 Jan 26;393(10169):364–76. [PMID: 30696576]
- Cummings SR et al. Association between drug treatments for patients with osteoporosis and overall mortality rates: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2019;179(11):1491–1500. [PMID: 31424486]
- Eastell R et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 1;104(5):1595–622. [PMID: 30907953]
- Levin VA et al. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era. *Osteoporos Int.* 2018 May;29(5):1049–55. [PMID: 29520604]
- Lyu H et al. Comparison of denosumab vs. bisphosphonates in osteoporosis patients: a meta-

analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 1;104(5):1753–65. [PMID: 30535289]

RAKITIS DAN OSTEOMALASIA

ESSENSIAL

- Densitas tulang yang rendah akibat defek pada proses mineralisasi
- Disebabkan oleh kekurangan kalsium, fosfor, atau alkali fosfatase.
- Rakitis: defek mineralisasi tulang pada masa kanak-kanak atau remaja sebelum terjadinya fusi epifisis.
- Osteomalacia: defek mineralisasi tulang pada orang dewasa dengan epifisis yang telah menyatu.
- Kelemahan otot proksimal yang menyakitkan (terutama gelang panggul); nyeri tulang.
- Serum rendah 25-hidroksi-vitamin D (25-OHD), hipokalsemia, hipokalsiuria, hipofosfatemia, hiperparatiroidisme sekunder.
- Gambaran radiologis klasik mungkin dijumpai.

Pertimbangan Umum

Defek mineralisasi pada tulang yang sedang bertumbuh pada masa kanak-kanak menyebabkan deformitas tulang permanen (rakitis). Defek mineralisasi tulang pada dewasa dikenal dengan istilah osteomalasia. Ini disebabkan oleh berbagai kondisi yang menyebabkan

tidak adekuatnya proses mineralisasi kalsium dan fosfat di osteoid tulang.

Etiologi (Tabel 26-10)

Tabel 26-10. Penyebab Osteomalasia¹

| |
|--|
| Kelainan pada vitamin |
| Paparan sinar matahari yang tidak adekuat |
| Ginjal: Penyakit ginjal kronis, sindrom nefrotik, transplantasi ginjal |
| Penyakit hepar |
| Defisiensi vitamin D nutrisi |
| Malabsorpsi: penuaan, konsumsi dedak gandum berlebih, operasi bariatric, defisiensi enzim pankreas, orlistat |
| Rakitis dependen vitamin D tipe I dan II |
| Fenitoin, karbamazepin, valproat, barbiturat jangka panjang |
| Defisiensi diet kalsium |
| Defisiensi fosfat |
| Terapi Adefovir |
| Sindrom Fanconi, asidosis tubular renal, alkoholisme |
| Malabsorpsi intestinal |
| Defisiensi diet fosfat |
| Terapi antasida pengikat fosfat |
| Kehilangan dari ginjal |
| Tumoral hypophosphatemic osteomalacia |
| Rakitis hipofosfatemik X-linked |
| Kelainan lain, seperti paraproteinemia, penyakit penyimpanan glikogen, neurofibromatosis, penyakit Wilson |

| |
|-------------------------------------|
| Inhibitor mineralisasi |
| Aluminium |
| Bisfosfonat |
| Kelainan pada matriks tulang |
| Osteomalasia aksial |
| Hipofosfatasia |
| Fibrogenesis imperfekta |

¹Lihat Tabel 26-9 untuk penyebab osteoporosis

A. Defisiensi vitamin D dan Resistensi

Defisiensi vitamin D adalah penyebab utama dari osteomalasia; insidensinya meningkat di seluruh dunia sebagai akibat dari berkurangnya paparan sinar matahari yang disebabkan dari urbanisasi dengan penggunaan kendaraan pribadi dan transportasi publik, tinggal di garis lintang atas, musim dingin, institusionalisasi, dan penggunaan tabir surya. Sekitar 36% dewasa di Amerika Serikat mengalami kekurangan vitamin D.

Faktor resiko lain untuk defisiensi vitamin D adalah: wanita hamil, menyusui eksklusif, usia diatas 65 tahun, obesitas, kulit hitam, malnutrisi, dan malabsorpsi intestinal. Orlistat dapat menyebabkan malabsorpsi lemak dan vitamin D. Kolestiramin mengikat asam empedu yang berguna untuk absorpsi vitamin D. Pasien dengan sindrom

nefrotik parah akan kehilangan vitamin D yang terikat protein dalam jumlah besar di urin.

Antikonvulsan (fenitoin, karbamazepin, valproat, fenobarbital) menghambat produksi hepatic dari 25-OHD dan kadang dapat menyebabkan osteomalasia. Fenitoin dapat menghambat mineralisasi tulang secara langsung.

Rakitis tipe I dependen vitamin D disebabkan karena kelainan autosomal resesif yang langka dengan defek pada enzim ginjal 1-alfa-hidroksilase yang menyebabkan defek pada sintesis 1,25(OH)2D.

Rakitis tipe II dependen vitamin D (rakitis resiten 1,25[OH]2D hereditier) disebabkan oleh defek genetik pada reseptor 1,25(OH)2D.

B. Defisiensi Diet Kalsium

Konsumsi kalsium harian total harus minimal 1000 mg setiap harinya. Pasien yang kekurangan asupan kalsium dapat mengalami rakhitis (masa kanak-kanak) atau osteomalacia (dewasa) meskipun kekurangan vitamin D. Defisiensi nutrisi kalsium dapat terjadi pada pasien malnutrisi berat. Beberapa derajat kekurangan kalsium sering terjadi pada orang dewasa lanjut, karena

penyerapan kalsium usus menurun seiring bertambahnya usia. Konsumsi dedak gandum yang berlebihan juga dapat menyebabkan malabsorpsi kalsium.

C. Defisiensi Fosfat

Osteomalacia muncul pada pasien dengan hipofosfatemia karena kekurangan fosfat yang cukup untuk mineralisasi osteoid tulang. Biasanya pasien seperti itu mengalami nyeri muskuloskeletal, kelemahan otot, dan rentan terhadap patah tulang.

1. **Gangguan genetik** — *Fibroblast growth factor-23* (FGF23) adalah faktor fosfaturik (fosfatonin) yang disekresikan oleh osteoblas tulang sebagai respons terhadap peningkatan kadar fosfat serum. Keluarga dengan rakhitis akibat hipofosfatemik autosomal dominan memiliki mutasi *gain-of-function* dalam gen pengkode FGF23, yang membuatnya tahan terhadap pembelahan proteolitik. Pada rakhitis hipofosfatemik terkait-X, terdapat mutasi pada gen pengkode PHEX endopeptidase yang gagal membelah FGF23. Bentuk resesif autosom dari rakhitis hipofosfatemik

disebabkan oleh mutasi pada DMP1, sebuah faktor transkripsi yang mengatur produksi FGF23 di tulang. Ketiga kondisi tersebut menyebabkan kadar FGF23 serum yang tinggi hipofosfatemia dan penipisan mineral tulang.

2. **Osteomalasia yang diinduksi tumor** — Berbagai jenis tumor mesenkimal (87% jinak) mengeluarkan FGF23 dan menyebabkan hipofosfatemia karena kehilangan banyak fosfat dari ginjal. Tumor semacam itu biasanya merupakan tumor mesenkim fosfatirik (70%); Tumor lain termasuk hemangiopericytomas, osteosarkoma, dan giant cell tumor. Kondisi tersebut ditandai dengan hipofosfatemia yang berlebihan fosfaturia, konsentrasi 2D serum 1,25 (OH) yang berkurang atau normal, dan osteomalasia. Tingkat serum FGF23 meningkat. Tumor semacam ini seringkali berukuran kecil dan sulit ditemukan, serta sering ditemukan di sinus atau ekstremitas.
3. **Penyebab lain hipofosfatemia** — Osteomalasia akibat hipofosfatemia dapat disebabkan oleh malabsorpsi intestinal yang parah, alkoholisme, gizi buruk, dan pemberian nutrisi parenteral

berkepanjangan. Terapi tenofovir (tenofovir disoproxil fumarate lebih banyak daripada tenofovir alafamide) dapat menyebabkan pemborosan fosfat ginjal dan hipofosfatemia. Hipofosfatemia berat dapat terjadi dengan pemberian makan kembali (refeeding) setelah keadaan kelaparan (malnutrisi). Hipofosfatemia juga bisa disebabkan pada pemberian kelasi fosfat di usus menggunakan antasida aluminium hidroksida, kalsium asetat (Phos-Lo), atau sevelamer hidroklorida (Renagel). Kehilangan fosfat melalui ginjal yang berlebihan juga teramati pada asidosis tubulus proksimal ginjal dan sindrom Fanconi.

D. Toksisitas Aluminium

Mineralisasi tulang dapat dihambat oleh aluminium. Osteomalasia dapat terjadi pada pasien yang menerima hemodialisis ginjal jangka panjang dengan dialisis menggunakan air keran atau dari penggunaan antasida yang mengandung aluminium yang digunakan untuk mengurangi kadar fosfat.

E. Hipofosfatasia

Hipofosfatasia tidak sama dengan hipofosfatemia. Hipofosfatasia mengacu pada defisiensi alkali fosfatase tulang yang parah. Keadaan ini merupakan penyebab genetik yang langka untuk osteomalasia yang sering salah didiagnosis sebagai osteoporosis.

F. Fibrogenesis Imperfecta

Kondisi langka ini secara sporadis ditemukan pada pasien paruh baya, yang datang dengan keluhan nyeri tulang yang progresif dan fraktur patologis. Tulang terlihat memiliki "jala" yang padat yang dapat terlihat pada pemeriksaan radiografi. Kadar fosfatase alkali serum meningkat. Beberapa pasien memiliki gamopati monoklonal, yang menunjukkan kemungkinan adanya sel plasma abnormal yang menyebabkan gangguan fungsi osteoblas dan kerusakan kolagen. Pemulihan dilaporkan terjadi setelah pemberian melphalan berulang, kortikosteroid, dan analog vitamin D selama lebih dari 3 tahun.

Temuan Klinis

Manifestasi klinis osteomalasia tergantung pada penyebabnya, tingkat keparahan, dan umur pada saat onset.

Neonatus dan anak kecil dengan hipokalsemia mungkin dapat mengalami spasme dan kejang. Anak-anak yang lebih tua dan remaja dapat mengalami nyeri tulang dan kelemahan otot dan dapat mengalami deformitas kerangka rakhitis klasik, seperti pertumbuhan longitudinal yang tertunda, kelainan bentuk pada epifisis yang menyebabkan pergelangan tangan dan kaki yang menebal, dan kaki yang melengkung (*bowing*) serta lutut (*knock-knees*) pada remaja. Kifoskoliosis atau lordosis lumbal sering ditemukan. Penebalan di sendi kostokondral dapat menyebabkan pelebaran dada dan deformitas yang dikenal sebagai "rosario rakitis".

Pada orang dewasa, osteomalasia awalnya asimtomatik. Kemudian diikuti dengan keluhan yang tidak spesifik seperti kelelahan, berkurangnya daya tahan tubuh dan kekuatan otot, dan rasa sakit di tulang terutama pada tulang rusuk bahu, punggung bawah, dan paha. Fraktur patologis dapat terjadi dengan sedikit atau bahkan tanpa trauma.

Hipokalsemia menyebabkan penurunan kualitas hidup, kelelahan, menjadi mudah marah, depresi, kecemasan, gangguan kognitif, letargi, dan parestesia di daerah yang melingkar, tangan, dan kaki. Manifestasi yang lebih parah termasuk kelemahan otot atau kram, spasme karpopedal, kejang, tetani, spasme laring, dan stridor. Hipofosfatemia bisa menyebabkan kelemahan otot mayor yang parah, berkurangnya tahanan, disfagia, diplopia, kardiomiopati, dan kelemahan otot pernapasan. Pasien juga mungkin mengalami gangguan kognisi.

Tes Diagnostik

Densitometri tulang DXA (DXA BMD) digunakan untuk menentukan ada tidaknya densitas tulang yang rendah yang dapat disebabkan oleh osteoporosis, osteomalasia, atau keduanya. Pemeriksaan DXA BMD harus dilakukan pada pasien dengan resiko tinggi osteoporosis dan juga pada wanita diatas usia 65 tahun. Dilakukan pemeriksaan kadar serum kalsium, albumin, fosfat, alkalin fosfatase, PTH, dan 25-OHD. Defisiensi vitamin D didefinisikan sebagai kadar serum 25-OHD kurang dari 20 ng/mL (50 nmol/L). Insufisiensi vitamin D didefinisikan sebagai

kadar serum 25-OHD antara 20 ng/mL dan 30 ng / mL (50-75 nmol / L). Pasien dengan osteomalasia parah secara klinis biasanya memiliki defisiensi vitamin D yang parah (kadar serum 25-OHD di bawah 12 ng/mL [25 nmol/L]). Kadar 1,25(OH)₂D₃ mungkin dapat ditemukan rendah ketika kadar 25(OH)D₂ normal. Pada suatu seri pemeriksaan osteomalasia yang dibuktikan melalui biopsi, kadar alkalin fosfatase meningkat pada 94% pasien; kadar kalsium atau fosfat ditemukan rendah pada 47% pasien; 25(OH)D₃ rendah pada 29% pasien; dan kalsium urin rendah pada 18% pasien. Pseudofraktur ditemukan pada 18% pasien. Radiografi menunjukkan tanda-tanda diagnostik. Densitometri tulang membantu mendokumentasikan derajat osteopenia.

Tes genetik dapat mengkonfirmasi diagnosis rakitis hipofosfatemik autosomal dominan (FGF23), rakitis hipofosfatemik terkait-X (PHEX), dan rakitis hipofosfatemik autosomal resesif (DMP1).

Pasien dengan osteomalasia yang diinduksi tumor dengan hipofosfatemia membutuhkan studi yang terlokalisasi. Pemindaian seluruh tubuh dengan analog somatostatin 68Ga-DOTATOC PET / CT adalah teknik

pencitraan yang disukai untuk kondisi ini karena dapat mendeteksi sekitar 90% tumor dalam seri kecil.

Pasien dengan hipofosfatasia memiliki kadar alkali fosfatase serum yang rendah (di bawah 40 unit/L pada orang dewasa dan di bawah 20 unit/L pada kasus yang parah). Namun, segera setelah fraktur, serum alkali fosfatase mengalami peningkatan dan mungkin dapat mengaburkan diagnosis. Untuk memastikan diagnosis hipofosfatasia pada pasien dengan serum alkali fosfatase rendah, diperiksa kadar phosphoethanolamine pada urin 24 jam, suatu substrat untuk alkaline phosphatase jaringan non-spesifik yang ekskresinya selalu meningkat pada pasien dengan hipofosfatasia. Diagnosis selanjutnya dikonfirmasi dengan melakukan pemeriksaan genetik untuk mutasi pada gen ALPL.

Diagnosis Banding

Osteomalasia sering terjadi bersamaan dengan osteoporosis. Kontribusi relatif dari dua penyakit ini, dengan kepadatan tulang yang berkurang mungkin tidak terlihat sampai pengobatan, karena peningkatan dramatis dalam kepadatan tulang sering terlihat dengan terapi

osteomalasia. Defisiensi fosfat harus dibedakan dari hipofosfatemia yang terlihat pada hiperparatiroidisme.

Pencegahan dan Tatalaksana

Manusia secara alami mendapat sekitar 90% vitamin D dari sinar matahari. Untuk memperoleh vitamin D dari sinar matahari yang cukup, wajah, lengan, tangan, atau punggung harus terkena sinar matahari paparan tanpa tabir surya selama 15 menit setidaknya dua kali seminggu. Individu yang kekurangan paparan sinar matahari (misalnya, wanita berkerudung, pasien terbatas, atau penduduk di garis lintang atas selama musim dingin), harus diberikan profilaksis vitamin D₃, 1000 unit internasional setiap hari. Pasien yang menerima terapi fenitoin jangka panjang juga harus mendapatkan suplementasi vitamin D₃. Sumber makanan alami utama vitamin D adalah ikan, terutama salmon, mackerel, minyak hati ikan cod, dan sarden atau tuna kalengan dalam minyak. Kebanyakan susu sapi komersial diperkaya dengan vitamin D sebanyak sekitar 400 unit internasional (10 mcg) per liter; Namun, yogurt dan keju

cottage mungkin mengandung sedikit atau tidak ada vitamin D3.

Banyak suplemen vitamin mengandung vitamin D2 yang berasal dari tumbuhan memiliki availabilitas biologis yang beragam. Suplemen multivitamin/mineral yang dijual bebas mengandung kadar vitamin D yang bervariasi, dan toksisitas vitamin D ditemukan pada dua multivitamin berbeda yang dijual di Amerika Serikat. Karena itu merupakan sangat bijaksana untuk merekomendasikan agar pasien mengambil suplemen vitamin D3 khusus dari produsen pabrik yang dipercaya.

Kekurangan vitamin D yang parah dapat diobati dengan ergocalciferol (D2), 50.000 IU secara oral sekali seminggu selama 8 minggu. Beberapa pasien membutuhkan suplementasi D2 jangka panjang hingga 50.000 IU setiap minggu. Bahaya terapi D2 dosis tinggi adalah beberapa pasien mungkin salah menganggapnya harus dikonsumsi secara harian. Alternatifnya adalah memberikan pasien yang kekurangan vitamin D dengan kolekalsiferol D3 harian dengan dosis minimal 2000 IU setiap hari. Dosis harian vitamin D3 maksimum yang dianjurkan adalah 4000 IU/hari untuk anak-anak dan

10.000 IU/hari untuk orang dewasa, dengan dosis harian yang tinggi kadang diperlukan untuk pasien dengan obesitas, malabsorpsi intestinal, dan setelah operasi *bypass* lambung. Beberapa penderita dengan malabsorpsi parah mungkin memerlukan dosis oral 25.000–100.000 IU vitamin D₃ setiap hari. Pasien dengan steatorrhea mungkin merespon dengan lebih baik pada 25 (OH) D₃ (kalsifediol) oral 50–100 mcg/hari. Kadar serum 25-OHD harus dipantau, dan dosis vitamin D harus disesuaikan untuk mempertahankan kadar serum 25-OHD di atas 30 ng/mL. *The Endocrine Society* merekomendasikan kisaran target serum 25-OHD 40–60 ng/mL. Kadar serum 25-OHD di atas kisaran ini tidak memberikan manfaat tambahan dan sebenarnya dapat menyebabkan berkurangnya kekuatan tulang.

Penambahan suplemen kalsium ke vitamin D mungkin tidak diperlukan sebagai pencegahan osteomalasia pada sebagian besar pasien dengan gizi baik. Namun, pasien dengan malabsorpsi atau gizi buruk harus menerima suplementasi kalsium: kalsium sitrat (mis., Citracal), dengan 0,4-0,6 g unsur kalsium per hari, atau kalsium karbonat (misalnya, OsCal, Tums), dengan 1–1,5

g unsur kalsium per hari. Suplemen kalsium paling baik diberikan bersama dengan makanan. Pada rakhitis hipofosfatemik atau osteomalasia, dilakukan koreksi terhadap defisiensi nutrisi, menghentikan penggunaan antasida yang mengandung aluminium, dan pasien dengan asidosis tubulus renal diberikan terapi bikarbonat. Pada pasien dengan hipofostemia onset dewasa yang sporadik, hiperfosfaturia, dan serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ rendah, dilakukan pencarian ada tidaknya tumor, sehingga memerlukan pemindaian MRI seluruh tubuh.

Bagi pasien dengan hipofosfatemia terkait-X atau idiopatik dan hiperfosfaturia, suplemen fosfat oral harus diberikan dalam jangka panjang. Kalsitriol, 0,25-0,5 mcg/hari, diberikan juga untuk memperbaiki penyerapan kalsium yang terganggu yang disebabkan oleh pemberian fosfat oral. Fosfat oral menyebabkan diare pada dosis yang lebih tinggi, dan banyak pasien tidak mencapai kadar fosfat serum normal. Jika perlu, hormon pertumbuhan manusia rekombinan (rhGH) dapat ditambahkan ke rejimen di atas untuk mengurangi fosfaturia. Rakitis hipofosfatemia autosom dominan telah

dilaporkan sembuh dengan pemberian suplementasi zat besi dosis tinggi.

Pasien dengan hipofosfatasia dapat diobati dengan asfotase alfa (Strensiq), yang diberikan secara subkutan dengan dosis 2 mg/kg tiga kali seminggu; efek samping termasuk reaksi di tempat suntikan, kalsifikasi lipodistrofi ektopik, dan reaksi hipersensitivitas. Pasien yang dirawat dengan teriparatide menunjukkan perbaikan nyeri tulang dan penyembuhan pada fraktur. Namun, pemberian bifosfonat dikontraindikasikan pada kondisi ini.

Bouillon R et al. Vitamin D insufficiency: definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Oct;32(5):669–84. [PMID: 30449548]

Burt LA et al. Effect of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019 Aug 27;322(8):736–45. Erratum in: *JAMA.* 2019 Nov 19;322(19):1925. [PMID: 31454046]

Choida V et al. Update on the management of hypophosphatasia. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019 Aug;11:1759720X19863997. [PMID: 31413732]

Dardonville Q et al. Drug-induced osteoporosis/osteomalacia: analysis in the French and Spanish pharmacovigilance databases. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019 Dec;75(12):1705–11. [PMID: 31468068]

Jha S et al. When low bone mineral density and fractures is not osteoporosis. Curr Osteoporos Rep. 2019 Oct;17(5):324–42. [PMID: 31468499]

PENYAKIT PAGET (Osteitis Deformans)

ESSENSIAL

- Seringkali asimtomatik.
- Nyeri tulang mungkin merupakan gejala pertama.
- Kifosis, bowed tibia, kepala besar, ketulian, dan sering mengalami patah tulang.
- Kadar kalsium serum dan fosfat normal; peningkatan alkali fosfatase dan hidroksiprolin urin.
- Tulang padat dan membesar pada radiografi.

Pertimbangan Umum

Penyakit Paget tulang bermanifestasi sebagai lesi tulang tunggal (monostotik) atau lebih (poliostotik) yang memiliki laju perombakan tulang yang tinggi dan pembentukan osteoid yang tidak teratur. Tulang yang terlibat pertama kali menunjukkan peningkatan aktivitas osteoklas, menyebabkan timbulnya lesi litik pada tulang yang mungkin berkembang sekitar 1 cm/tahun. Peningkatan aktivitas osteoblas kemudian meningkatkan

laju pembentukan tulang yang tidak teratur. Tulang yang terlibat mengalami vaskularisasi, lemah, dan defek. Akhirnya, akan ada fase kelelahan yang ditandai dengan aktivitas sel tulang yang sangat berkurang dan kemungkinan tulang abnormal membesar disertai kelainan bentuk tulang.

Prevalensi penyakit Paget telah menurun sekitar 36% padaselama 20 tahun terakhir, namun itu penyakit ini merupakan penyakit tulang kedua yang paling umum ditemukan setelah osteoporosis. Penyakit ini paling umum di Inggris Raya dan di wilayah migrasi Eropa, dan jarang ditemukan di Afrika, India, Asia, dan Skandinavia. Di Amerika Serikat, penyakit Paget biasanya didiagnosis pada pasien di atas usia 40 tahun dan mempengaruhi sekitar 1% orang kulit putih di atas usia 55 tahun, dengan prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia. Sekitar 20% kasus bersifat simptomatik, tetapi sebagian besar kasus ditemukan secara kebetulan ketika pencitraan radiologi atau karena peningkatan serum alkali fosfatase yang ditemukan secara kebetulan.

Penyakit Paget tulang diduga disebabkan oleh infeksi virus pada individu yang rentan secara genetik,

tetapi penyebab pastinya tidak diketahui. Sekitar 20% kasus bersifat familial dan diturunkan sebagai autosomal dominan dengan pola penurunan yang tidak lengkap. Mutasi gen SQSTM1 telah ditemukan pada sekitar 35% pasien dengan penyakit Paget familial dan pada 7% pasien dengan penyakit Paget sporadis.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Penyakit Paget seringkali ringan dan tanpa gejala. Hanya 27% dari individu yang terkena memiliki gejala pada saat diagnosis. Penyakit Paget melibatkan banyak tulang (poliostotik) pada 72% pasien dan hanya satu tulang (monostotik) di 28%. Penyakit ini paling sering ditemukan menyerang pelvis, vertebrae, femur, humerus, dan tengkorak. Tulang yang terpengaruh biasanya secara bersamaan, dan penyakit ini cenderung tidak melibatkan tulang tambahan dalam perjalanannya. Nyeri yang muncul, sering digambarkan sebagai nyeri yang dalam dan seringkali memburuk di malam hari, merupakan gejala pertama yang biasa ditemukan. Nyeri ini mungkin terjadi pada tulang yang terlibat atau sendi yang

berdekatan, dapat disertai dengan artritis degeneratif. Penyakit Paget biasanya pertama kali menyerang tulang panjang di bagian proksimal dan kemudian berkembang menuju ke distal, dengan nyeri tulang di bagian depan lesi osteolitik yang diperburuk karena menyangga berat badan. Permukaan sendi (seperti lutut) bisa terkena dan menyebabkan rematik rasa sakit. Tulang bisa menjadi lunak, menyebabkan membengkoknya tibia, kifosis, dan fraktur "*chalkstick*" yang sering karena sedikit trauma. Jika tengkorak terlibat, pasien mungkin melaporkan keluhan sakit kepala dan peningkatan ukuran topi; ditemukannya pembuluh darah kepala yang melebar, ditemukan pada setengah jumlah pasien, yang dikenal sebagai "tanda vena kulit kepala". Keterlibatan tulang temporal petrosa sering merusak koklea dan menyebabkan kehilangan pendengaran (sensorineural campuran dan konduktif) dan kadang-kadang tinitus atau vertigo. Peningkatan vaskularisasi di atas tulang yang terlibat menyebabkan peningkatan suhu dan dapat menyebabkan *vascular "steal" syndrome*.

B. Temuan Laboratoris

Alkali fosfatase serum sering meningkat tajam. Namun, sekitar 40% pasien dengan penyakit Paget tulang memiliki kadar serum alkali fosfatase normal, terutama pasien dengan keterlibatan monostotik. Kadar serum alkali fosfatase spesifik tulang biasanya tinggi dan berguna untuk penderita dengan serum alkali fosfatase yang normal dan untuk membedakan sumber alkali fosfatase yang meningkat yang berasal dari tulang (bukan hati). Namun alkali fosfatase tulang kurang berguna untuk memantau efektivitas terapi. Pengukuran untuk perombakan tulang lainnya yang bermanfaat adalah serum N-terminal propeptide dari kolagen tipe 1 (NTx) dan serum beta C-terminal propeptide dari kolagen tipe 1 (betaCTx). Namun, penanda perombakan tulang tersebut dapat berlebihan atau kurang terhadap respon pengobatan. Kalsium serum dapat meningkat, terutama jika pasien dalam keadaan bed-rest. Pengukuran kadar 25-OH vitamin D serum harus diperoleh untuk mengeksklusikan adanya defisiensi vitamin D, yang juga dapat muncul bersamaan dengan peningkatan kadar alkali fosfatase serum dan nyeri tulang.

C. Pencitraan

Pada radiografi, lesi awal biasanya osteolitik, dengan radiolusen fokal ("*osteoporosis circumscripta*") pada tengkorak atau lesi litik berbentuk api yang berkembang di tulang panjang. Pada tulang belakang, lesi penyakit Paget mungkin menunjukkan tampilan seperti "semanggi" atau "jantung" yang membantu membedakannya dari metastasis tulang. Lesi tulang selanjutnya dapat menjadi sklerotik dan memiliki penampilan campuran litik dan sklerotik. Tulang yang terkena akhirnya menjadi menebal dan berubah bentuk. Pemindaian tulang pirofosfat Technetium-99m membantu dalam menggambarkan aktivitas lesi tulang dan menemukan lesi tambahan di lokasi lain.

Diagnosis Banding

Jenis displasia tulang sklerosis familial langka tertentu memiliki kesamaan fenotipik homolog dengan penyakit Paget tulang. Diagnosis banding lainnya termasuk myelofibrosis, osteosklerosis intrameduler, penyakit Erdheim-Chester, histiositosis sel Langerhans, dan *sickle cell disease*. Penyakit Paget harus dibedakan dari lesi

tulang primer seperti sarkoma osteogenik, mieloma sel plasma, dan displasia fibrosa dan dari lesi tulang sekunder seperti sistis fibrosis osteitis dan karsinoma metastasis ke tulang. Fibrogenesis imperfecta ossium adalah kelainan simetris langka yang dapat terjadi yang cirinya menyerupai penyakit Paget; kadar serum alkalin fosfatase juga tinggi. Kondisi ini mungkin terkait dengan paraproteinemias.

Komplikasi

Jika terjadi imobilisasi, hiperkalsemia dan batu ginjal dapat terjadi. Dengan penyakit poliostotik yang parah, peningkatan vaskularisasi dapat menyebabkan gagal jantung dengan curah jantung tinggi. Arthritis sering muncul pada persendian yang berdekatan dengan tulang yang terlibat.

Keterlibatan tengkorak yang luas dapat menyebabkan kelumpuhan saraf kranial akibat penekanan pada foramina tempat keluarnya saraf. Keterlibatan tengkorak juga dapat menyebabkan vascular steal syndrome yang mengakibatkan keadaan somnolen atau gangguan neurologis iskemik; saraf optik mungkin dapat

terkena mengakibatkan hilangnya penglihatan. Keterlibatan rahang dapat menyebabkan gigi tumbuh ke intraoral dan menjadi tidak sejajar. Runtuhnya tulang belakang dapat menyebabkan kompresi sumsum tulang belakang atau saraf tulang belakang, mengakibatkan radikulopati atau kelumpuhan. Keterlibatan tulang belakang juga dapat menyebabkan vascular steal syndrome dengan kelumpuhan. Pembedahan untuk fraktur panjang seringkali dipersulit dengan kehilangan darah yang berlebihan dari lesi litik vaskular ini.

Sarkoma atau giant cell tumour dapat muncul pada lesi yang lama, namun hal ini jarang terjadi (kurang dari 1% kasus). Perubahan sarkomatosa ini ditandai dengan peningkatan nyeri tulang, peningkatan serum alkali fosfatase secara tiba-tiba, dan ditemukannya lesi litik baru.

Tatalaksana

Pasien tanpa gejala mungkin hanya memerlukan pengawasan klinis dan tidak memerlukan pengobatan. Namun, pengobatan dengan bifosfonat harus dipertimbangkan untuk pasien asimtomatik yang memiliki keterlibatan signifikan pada tengkorak, tulang

panjang, atau vertebra. Pasien harus dipantau dengan hati-hati sebelum, selama, dan setelah pengobatan dengan pemeriksaan klinis dan pengukuran alkali fosfatase serum serial.

Asam zoledronat merupakan pilihan pengobatan. Obat ini diberikan secara intravena sebagai dosis tunggal 5 mg, dan dapat menormalkan kadar alkali fosfatase serum pada 89% pasien dalam 6 bulan dan pada 98% pasien dalam 2 tahun.

Asam zoledronat harus diberikan sebelum artroplasti total pada sendi yang terkena penyakit Paget untuk mengurangi risiko perdarahan intraoperatif dan pada pelonggaran prosthesis pasca operasi. Asam zoledronat juga harus diberikan sebelum osteotomi pada ekstremitas bawah yang membengkok parah yang disebabkan oleh penyakit Paget. Untuk pasien dengan paraplegia karena keterlibatan tulang belakang, asam zoledronat intravena harus diberikan setelah dikonsultasikan pada spesialis bedah saraf.

Pasien sering mengalami peningkatan nyeri paradoks di lokasi penyakit segera setelah memulai terapi bifosfonat; ini adalah “efek dosis pertama” dan nyeri

biasanya mereda seiring dengan pengobatan lebih lanjut. Setelah pemberian asam zoledronat intravena, pasien sering mengalami demam, kelelahan, mialgia, nyeri tulang, dan masalah mata. Efek samping yang serius jarang terjadi, tetapi termasuk kejang, uveitis, dan penyakit ginjal akut. Asma dapat terjadi pada pasien yang sensitif terhadap aspirin. Hipokalsemia sering terjadi dan bisa parah, terutama jika bifosfonat intravena diberikan bersama dengan loop diuretik. Oleh karena itu, dianjurkan untuk memberikan suplemen kalsium dan vitamin D, terutama selama 2 minggu pertama setelah pengobatan. Setiap kekurangan vitamin D harus diperbaiki sebelum meresepkan bifosfonat.

Regimen bifosfonat oral lebih inferior daripada asam zoledronat intravena untuk terapi penyakit Paget. Namun, jika diberikan, untuk mencegah komplikasi esofagus, bifosfonat oral harus diminum dengan 8 oz air, dan pasien harus tetap tegak sesudahnya. Bifosfonat oral relatif dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat esofagitis, striktur esofagus, disfagia, hernia hiatal, atau akalasia. Pasien yang tidak dapat mentolerir bifosfonat dapat diobati dengan kalsitonin.

Prognosis

Prognosis penyakit ini adalah bonam, tetapi kekambuhan dapat terjadi setelah pengobatan awal yang berhasil dengan bifosfonat. Pada 6,5 tahun setelah terapi awal, tingkat kekambuhan adalah 12,5% setelah pengobatan dengan asam zoledronat dan 62% setelah pengobatan dengan risedronat. Oleh karena itu, pasien harus dipantau dalam jangka panjang, mengukur serum alkali fosfatase setidaknya dilakukan setiap tahun. Secara umum, prognosis lebih buruk pada saat awal penyakit. Fraktur biasanya sembuh dengan baik. Pada bentuk yang parah, deformitas yang nyata, nyeri yang tak tertahankan, dan gagal jantung dengan curah jantung tinggi dapat terjadi jika tidak diobati dengan bifosfonat. Osteosarcoma yang muncul pada lokasi penyakit Paget memiliki tingkat harapan hidup 2 tahun hanya sebesar 25%.

Corral-Gudino L et al. Bisphosphonates for Paget's disease of bone in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 1;12:CD004956. [PMID: 29192423]
Cundy T. Paget's disease of bone. *Metabolism.* 2018 Mar;80:5–14. [PMID: 28780255]

Kravets I. Paget's disease of bone: diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2018 Nov;131(11):1298–303. [PMID: 29752905]

Ralston SH et al. Diagnosis and management of Paget's disease of bone in adults: a clinical guideline. *J Bone Miner Res.* 2019 Apr;34(4):579–604. [PMID: 30803025]

PENYAKIT-PENYAKIT PADA KORTEKS ADRENAL

INSUFUSIENSI ADRENAL PRIMER (PENYAKIT ADDISON)

ESSENSIAL

- Defisiensi kortisol dan mineralokortikoid akibat kerusakan pada korteks adrenal.
- Lemah, muntah, diare; sakit abdomen, artralgia; amenore.
- Peningkatan pigmentasi kulit, terutama pada area lipatan, area tekanan, dan puting susu.
- Hipotensi hipovolemik, jantung kecil.
- Hiponatremia; hiperkalemia (mungkin tidak ada dengan muntah dan diare); hipoglikemia; eosinofilia.
- Peningkatan level ACTH plasma; cosyntropin tidak mampu menstimulasi kortisol serum hingga 20 mcg / dL (550 nmol / L) atau lebih.

-
- Krisis adrenal akut: manifestasi di atas menjadi kritis, dengan demam, syok, kebingungan, koma, kematian.
-

Pertimbangan Umum

Insufisiensi adrenal primer (penyakit Addison) disebabkan oleh disfungsi atau ketidakadaan korteks adrenal. Keadaan ini berbeda dari insufisiensi adrenal sekunder yang disebabkan oleh defisiensi sekresi ACTH.

Penyakit Addison adalah kelainan yang tidak umum ditemukan dengan prevalensi sekitar 90-140 kasus per juta dan kejadian tahunan sekitar 5-6 kasus per 1 juta di Amerika Serikat. Penyakit Addison mengacu pada defisiensi kortisol kronis yang disebabkan oleh insufisiensi adrenokortikal; Kadar ACTH plasma dan alpha-MSH meningkat, menyebabkan pigmentasi yang berkisar dari tidak berpigmen hingga sangat berpigmen. Pasien dengan kerusakan korteks adrenal atau dengan defisiensi 21-hidroksilase klasik juga mengalami defisiensi mineralokortikoid, biasanya dengan hiponatremia, depleksi volume, dan hiperkalemia. Sebaliknya, defisiensi mineralokortikoid tidak ditemukan

pada pasien dengan defisiensi kortikosteroid familial, sindrom Allgrove, atau insufisiensi adrenal sekunder.

Krisis adrenal akut (Krisis Addison) adalah keadaan darurat yang disebabkan oleh kurangnya kortisol. Krisis dapat terjadi selama pengobatan insufisiensi adrenal kronis, atau mungkin merupakan manifestasi dari insufisiensi adrenal. Krisis adrenal akut lebih sering terlihat pada insufisiensi adrenal primer daripada pada insufisiensi adrenal sekunder. Biasanya dicetuskan oleh salah satu dari keadaan berikut: (1) Stres berat (mis., infeksi, trauma, pembedahan, hipertiroidisme, atau puasa berkepanjangan), atau stres ringan (vaksinasi) pada pasien dengan insufisiensi adrenal laten atau diobati; (2) Hipertiroidisme atau peresepan hormon tiroid untuk pasien dengan insufisiensi adrenal yang tidak diobati; (3) Ketidakpatuhan terhadap penggantian glukokortikoid atau penghentian tiba-tiba hormon adrenokortikal pada pasien dengan insufisiensi adrenal primer atau sekunder kronis; (4) Adrenalektomi bilateral atau pengangkatan tumor adrenal yang berfungsi menekan kelenjar adrenal lainnya; (5) Kerusakan mendadak dari kelenjar pituitari (nekrosis hipofisis) atau kerusakan pada kedua adrenal

(oleh trauma, perdarahan, terapi antikoagulan, trombosis, infeksi atau, jarang, karsinoma metastatik); (6) Pemberian etomidat intravena (digunakan untuk induksi atau prosedur intubasi cepat).

Etiologi

Autoimun adalah penyebab paling umum dari penyakit Addison di negara industri, terhitung sekitar 90% dari kasus spontan; fungsi adrenal menurun selama beberapa tahun seiring dengan progresifitasnya menuju keadaan insufisiensi. Lebih dari setengah kasus penyakit Addison autoimun terjadi sebagai bagian dari sindrom polendokrin autoimun (autoimmune polyendocrine syndrome [APS-I]), juga dikenal sebagai sindrom APECED. APS-I disebabkan oleh kerusakan pada imunitas yang dimediasi sel T yang diturunkan secara autosomal resesif. APS-I biasanya muncul pada anak usia dini dengan kandidiasis mukokutan, diikuti oleh hipoparatiroidisme dan distrofi pada gigi dan kuku; Penyakit Addison biasanya muncul pada usia 15 tahun. Manifestasi gejala secara parsial atau muncul di akhir sering terjadi. Berbagai spektrum penyakit terkait dapat terlihat pada saat dewasa, termasuk

hipogonadisme, hipotiroidisme, anemia pernisirosa, alopesia, vitiligo, hepatitis, malabsorpsi, dan sindrom Sjögren.

Penyakit infiltratif adrenal bilateral dapat menyebabkan insufisiensi adrenal primer. Neoplasma penyebab termasuk limfoma, kanker payudara, dan kanker paru-paru. Infeksi penyebab termasuk tuberkulosis, coccidiomycosis, histoplasmosis, sitomegalovirus, kriptokokus, dan gumma sifilis.

Infeksi pada kelenjar adrenal, terutama dengan sitomegalovirus, ditemukan pada hasil otopsi dari hampir separuh pasien dengan HIV yang tidak diobati. Namun, persentase yang jauh lebih rendah memiliki penyakit Addison klinis. Diagnosis insufisiensi adrenal pada pasien HIV seringkali menimbulkan masalah. Sindrom resistensi kortisol telah ditemukan pada pasien dengan HIV, dan revisi untuk kisaran normal hasil tes cosyntropin untuk pasien ini telah diadvokasikan (puncak kortisol normal di atas 22 mcg/dL). Juga, hiperkalemia terisolasi umumnya terjadi pada pasien HIV, terutama selama terapi dengan pentamidin; hal ini biasanya disebabkan oleh

hipoaldosteronisme terisolasi dan sebagai respon terhadap terapi mineralokortikoid (fludrokortison) saja.

Perdarahan adrenal bilateral dapat terjadi pada sepsis, trombositopenia terkait heparin, antikoagulan, atau sindrom antibodi antifosfolipid. Ini dapat terjadi sehubungan dengan operasi besar atau trauma, muncul sekitar 1 minggu kemudian diikuti dengan nyeri, demam, dan syok. Ini juga dapat terjadi secara spontan dan timbul bersamaan dengan nyeri pinggang. Meningococemia mungkin berhubungan dengan purpura dan insufisiensi adrenal sekunder akibat infark adrenal (sindrom Waterhouse-Friderichsen).

Adrenoleukodistrofi adalah kelainan peroksisomal terkait-X yang menyebabkan akumulasi asam lemak rantai panjang di korteks adrenal, testis, otak, dan sumsum tulang belakang. Insufisiensi adrenal akhirnya terjadi pada 80% pasien yang terkena dan merupakan sepertiga dari kasus penyakit Addison pada anak pria. Ini paling sering muncul pada masa kanak-kanak atau remaja tetapi dapat bermanifestasi pada semua usia.

Insufisiensi adrenal kongenital terjadi pada beberapa kondisi. Defisiensi kortikosteroid familial

adalah penyakit resesif autosom yang disebabkan oleh mutasi pada reseptor ACTH adrenal (reseptor melanokortin 2, MC2R). Hal ini ditandai dengan defisiensi kortisol terisolasi dan resistensi ACTH dan dapat muncul sebagai hipoglikemia pada neonatus, infeksi yang sering, dan bertambahnya pigmentasi kulit. Sindrom Triple A (Allgrove) disebabkan oleh mutasi pada gen AAAS yang mengkode protein yang dikenal sebagai ALADIN (alakrima, akalasia, insufisiensi adrenal, gangguan neurologis). Defisiensi kortisol biasanya muncul pada masa bayi tetapi mungkin tidak terjadi sampai dekade ketiga kehidupan.

Hiperplasia adrenal kongenital disebabkan oleh berbagai kelainan genetik pada enzim yang bertanggung jawab untuk sintesis steroid. Karena sintesis kortisol yang rusak, pasien memiliki tingkat insufisiensi adrenal yang bervariasi dan peningkatan kadar ACTH yang menyebabkan hiperplasia korteks adrenal. Kelainan enzim yang paling umum adalah P450c21 (defisiensi 21-hidroksilase). Pasien dengan kerusakan P450c21 yang parah (hiperplasia adrenal kongenital klasik) menunjukkan defisiensi mineralokortikoid (pemborosan

garam) selain defisiensi kortisol dan androgen yang berlebihan. Hipertensi umumnya berkembang pada pasien dewasa yang lebih tua. Adrenal testis dapat ditemukan pada 44% pria dengan kondisi tersebut. Wanita dengan defek enzim yang lebih ringan memiliki kadar kortisol yang memadai, tetapi dapat timbul hirsutisme pada masa remaja atau dewasa dan dikatakan memiliki hiperplasia adrenal kongenital “onset lambat”. Hipoplasia adrenal kongenital menyebabkan insufisiensi adrenal karena tidak adanya korteks adrenal; pasien mungkin juga mengalami hipogonadisme hipogonadotropik, miopati, dan gangguan pendengaran pada frekuensi tinggi.

Obat-obatan yang menyebabkan insufisiensi adrenal primer antara lain mitotan, abiraterone asetat, dan penghambat tirosin kinase lenvatinib dan vandetanib. Penyebab langka insufisiensi adrenal antara lain termasuk limfoma, karsinoma metastatik, skleroderma, amiloidosis, dan hemokromatosis.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Timbulnya gejala dapat terjadi secara tiba-tiba tetapi biasanya berkembang secara bertahap selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun. Diagnosis sering terlambat, karena banyak gejala awal yang tidak spesifik. Lebih dari 90% pasien mengeluhkan kelelahan, stamina berkurang, kelemahan, anoreksia, dan penurunan berat badan. Lebih dari 80% pasien yang terkena datang dengan gejala hipotensi ortostatik (diperburuk oleh dehidrasi yang disebabkan oleh mual atau muntah), pusing saat berdiri, keinginan untuk mengkonsumsi garam, dan hiperpigmentasi kulit dan gusi. Nyeri abdomen, mual, dan muntah akhirnya berkembang pada kebanyakan pasien; diare dapat terjadi, memperburuk dehidrasi dan hipotensi. Demam dan hiperplasia jaringan limfoid juga dapat terjadi. Pasien sering mengalami nyeri yang signifikan: artralgia, mialgia, nyeri dada, nyeri abdomen, nyeri punggung, nyeri kaki, atau sakit kepala. Gejala kejiwaan termasuk kecemasan, lekas marah dan depresi; pada saat diagnosis, lebih dari 40% pasien telah diberi tahu bahwa gejala mereka bersifat psikologis. Edema serebral dapat menyebabkan sakit kepala, muntah, gangguan berjalan, dan disfungsi intelektual yang dapat berkembang menjadi

koma. Hipoglikemia dapat terjadi dan memperburuk kelemahan pasien dan fungsi mental.

Hiperpigmentasi pada kulit dan gusi akhirnya terjadi pada sebagian besar pasien dengan penyakit Addison dan disebabkan oleh peningkatan sekresi alfa-MSH (hormon perangsang melanosit) di hipofisis. Hiperpigmentasi kulit yang ditemukan bervariasi (misalnya, dari tidak ada hingga peningkatan bintik-bintik hingga penggelapan yang menyebar yang menyerupai warna coklat karena berjemur atau penampilan perunggu). Area yang terpapar sinar matahari paling terkena, tetapi area yang tidak terpapar juga menjadi gelap. Hiperpigmentasi seringkali menonjol terutama pada buku-buku jari, siku, lutut, leher posterior, lipatan palmar, mukosa gingiva, dan batas bibir merah terang. Lapisan kuku dapat membentuk pita berpigmen longitudinal. Puting dan areola cenderung menjadi gelap. Kulit juga menggelap di area bertekanan, seperti garis ikat pinggang atau bra dan bokong. Lipatan kulit dan bekas luka baru juga bisa menjadi berpigmen. Sebaliknya, bercak vitiligo autoimun dapat ditemukan pada sekitar

10% pasien. Pada wanita dapat ditemukan rambut ketiak dan kemaluan yang sedikit.

Pada kehamilan, insufisiensi adrenal yang tidak terdiagnosis jarang terjadi, karena kondisi ini cenderung menyebabkan anovulasi dan penurunan kesuburan. Pada trimester pertama, gejala seperti kelelahan, mual, muntah, sakit abdomen, dan ortostasis biasanya dikaitkan dengan kehamilan, sehingga menunda diagnosis. Lebih buruk lagi, peningkatan pigmentasi kulit akibat insufisiensi adrenal dapat disalahartikan sebagai chloasma (melasma). Insufisiensi adrenal yang tidak terdiagnosis dapat menyebabkan retardasi pertumbuhan intrauterin dan kematian janin. Wanita hamil dengan insufisiensi adrenal yang tidak terdiagnosis dapat mengalami syok akibat krisis adrenal, terutama selama trimester pertama, karena penyakit yang muncul bersamaan, persalinan, atau pascapartum.

Pasien dengan diabetes tipe 1 yang sudah ada sebelumnya lebih sering mengalami hipoglikemia, sehingga dosis insulin mereka harus dikurangi.

Krisis adrenal akut merupakan kegawatdaruratan. Pasien yang terkena memiliki gejala insufisiensi adrenal

kronis yang lebih parah dan mengalami kemunduran akut pada kesehatan mereka, biasanya dengan gejala gastrointestinal akut dan demam yang dapat menyerupai keadaan emergensi abdomen. Pasien juga sering mengalami sakit punggung, artralgia, dan kelelahan yang sangat parah. Pasien mungkin mengalami delirium atau koma, terkadang diperburuk oleh hipoglikemia. Krisis adrenal ditandai dengan pusing dan hipotensi ortostatik (tekanan darah sistolik di bawah 100 mmHg atau 20 mmHg lebih rendah dari baseline). Kardiomiopati reversibel dan gagal jantung juga dapat terjadi, menyebabkan hipotensi yang dapat berlanjut menjadi syok yang mengancam serta tidak respons terhadap pemberian cairan intravena dan vasopresor.

Pada umumnya, ditemukan anemia ringan, neutropenia sedang, limfositosis, dan eosinofilia (jumlah eosinofil total lebih dari 300/mcL). Pada pasien dengan insufisiensi adrenal kronis, natrium serum biasanya rendah (88%) dan kalium biasanya meningkat (64%). Namun pada pasien yang mengalami muntah atau diare mungkin tidak menjadi hiperkalemik. Hipoglikemia pada puasa sering terjadi. Hiperkalsemia mungkin ada.

Kortisol plasma kurang dari 3 mcg/dL (83 nmol/L) pada jam 8 pagi merupakan kriteria diagnostik untuk penyakit ini, terutama jika disertai dengan peningkatan simultan kadar ACTH plasma lebih dari 200 pg/mL (44 pmol/L). Diagnosis dipastikan dengan tes stimulasi cosyntropin yang dilakukan dengan: (1) ACTH1-24 sintesis (cosyntropin), 0,25 mg, diberikan secara intramuskular. (2) Kortisol serum diperiksa dalam 45 menit setelah pemberian cosyntropin. Biasanya, kortisol serum meningkat menjadi setidaknya 20 mcg/dL (550 pmol/L), sedangkan pada pasien dengan insufisiensi adrenal kadar kortisol serum yang ditemukan kurang dari 20 mcg/dL (550 pmol/L). Untuk pasien yang menerima pengobatan kortikosteroid, hidrokortison tidak boleh diberikan setidaknya 8 jam sebelum tes. Kortikosteroid lain (misalnya, prednison, deksametason) tidak mengganggu pemeriksaan khusus untuk kortisol. Cosyntropin biasanya dapat ditoleransi dengan baik, tetapi efek samping yang jarang (kurang dari 5%) antara lain reaksi hipersensitivitas dengan mual, sakit kepala, pusing, dispnea, palpitasi, pembilasan, edema, dan reaksi tempat suntikan lokal. Cosyntropin dapat diberikan

selama kehamilan; namun, tes ini menjadi mungkin kurang sensitif, karena respons ACTH adrenal meningkat selama kehamilan.

Kadar DHEA serum kurang dari 1000 n/ mL (350 nmol/L) pada 100% pasien dengan insufisiensi adrenal tetapi juga pada sekitar 15% populasi, jadi tes ini sangat sensitif tetapi tidak spesifik.

Satu atau lebih antibodi anti-adrenal serum ditemukan pada sekitar 50% kasus penyakit Addison akibat autoimun. Serum diuji untuk mendeteksi empat antibodi anti-adrenal yang berbeda dengan kepekaan berikut: antibodi sitoplasma (26%), antibodi 21-hidroksilase (21%), antibodi 17-hidroksilase (21%), dan antibodi pembelahan rantai samping (16%). Antibodi terhadap tiroid (45%) dan jaringan lain mungkin juga ada.

Hiperplasia adrenal kongenital dengan *wasting* garam akibat defisiensi 21-hidroksilase biasanya didiagnosis saat lahir pada wanita karena alat kelamin ambigu. Pria dan pasien dengan defek enzim yang lebih ringan mungkin bermanifestasi kemudian. Diagnosis insufisiensi adrenal dibuat seperti di atas. Diagnosis

spesifik membutuhkan bukti adanya peningkatan kadar serum progesteron 17-OH.

Peningkatan aktivitas renin plasma (PRA) menunjukkan adanya penurunan volume intravaskular dan kebutuhan pemberian fludrokortison. Kadar epinefrin serum rendah pada pasien dengan insufisiensi adrenal, karena pasien ini tidak memiliki konsentrasi kortisol lokal yang tinggi yang diperlukan untuk menginduksi enzim PNMT di medula adrenal untuk melakukan sintesis epinefrin dari norepinefrin.

Pria muda dengan penyakit Addison idiopatik diskriming untuk adrenoleukodistrofi terkait-X dengan mengukur kadar asam lemak rantai panjang plasma; pasien yang terkena penyakit ini akan memiliki hasil kadar yang tinggi.

Pada krisis adrenal akut, kultur darah, dahak, atau urin mungkin positif jika infeksi bakteri adalah penyebab pemicunya.

Pencitraan

Jika insufisiensi adrenal tidak pasti disebabkan oleh autoimun, pemeriksaan CT scan kelenjar adrenal harus

dilakukan. Pada penyakit Addison autoimun, kelenjar adrenal akan tampak kecil dan tidak mengalami kalsifikasi. Kelenjar adrenal membesar pada 85% kasus yang berhubungan dengan metastasis atau penyakit granulomatosa. Kalsifikasi adrenal terjadi ada sekitar 50% kasus penyakit Addison tuberkulosa namun juga ditemukan bersamaan dengan perdarahan, infeksi jamur, fenokromositoma, dan melanoma.

Diagnosis Banding

Pasien dengan defisiensi ACTH memiliki produksi mineralokortikoid normal dan tidak berkembang menjadi hiperkalemia. Pada pasien dengan insufisiensi adrenal sekunder (lihat Hipopituitarisme) ditemukan kekurangan ACTH dan memiliki pigmentasi kulit normal hingga menurun yang disebut sebagai "kulit pualam." Hal ini kontras dengan peningkatan pigmentasi kulit pada pasien penyakit Addison. Hemokromatosis juga dapat menyebabkan hiperpigmentasi kulit menjadi perunggu, tetapi hemokromatosis sebenarnya bisa menjadi penyebab penyakit Addison. Insufisiensi adrenal akut harus

dibedakan dari penyebab syok lainnya (misalnya septis, hemoragik, kardiogenik).

Gejala konstitusional dapat disalahartikan sebagai kanker, anoreksia nervosa, atau stres emosional. Insufisiensi adrenal akut harus dibedakan dari abdomen akut yang yang mana neutrofilia menjadi poin penting, sedangkan pada insufisiensi adrenal terdapat limfositosis dan eosinofilia. Manifestasi neurologis pada sindrom Allgrove dan adrenoleukodistrofi (terutama pada wanita) dapat menyerupai multipel sklerosis. Hiperkalemia dapat disebabkan oleh hipoaldosteronisme hiponatremik dari asidosis tubulus ginjal tipe IV. Hiperkalemia juga terlihat menyertai perdarahan gastrointestinal, rhabdomyolisis, paralisis hiperkalemi, dan beberapa obat (misalnya, inhibitor angiotensin-converting enzyme [ACE], spironolakton, dan drospirenone).

Hiponatremia terlihat pada banyak kondisi lain (misalnya, hipotiroidisme, penggunaan diuretik, gagal jantung, sirosis, muntah, diare, penyakit parah, atau pembedahan besar) (Gambar 21-1). Hampir 40% pasien yang sakit kritis memiliki kadar kortisol serum yang rendah karena kadar albumin serum yang rendah; kadar

kortisol serum total pasien mungkin rendah tetapi kadar serum kortisol bebasnya normal.

Komplikasi

Komplikasi apa pun dari penyakit yang mendasari (misalnya, tuberkulosis) lebih mungkin terjadi pada insufisiensi adrenal, dan infeksi yang menyertai dapat memicu krisis adrenal akut. Penyakit autoimun terkait sering terjadi (lihat di atas).

Tatalaksana

A. Penilaian Umum

Pasien dengan insufisiensi adrenal (dan anggota keluarga) harus diberi edukasi secara menyeluruh tentang insufisiensi adrenal. Pasien disarankan untuk memakai gelang peringatan medis atau kalung bertuliskan, "Adrenal insufisiensi — membutuhkan hidrokortison". Pasien perlu diberikan jadwal peningkatan dosis untuk peningkatan kortikosteroid untuk tatalaksana jika terkena penyakit lain, kecelakaan, atau sebelum prosedur bedah kecil dan untuk peningkatan fludrokortison pada saat cuaca panas atau olahraga berat yang lama. Kortikosteroid

dan fludrokortison harus diresepkan dalam jumlah banyak dan dapat diulang untuk menghindari pasien kehabisan obat. Dianjurkan juga untuk meresepkan obat antiemetik rutin seperti ondansetron ODT tablet 8 mg untuk diminum setiap 8 jam untuk mengatasi mual. Hidrokortison parenteral (Solu-Cortef) 100 mg juga diresepkan untuk diinjeksikan sendiri oleh pasien jika muntah. Pasien harus menerima instruksi sebelumnya untuk mencari pertolongan medis di fasilitas darurat segera jika terjadi muntah atau gejala yang parah. Semua infeksi harus segera diobati dengan cepat dan agresif, dengan memberikan peningkatan dosis hidrokortison secara tepat.

B. Terapi Spesifik

Terapi penggantian harus mencakup kortikosteroid dengan fungsi mineralokortikoid untuk insufisiensi adrenal primer. Pada kasus ringan, kortikosteroid saja mungkin cukup.

1. Terapi penggantian kortikosteroid — Terapi pemeliharaan untuk kebanyakan pasien dengan penyakit Addison dilakukan dengan menggunakan 15-30 mg

hidrokortison per oral setiap hari dalam dua atau tiga dosis terbagi (misalnya, 10 mg pada pukul 7 pagi, 10 mg pada pukul 1 siang, dan 5 mg pada pukul 7 malam). Beberapa pasien merespon lebih baik terhadap prednison atau metilprednisolon dalam dosis sekitar 3-6 mg sehari dalam dosis terbagi. Penyesuaian dosis dilakukan sesuai dengan respon klinis. Dosis kortikosteroid harus dijaga pada tingkat terendah di mana pasien merasa sehat secara klinis.

Pasien dengan defisiensi ACTH parsial (kortisol serum pagi hari di atas 8 mg/dL [220 mmol/L]) memerlukan penggantian hidrokortison dalam dosis yang lebih rendah sekitar 5 mg secara oral dua kali sehari atau bahkan 10 mg setiap pagi. Beberapa pasien merasa lebih baik dengan penggantian prednison (2-7,5 mg/hari per oral) atau metilprednisolon (2-6 mg/hari per oral), diberikan dalam dosis terbagi. Fludrokortison tidak diperlukan. Kortikosteroid tambahan harus diberikan pada keadaan stres, (misalnya, infeksi, trauma, atau prosedur pembedahan). Untuk penyakit ringan atau stres bedah ringan-sedang, dosis kortikosteroid digandakan atau tiga kali lipat. Untuk penyakit parah, trauma, atau

stres bedah mayor, hidrokortison 100 mg diberikan secara intravena, diikuti dengan 200 mg setiap hari, diberikan sebagai infus intravena terus menerus atau bolus 50 mg yang diberikan setiap 6 jam secara intravena atau intramuskuler dan kemudian dikurangi menjadi dosis biasa sampai stres mereda.

Pasien dengan insufisiensi adrenal sekunder akibat pengobatan dengan kortikosteroid memerlukan dosis kortikosteroid harian yang biasa selama operasi minor dan penyakit ringan; hidrokortison tambahan diperlukan untuk operasi mayor atau penyakit yang berat.

Plenadren MR (tablet pelepasan termodifikasi 5 atau 20 mg) adalah sediaan hidrokortison oral dengan lepasan ganda sekali sehari yang dapat diberikan di pagi hari (kisaran dosis biasa adalah 20-30 mg setiap hari). Studi pendahuluan menunjukkan bahwa plenadren dapat meningkatkan kualitas hidup pada beberapa pasien dengan insufisiensi adrenal. Obat ini tidak tersedia di Amerika Serikat tetapi tersedia di Kanada dan di tempat lain.

Untuk menentukan dosis penggantian kortikosteroid yang optimal, pasien perlu dipantau secara

hati-hati untuk tanda klinis pemberian penggantian yang berlebihan atau kurang. Dosis kortikosteroid yang tepat biasanya menghasilkan perbaikan klinis. Hitung jenis sel darah putih (WBC) dapat berguna, karena neutrofilia dan limfopenia relatif dapat menunjukkan penggantian kortikosteroid yang berlebihan, dan sebaliknya. Kadar ACTH serum sangat bervariasi dan sebaiknya tidak digunakan untuk menentukan dosis. Peningkatan dosis kortikosteroid diperlukan pada keadaan infeksi, trauma, pembedahan, prosedur diagnostik stres, atau bentuk stres lainnya. Penggunaan rifampisin dapat meningkatkan bersihan hidrokortison sehingga diperlukan peningkatan dosis hidrokortison hingga 50%. Selama trimester ketiga kehamilan, dibutuhkan kortikosteroid lebih tinggi, sehingga dosis kortikosteroid biasa ditingkatkan hingga 50%. Untuk stres berat akibat penyakit besar, pembedahan, atau persalinan, dosis hidrokortison untuk stres maksimal diberikan 50-100 mg secara intravena atau intramuskular, diikuti oleh 50 mg setiap 6 jam. Dosis rendah, oral atau parenteral, digunakan untuk keadaan stres yang tidak terlalu parah. Untuk imunisasi yang diberikan dengan ajuvan, seperti varicella zoster

(Shingrix), dapat muncul peradangan lokal sehingga dosis hidrokortison perlu ditingkatkan, direkomendasikan selama 4-5 hari setelah imunisasi. Dosisnya diturunkan kembali ke normal saat stres mereda. Penurunan dosis kortikosteroid diperlukan ketika obat diresepkan untuk menghambat metabolisme kortikosteroid dengan memblokir kerja isoenzim CYP3A, terutama antijamur ketokonazol atau itrakonazol, nefazodon antidepresan, penghambat protease anti-HIV, dan cobicistat.

2. Terapi penggantian mineralokortikoid —

Fludrokortison asetat memiliki efek retensi natrium yang kuat. Dosisnya adalah 0,05-0,3 mg per oral setiap hari atau dua hari sekali. Jika ada hipotensi postural, hiponatremia, atau hiperkalemia, dosis ditingkatkan. Demikian pula, pada pasien dengan kelelahan, adanya peningkatan PRA menunjukkan perlunya dosis pengganti fludrokortison yang lebih tinggi. Jika terjadi edema, hipokalemia, atau hipertensi, maka dosis diturunkan. Selama pengobatan dengan hidrokortison dengan dosis maksimum yang sesuai untuk stres, penggantian fludrokortison tidak diperlukan. Beberapa pasien tidak

dapat mentolerir fludrokortison dan harus mengganti tablet NaCl untuk menggantikan kehilangan natrium dari renal.

DHEA diberikan kepada beberapa pasien wanita dengan insufisiensi adrenal. Dalam uji klinis tersamar ganda, pasien wanita yang mengonsumsi DHEA 50 mg secara oral setiap pagi mengalami peningkatan kesejahteraan, peningkatan massa otot, dan penurunan laju kehilangan tulang di leher femur. Terapi penggantian DHEA tidak mengurangi gejala kelelahan, masalah kognitif, atau disfungsi seksual; namun, efek plasebo mungkin signifikan untuk hal-hal tersebut. Wanita yang lebih tua yang menerima DHEA harus dipantau untuk efek androgenik. Karena sediaan DHEA yang dijual bebas memiliki potensi yang bervariasi, cara terbaik adalah meminta farmasi memformulasikannya dengan pharmaceutical-grade micronized DHEA.

- 4. Pengobatan krisis adrenal akut** - Jika diduga adanya krisis adrenal akut tetapi diagnosis insufisiensi adrenal belum ditegakkan, darah diambil untuk dilakukan pemeriksaan laboratorium darurat rutin dan kultur

darah, serta kadar kortisol serum dan ACTH. Tanpa menunggu hasil laboratorium, pengobatan harus segera dimulai dengan menggunakan hidrokortison fosfat atau hidrokortison natrium suksinat 100–300 mg secara intravena bersama dengan larutan salin. Setelah itu, hidrokortison dilanjutkan sebagai infus intravena 50-100 mg setiap 6 jam untuk hari pertama. Dosis dapat dikurangi sesuai gambaran klinis dan hasil uji laboratorium.

Karena infeksi bakteri sering memicu krisis adrenal akut, antibiotik spektrum luas harus diberikan secara empiris sambil menunggu hasil kultur awal (Tabel 30-5). Pasien juga harus dirawat untuk kelainan elektrolit, hipoglikemia, dan dehidrasi, sesuai indikasi.

Ketika pasien sudah bisa makan melalui mulut, hidrokortison dapat diberikan secara oral dalam dosis 10-20 mg setiap 6 jam, dan dosis tersebut diturunkan ke tingkat pemeliharaan sesuai kebutuhan. Kebanyakan pasien membutuhkan hidrokortison dua kali sehari (10-20 mg di pagi hari; 5-10 mg di malam hari). Terapi penggantian mineralokortikoid tidak diperlukan jika diberikan hidrokortison dalam jumlah besar, tetapi karena

dosisnya berkurang, biasanya perlu ditambahkan fludrokortison asetat, 0,05-0,2 mg per oral setiap hari. Beberapa pasien tidak pernah memerlukan pemberian fludrokortison atau mengalami edema dengan dosis lebih dari 0,05 mg sekali atau dua kali seminggu. Setelah krisis mereda, pasien harus dievaluasi untuk menilai derajat insufisiensi adrenal permanen dan untuk menentukan penyebabnya, jika memungkinkan.

Prognosis

Harapan hidup pasien dengan penyakit Addison cukup baik, selama pasien dapat mematuhi pengobatan dan memiliki pengetahuan tentang kondisinya. Namun, satu penelitian retrospektif di Swedia terhadap 1675 pasien dengan penyakit Addison menemukan adanya peningkatan yang tidak terduga pada penyebab mortalitas, sebagian besar dari penyakit kardiovaskular, keganasan, dan infeksi. Krisis adrenal dapat terjadi pada pasien yang menghentikan pengobatannya atau yang mengalami stres seperti infeksi, trauma, atau pembedahan tanpa dosis kortikosteroid yang lebih tinggi. Pasien yang mengonsumsi penggantian kortikosteroid dengan dosis

berlebihan dapat mengalami sindrom Cushing, yang menimbulkan risikonya sendiri.

Beberapa pasien mengeluhkan kelelahan, meskipun telah dilakukan penggantian kortikosteroid dan mineralokortikoid. Hal ini mungkin disebabkan, sebagian, karena penggantian oral yang tidak memadai untuk menduplikasi ritme kortisol sirkadian normal. Pasien dengan penyakit Addison juga mengalami kekurangan epinefrin, tetapi epinefrin pengganti tidak tersedia. Kelelahan juga bisa menjadi indikasi bahwa dosis obat yang diberikan kurang optimal, ketidakseimbangan elektrolit, atau hipotiroidisme atau diabetes melitus.

Perawatan cepat biasanya dapat menyelamatkan nyawa dalam krisis adrenal akut. Namun, jika krisis adrenal tidak teridentifikasi dan tidak diobati dengan baik, maka kondisi syok yang tidak responsif terhadap penggantian cairan dan vasopresor dapat menyebabkan kematian.

Barthel A et al. An update on Addison's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Feb;127(2-03):165–75. [PMID: 30562824]

- Esposito D et al. Primary adrenal insufficiency: managing mineralocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Feb 1;103(2):376–87. [PMID: 29156052]
- Hahner S. Acute adrenal crisis and mortality in adrenal insufficiency: still a concern in 2018! *Ann Endocrinol (Paris).* 2018 Jun;79(3):164–6. [PMID: 29716733]
- Herndon J et al. Primary adrenal insufficiency due to bilateral infiltrative disease. *Endocrine.* 2018 Dec;62(3):721–8. [PMID: 30178435]
- Rushworth RL et al. Adrenal crisis. *N Engl J Med.* 2019 Aug 29;381(9):852–61. [PMID: 31461595]
- Yamamoto T. Latent adrenal insufficiency: concept, clues to detection, and diagnosis. *Endocr Pract.* 2018 Aug;24(8):746–55. [PMID: 30084678]

SINDROM CUSHING (Hiperkortisol)

ESSENSIAL

- Obesitas sentral, pengecilan otot, hirsutisme, striae ungu.
- Perubahan psikologis.
- Osteoporosis, hipertensi, penyembuhan luka yang buruk.
- Hiperqlikemia, leukositosis, limfositopenia, hipokalemia.
- Peningkatan kortisol serum dan kortisol bebas kemih. Kurangnya penekanan normal dengan deksametason.

Pertimbangan Umum

Istilah "sindrom" Cushing mengacu pada keadaan kadar kortikosteroid berlebihan, biasanya karena dosis suprafisiologis dari obat kortikosteroid dan jarang karena produksi spontan dari kortisol yang berlebihan oleh korteks adrenal. Kasus sindrom Cushing spontan jarang terjadi, dengan kejadian 2,6 kasus baru setiap tahun per juta populasi di Amerika Serikat.

A. Penyakit Cushing dengan Peningkatan Kadar ACTH

Sekitar 68% kasus disebabkan oleh "penyakit" Cushing, yang disebabkan oleh adenoma hipofisis yang mengeluarkan ACTH jinak yang biasanya lebih kecil dari 5 mm dan biasanya terletak di hipofisis anterior (94%); namun, sekitar 6% adenoma tersebut ektopik di lokasi seperti sinus kavernosus, sinus sphenoid, sinus ethmoid, atau hipofisis posterior. Penyakit Cushing setidaknya tiga kali lebih sering ditemukan pada wanita dibandingkan pria.

Sekitar 7% kasus disebabkan oleh neoplasma neuroendokrin nonpituitari yang mensekresi ACTH yang menghasilkan ACTH ektopik. Lokasi ektopik meliputi

paru-paru (55%), pankreas (9%), mediastinum-timus (8%), adrenal (6%), saluran pencernaan (5%), tiroid (4%), dan situs lain (13%). Sekitar 15% kasus disebabkan karena produksi ACTH dari sumber yang awalnya tidak dapat ditemukan.

B. Penyakit Cushing dengan Kadar ACTH Normal atau Rendah

Sekitar 25% kasus disebabkan oleh sekresi kortisol yang berlebihan oleh adrenal. Sekresi kortisol tidak tergantung pada ACTH, dan kadar ACTH plasma biasanya rendah atau normal rendah. Sebagian besar kasus tersebut disebabkan oleh tumor adrenal unilateral. Adenoma adrenal jinak umumnya kecil dan sebagian besar menghasilkan kortisol; karsinoma adrenokortikal biasanya berukuran besar ketika ditemukan dan dapat menghasilkan kortisol serta androgen yang berlebihan tetapi mungkin juga bersifat nonsekretorik. Hiperplasia adrenal makronodular independen ACTH juga dapat menghasilkan hiperkortisolisme karena stimulasi abnormal sel korteks adrenal oleh hormon seperti katekolamin, vasopresin arginin, serotonin, hCG/LH, atau

polipeptida penghambat gastrik; pada kasus-kasus terakhir, hiperkortisolisme mungkin terjadi secara intermiten dan bergantung pada makanan, dan kadar ACTH plasma mungkin tidak dapat sepenuhnya ditekan. Penyakit adrenokortikal makronodular adrenal berpigmen primer bilateral adalah penyebab sindrom Cushing yang jarang terjadi pada anak-anak dan dewasa muda. Penyakit adrenokortikal makronodular adrenal berpigmen primer bilateral mungkin merupakan kondisi yang terisolasi atau bagian dari sindrom Carney, kondisi autosomal dominan dengan ciri tambahan yang terdiri dari miksoma pada jantung dan kulit dengan pigmentasi yang tidak rata dan bintik-bintik pada wajah.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Manifestasi sindrom Cushing sangat bervariasi. Pada awal perjalanan penyakit, pasien sering mengeluhkan gejala yang tidak spesifik, seperti kelelahan atau penurunan daya tahan tetapi mungkin memiliki sedikit, jika ada, stigmata gejala fisik yang dijelaskan di bawah ini. Obesitas sentral dengan pletorik "moon face",

"buffalo hump", bantalan lemak pada supraklavikular, abdomen menonjol, dan ekstremitas yang kurus seringkali ditemukan pada kebanyakan pasien dengan sindrom Cushing. Atrofi otot menyebabkan kelemahan, dengan kesulitan berdiri dari posisi duduk atau menaiki tangga. Pasien juga dapat mengalami sakit punggung, sakit kepala, hipertensi, osteoporosis, nekrosis tulang avaskular, jerawat, infeksi kulit superfisial, dan oligomenore atau amenore pada wanita atau disfungsi ereksi pada pria. Pasien mungkin merasa haus dan poliuria (dengan atau tanpa glikosuria), batu ginjal, glaukoma, striae ungu (terutama di sekitar paha, payudara, dan abdomen), dan mudah memar. Infeksi bakteri atau jamur yang tidak biasa sering terjadi. Penyembuhan luka terganggu. Gejala mental dapat berkisar dari berkurangnya kemampuan untuk berkonsentrasi, suasana hati yang semakin labil, hingga psikosis yang jujur. Pasien rentan terhadap infeksi oportunistik. Hiperpigmentasi sering terjadi pada neoplasma penghasil ACTH ektopik yang cenderung menghasilkan kadar ACTH plasma yang sangat tinggi;

hiperpigmentasi jarang terjadi pada penyakit Cushing hipofisis.

Karsinoma adrenal biasanya memiliki resiko metastasis yang besar pada saat diagnosis. Metastasis mikroskopis tidak terlihat dengan pemindaian tetapi dapat diketahui dari adanya kadar kortisol yang dapat dideteksi setelah pengangkatan tumor adrenal primer pada pasien dengan karsinoma yang mensekresi kortisol dan sindrom Cushing. Digunakan istem klasifikasistadium ENSAT yakni: stadium 1 adalah tumor terlokalisasi 5 cm atau lebih kecil; stadium 2 adalah tumor terlokalisasi yang berukuran lebih dari 5 cm; stadium 3, tumor dengan metastasis lokal; dan stadium 4, tumor dengan metastasis jauh.

B. Temuan Laboratoris

Toleransi glukosa menjadi terganggu akibat resistensi insulin. Poliuria diartikan sebagai peningkatan bersihan air; diabetes melitus dengan glikosuria dapat memperburuk kondisi ini. Pasien dengan sindrom Cushing sering mengalami leukositosis dengan

granulositosis relatif dan limfopenia. Bisa ditemukan hipokalemia, terutama pada kasus sekresi ACTH ektopik.

1. Tes diagnostik untuk hiperkortisolisme — Tes-tes untuk hiperkortisolisme terdiri dari penentuan apakah terdapat karakteristik sindrom Cushing berikut: (1) kurangnya variasi diurnal kortisol, (2) penurunan supresi kortisol oleh deksametason, (3) peningkatan laju produksi kortisol, dan (4) supresi ACTH plasma oleh hiperkortisolisme dari nodul adrenal. Hasil yang bertentangan sering ditemukan.

Penentuan kortisol saliva malam hari (pukul 10-11 malam) sangat bermanfaat, terutama untuk hiperkortisolisme yang bergantung ACTH. Kadar kortisol saliva malam hari biasanya sebesar 150 ng/dL (4,0 nmol/L) atau kurang. Kadar kortisol saliva malam hari yang secara konsisten lebih besar dari 250 ng/dL (7,0 nmol/L) dianggap abnormal. Tes kortisol saliva malam hari memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang relatif tinggi untuk sindrom Cushing.

Tes supresi deksametason selama 1 malam adalah tes skrining yang mudah untuk hiperkortisolisme dan

sangat sensitif untuk hiperkortisolisme independen ACTH ringan akibat nodul adrenal. Deksametason 1 mg diberikan secara oral pada jam 11 malam dan kemudian dilakukan pengukuran kortisol serum pada pukul 8 pagi keesokan harinya; tingkat kortisol kurang dari 1,8 mcg/dL (50 nmol/L, uji kromatografi cair kinerja tinggi [HPLC]) dapat mengeksklusi adanya sindrom Cushing. Namun, 8% pasien dengan penyakit Cushing hipofisis memiliki penekanan kadar kortisol oleh pemberian deksametason kurang dari 2 mcg/dL (55 nmol/L). Obat anti kejang (misalnya fenitoin, fenobarbital, primidon) dan rifampisin dapat mempercepat metabolisme deksametason, sehingga menyebabkan kurangnya efek penekanan kortisol oleh deksametason. Estrogen — selama kehamilan atau sebagai kontrasepsi oral atau HRT — juga dapat menyebabkan kurangnya efek penekanan dari deksametason yang diberikan.

Pemeriksaan kortisol dan kreatinin bebas pada urin 24 jam biasanya digunakan untuk mengkonfirmasi adanya hiperkortisolisme pada pasien dengan kortisol saliva malam hari yang tinggi atau hasil tes penekanan deksametason yang abnormal. Kadar kortisol bebas pada

urin 24 jam yang tinggi (lebih dari 50 mcg/hari atau 140 nmol/hari pada orang dewasa), atau rasio kortisol terhadap kreatinin lebih dari 95 mcg kortisol/g kreatinin, membantu memastikan adanya hiperkortisolisme. Namun, banyak pasien dengan hiperkortisolisme ringan memiliki kadar kortisol bebas urin yang dapat menyesatkan karena berada pada rentang referensi dengan pengukuran menggunakan spektrometri massa tandem kromatografi cair. Ekskresi kortisol bebas urin tinggi yang menyesatkan dapat terjadi karena asupan cairan yang tinggi. Pada kehamilan, kortisol bebas urin meningkat, sedangkan 17-hidroksikortikosteroid tetap normal dan variabilitas harian kortisol serum normal. Karbamazepin dan fenofibrate menyebabkan peningkatan palsu kadar kortisol bebas urin bila diukur menggunakan HPLC.

2. Tes diagnostik untuk mengetahui sumber hiperkortisolisme - Setelah hiperkortisolisme dikonfirmasi, dilakukan pengukuran ACTH plasma dan DHEAS plasma. Kadar ACTH plasma di bawah 6 pg/mL (1,3 pmol/L), dengan DHEAS serum rendah, menunjukkan kemungkinan tumor adrenal, sedangkan

kadar yang lebih tinggi diproduksi oleh tumor yang mensekresi ACTH hipofisis atau ektopik. Tes ACTH tertentu dapat mengalami gangguan dan melaporkan hasil kadar ACTH plasma normal rendah pada pasien dengan hiperkortisolisme independen ACTH. Tingkat serum dehydroepiandrosterone sulfat (DHEAS) dapat digunakan sebagai proksi untuk ACTH, karena sekresi DHEAS bergantung pada ACTH; kadarnya di bawah kisaran referensi normal dan terutama di bawah 40 mcg/dL (1.1 mmol/L) menyiratkan hiperkortisolisme independen ACTH.

C. Pencitraan

Pada sindrom Cushing yang tidak tergantung ACTH, CT adrenal biasanya mendeteksi adanya lesi massa, yang paling sering adalah adenoma adrenal. Karsinoma adrenokortikal biasanya dapat dibedakan dari adenoma adrenal jinak karena umumnya lebih besar (rata-rata 11 cm) dan banyak yang memiliki metastasis yang terlihat pada pemindaian pra operasi.

Pada sindrom Cushing yang bergantung pada ACTH, MRI hipofisis menunjukkan lesi hipofisis pada

sekitar 50% kasus. Atrofi otak prematur sering dicatat. Ketika MRI hipofisis normal atau menunjukkan ketidakteraturan kecil (kurang dari 5 mm) yang mungkin bersifat insidental, maka dilakukan kateterisasi selektif dari vena sinus petrosal inferior yang mengalirkan hipofisis. Kadar ACTH di sinus petrosal inferior yang lebih dari dua kali lipat kadar ACTH vena perifer simultan merupakan indikasi penyakit Cushing hipofisis. Pengambilan sampel sinus petrosal inferior juga dilakukan selama pemberian ovine CRH (oCRH atau Acthrel), yang biasanya menyebabkan level ACTH di sinus petrosal inferior melebihi tiga kali level ACTH perifer apabila hipofisis merupakan sumber ACTH.

Ketika konsentrasi ACTH sinus petrosal inferior tidak di atas tingkat yang disyaratkan, maka dilakukan pencarian sumber ACTH ektopik. Lokasi sumber ACTH ektopik dimulai dengan CT scan dada dan abdomen, dengan perhatian khusus pada paru-paru (untuk karsinoid atau karsinoma sel kecil), timus, pankreas, dan adrenal. Pada pasien dengan sindrom Cushing yang bergantung pada ACTH, massa dada tidak boleh dianggap sebagai sumber ACTH, karena infeksi oportunistik sering terjadi.

Biopsi massa dada sebaiknya dilakukan untuk memastikan diagnosis patologis sebelum reseksi.

Untuk sindrom Cushing akibat ACTH ektopik, CT scan gagal terdeteksi sebagai sumber ACTH pada sekitar 34% kasus. Dalam kasus seperti itu, teknik pemindaian yang paling sensitif (82%) adalah pencitraan seluruh tubuh dengan reseptor ^{68}Ga -somatostatin-PET / CT (^{68}Ga -DOTATATE-PET /CT). Teknik pemindaian paling sensitif berikutnya (58%) adalah pencitraan seluruh tubuh dengan ^{18}F -DOPA-PET/CT.

Pasien alkoholik dapat mengalami hiperkortisolisme dan banyak manifestasi klinis sindrom Cushing. Wanita hamil mengalami peningkatan kadar ACTH serum, peningkatan kortisol bebas urin, dan kadar kortisol serum yang tinggi karena kadar globulin pengikat kortisol serum yang tinggi. Pasien sakit kritis sering mengalami hiperkortisolisme, biasanya dengan penekanan ACTH serum. Pasien depresi juga memiliki hiperkortisolisme yang hampir tidak mungkin dibedakan secara biokimia dari sindrom Cushing tetapi tanpa tanda klinis sindrom Cushing. Sindrom Cushing dapat salah didiagnosis sebagai anoreksia nervosa (dan sebaliknya)

karena pengecilan otot dan kadar kortisol bebas urin yang sangat tinggi ditemukan pada anoreksia. Pasien dengan obesitas berat sering memiliki hasil tes penekanan deksametason abnormal, tetapi kortisol bebas urin biasanya normal dan variasi kortisol serum diurnal. Pasien dengan resistensi kortisol familial akan mengalami hiperandrogenisme, hipertensi, dan hiperkortisolisme tanpa sindrom Cushing yang sebenarnya. Konsumsi asam gamma-hidroksibutirat (GHB, sodium oxybate) yang berlebihan juga dapat menyebabkan sindrom Cushing yang bergantung pada ACTH yang sembuh setelah obat tersebut dihentikan.

Pada beberapa remaja ditemukan striae violet di abdomen, punggung, dan payudara; ini dikenal sebagai "striae distensae" dan bukan merupakan indikasi sindrom Cushing. Pasien yang menerima terapi antiretroviral untuk infeksi HIV-1 sering mengalami lipodistrofi parsial dengan ekstremitas yang kurus dan obesitas sentral dengan bantalan lemak dorsoserviks ("punuk kerbau") yang menyebabkan sindrom pseudo-Cushing. Pasien dengan lipodistrofi parsial familial tipe I mengalami obesitas sentral dan *moon face*, bersama dengan

ekstremitas kurus karena atrofi lemak subkutan. Namun, otot pasien ini kuat dan mungkin hipertrofik, yang membedakan kondisi ini dari sindrom Cushing.

Pengobatan

Pasien harus menerima pengobatan untuk penyakit penyerta yang bergantung pada kortisol, termasuk osteoporosis, gangguan kejiwaan, diabetes melitus, hipertensi, hipokalemia, kelemahan otot, dan infeksi. Densitometri tulang direkomendasikan untuk semua pasien dan pengobatan dimulai untuk pasien dengan osteoporosis.

A. Terapi Bedah

Penyakit Cushing pituitari paling baik diobati dengan reseksi selektif transsphenoidal dari adenoma hipofisis, bahkan ketika MRI hipofisis normal atau tidak meyakinkan. Dengan ahli bedah saraf hipofisis yang berpengalaman, tingkat remisi berkisar dari 80% hingga 90%. Hiponatremia pasca operasi sering terjadi; natrium serum harus sering dipantau selama 2 minggu pertama pasca operasi. Pasien harus diskriminasi untuk

hipotiroidisme sekunder dengan T4 bebas serum dalam 1-2 minggu setelah operasi. Setelah operasi hipofisis berhasil, sisa hipofisis biasanya kembali ke fungsi normal; namun, kortikotrof hipofisis tetap tertekan dan membutuhkan 6–36 bulan untuk memulihkan fungsi normalnya. Oleh karena itu, pasien menerima hidrokortison dosis pengganti empiris pasca operasi. Insufisiensi adrenal sekunder pascaoperasi adalah tanda keberhasilan operasi hipofisis; skrining mungkin termasuk kortisol serum pagi 8 jam setelah dosis hidrokortison malam sebelumnya. Tes cosyntropin menjadi abnormal dalam 2 minggu setelah operasi hipofisis berhasil. Pasien dengan insufisiensi adrenal sekunder dan keluarganya memerlukan pendidikan pasien tentang kondisi tersebut dan harus melanjutkan penggantian kortikosteroid sampai tes stimulasi cosyntropin normal. MRI hipofisis diperoleh sekitar 3 bulan pasca operasi dan diulang seperti yang diindikasikan untuk bukti klinis penyakit Cushing berulang atau sindrom Nelson, pembesaran progresif tumor hipofisis yang mensekresi ACTH setelah adrenalectomi bilateral.

Penyakit Cushing dapat menetap setelah operasi hipofisis, terutama bila telah terjadi keterlibatan sinus kavernosus. Setelah operasi hipofisis berhasil, penyakit Cushing berulang pada 16% setelah rata-rata 38 bulan. Pasien harus menjalani evaluasi berulang untuk penyakit Cushing berulang selama bertahun-tahun pasca operasi. Untuk pasien dengan penyakit Cushing persisten atau berulang, operasi hipofisis transsphenoidal berulang mungkin diperlukan jika tumor berulang terlihat dan dianggap dapat dioperasi. Jika tidak, adrenaektomi laparoskopi bilateral biasanya merupakan pilihan pengobatan terbaik, terutama untuk pasien dengan penyakit yang sangat parah, karena hal itu membuat remisi segera dalam kondisi morbiditas dan mortalitas yang signifikan.

Tumor hipofisis yang mensekresi ACTH yang tersisa atau berulang juga dapat diobati dengan bedah radio stereotaktik, yang menormalkan kortisol bebas urin pada 70% pasien dalam rata-rata 17 bulan, dibandingkan dengan tingkat remisi 23% dengan terapi radiasi konvensional. Radiosurgeri hipofisis juga dapat digunakan untuk mengobati sindrom Nelson.

Tumor yang mengeluarkan ACTH ektopik harus direseksi dengan pembedahan. Jika tumor tidak dapat terlokalisasi atau metastasis, adrenalectomi bilateral laparoskopi biasanya direkomendasikan. Perawatan medis dengan kombinasi oral mitotan (3–5 g/24 jam), ketoconazole (0,4–1,2 g/24 jam), dan metyrapone (3–4,5 g/24 jam) sering menekan hiperkortisolisme.

Tumor penghasil ACTH metastatik yang terlihat dengan pencitraan Octreoscan atau ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET memiliki reseptor somatostatin. Tumor semacam itu dapat merespons terapi dengan analog somatostatin; pasireotide LAR (60 mg intramuskuler setiap 28 hari) atau oktreotida LAR (30-40 mg intramuskular setiap 28 hari) memperlambat perkembangan keganasan dan mengurangi sekresi ACTH hingga setengah dari pasien tersebut. Diuretik hemat kalium sering kali membantu. Terapi radionuklida dengan beberapa siklus ¹⁷⁷Lu-DOTATATE telah menghasilkan remisi pada beberapa pasien.

Pasien yang berhasil dirawat dengan pembedahan untuk sindrom Cushing biasanya mengembangkan "sindrom penarikan kortisol," bahkan ketika diberikan

kortikosteroid pengganti untuk insufisiensi adrenal. Manifestasinya dapat berupa hipotensi, mual, kelelahan, artralgia, mialgia, pruritus, dan kulit mengelupas. Meningkatkan dosis penggantian hidrokortison menjadi 30 mg secara oral dua kali sehari dapat memperbaiki gejala ini; dosisnya kemudian dikurangi perlahan-lahan sesuai dengan derajat toleransi.

Adenoma adrenal jinak dapat direseksi secara laparoskopi jika ukurannya lebih kecil dari 6 cm; penyembuhan dicapai pada kebanyakan pasien. Namun, kebanyakan pasien mengalami insufisiensi adrenal sekunder yang berkepanjangan. Pasien dengan hiperplasia makronodular adrenal bilateral biasanya memerlukan adrenalectomi bilateral dan evaluasi untuk sindrom Carney yang dapat dikonfirmasi dengan evaluasi genetik yang mengaktivasi mutasi pada gen *PRKAR1A* atau perubahan genetik pada kromosom 2p16.

Karsinoma adrenokortikal direseksi dengan pembedahan. Jika karsinoma adrenokortikal bersifat aktif, insufisiensi adrenal sekunder pasca operasi merupakan tanda prognostik yang baik, dengan peningkatan kemungkinan tumor direseksi seluruhnya tanpa

metastasis; namun, tingkat kortisol pasca operasi yang terdeteksi memprediksi metastasis, bahkan jika tidak ada metastasis yang terlihat pada pemindaian.

B. Terapi Medis

Pasien dengan karsinoma adrenokortikal sekretorik biasanya diobati pascaoperasi dengan menggunakan mitotane, terutama jika ditemukan adanya metastasis atau kortisol dapat dideteksi pasca operasi. Pasien dengan karsinoma adrenokortikal metastasis nonsekretori juga berespon terhadap pemberian mitotan. Mitotan biasanya diberikan selama 2-5 tahun setelah operasi. Obat ini diberikan secara oral dengan makanan, dimulai dengan 0,5 g dua kali sehari, meningkat menjadi 1 g dua kali sehari dalam 2 minggu, dengan peningkatan dosis berikutnya setiap 2-3 minggu untuk mencapai kadar serum 14-20 mcg / mL. Sayangnya, hanya separuh pasien yang mampu mencapai level ini karena adanya efek samping. Mitotane dapat menyebabkan hipogonadisme, dapat menekan TSH dan menyebabkan hipotiroidisme, serta dapat menyebabkan insufisiensi adrenal primer. Penggantian hidrokortison atau prednison harus dimulai

bila dosis mitotan mencapai 2 g/hr. Dosis penggantian hidrokortison oral dimulai pada 15 mg di pagi hari dan 10 mg di sore hari tetapi harus sering dua kali lipat atau tiga kali lipat karena mitotane meningkatkan metabolisme kortisol dan kadar globulin pengikat kortisol; yang terakhir dapat meningkatkan tingkat kortisol serum. Kemoterapi kombinasi dengan etoposide, doxorubicin, cisplatin, dan mitotane (EDP-M) tampaknya merupakan rejimen yang paling efektif untuk karsinoma adrenokortikal yang berulang atau metastatik.

Osilodrostat adalah obat oral yang mengurangi sintesis kortisol dengan memblokir enzim adrenal 11B-hidroksilase. Efek sampingnya termasuk insufisiensi adrenal serta hirsutisme dan jerawat, yang disebabkan oleh peningkatan produksi testosteron adrenal. Tumor hipofisis yang mensekresi ACTH dapat membesar dengan terapi jangka panjang.

Untuk pasien dengan sindrom Cushing yang menolak pembedahan atau yang pembedahannya tidak berhasil, hipertensi akibat mineralokortikoid dapat diobati dengan spironolakton, eplerenon, dan penghambat saluran kalsium dihidropiridin.

Wanita dengan hiperandrogenisme dapat diobati dengan flutamide. Kabergolin, 0,5–3,5 mg per oral dua kali seminggu, dapat menurunkan hiperkortisolemia pada 40% pasien dengan penyakit Cushing dalam satu penelitian berskala kecil. Pasireotide, penargetan multireseptor somatostatin analog, adalah pilihan pengobatan untuk sekresi ACTH refraktor akibat tumor hipofisis yang menyebabkan penyakit Cushing atau sindrom Nelson. Ketokonazol dapat menghambat steroidogenesis adrenal dan merupakan pilihan pengobatan lain bila diberikan dosis sekitar 200 mg per oral setiap 6 jam; namun, ini sedikit efektif dan dapat menyebabkan toksisitas hepar. Metyrapone dapat menekan hiperkortisolisme dengan dosis harian rata-rata yang dibutuhkan adalah 1250-1500 mg / hari dalam dosis terbagi. Obat ini mungkin untuk dikombinasikan dengan ketokonazol. Metyrapone juga dapat digunakan untuk pasien dengan karsinoma adrenokortikal sekretorik yang hiperkortisolismenya tidak dapat sepenuhnya dikendalikan dengan mitotane.

Prognosis

Manifestasi sindrom Cushing menurun seiring dengan berjalannya waktu, tetapi pasien dapat memiliki sisa gangguan kognitif atau psikiatri, kelemahan otot, osteoporosis, dan gejala sisa dari fraktur vertebra. Kualitas kehidupan yang terus menurun lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan dengan pria. Pasien yang lebih muda memiliki kesempatan yang lebih baik untuk pemulihan penuh.

Pasien dengan sindrom Cushing dari riwayat adanya adenoma adrenal jinak memiliki tingkat harapan hidup 5 tahun sebesar 95% dan harapan hidup 10 tahun sebesar 90%, menyusul keberhasilan dilakukannya adrenalectomi. Pasien dengan penyakit Cushing akibat adenoma hipofisis memiliki tingkat harapan hidup yang sama jika operasi hipofisis mereka berhasil, yang mungkin saja berhasil jika kadar kortisol serum yang tidak disupresi pasca operasinya kurang dari 2 mcg/dL (55 nmol/L). Setelah pengobatan yang berhasil, mortalitas secara keseluruhan tetap ada, terutama lebih tinggi untuk pasien dengan usia yang lebih tua saat diagnosis, kadar ACTH sebelum operasi lebih tinggi, dan durasi hiperkortisolisme yang lebih lama. Pasien penyakit

Cushing yang telah mengalami remisi tetap beresiko dengan angka kematian yang lebih tinggi dari yang diharapkan, terutama dari penyakit jantung iskemik dan dari infark serebri, infeksi bakteri, dan bunuh diri.

Pasien yang mengalami remisi total setelah menjalani operasi transsphenoidal sekitar 15-20% memiliki kemungkinan kambuh selama 10 tahun ke depan. Pasien dengan operasi hipofisis yang gagal mungkin memerlukan terapi radiasi hipofisis yang memiliki morbiditas tersendiri. Laparotomi adrenalectomi bilateral mungkin diperlukan. Pengulangan hiperkortisolisme dapat terjadi sebagai akibat dari pertumbuhan sisa kelenjar adrenal yang dirangsang oleh ACTH tingkat tinggi. Prognosis untuk pasien dengan tumor ektopik penghasil ACTH bergantung pada agresivitas dan stadium penyakit tersebut. Pasien dengan ACTH yang tidak diketahui sumbernya memiliki tingkat harapan hidup 5 tahun sebesar 65% dan tingkat harapan hidup 10 tahun sebesar 55%.

Pada pasien dengan karsinoma adrenokortikal, angka harapan hidup 5 tahun diobati pasien telah

berkorelasi dengan stadium ENSAT. Untuk tahap 1, harapan hidup 5 tahun adalah 81%; untuk tahap 2, 61%; untuk tahap 3, 50%; dan untuk tahap 4, 13%. Peningkatan tingkat harapan hidup telah dikaitkan dengan usia yang lebih muda, reseksi tumor primer, stadium saat diagnosis, radiasi adjuvan ke dasar tumor setelah reseksi, dan pemberian terapi adjuvan dengan mitotane.

Komplikasi

Setelah adrenalectomi bilateral untuk penyakit Cushing, dapat terjadi adenoma hipofisis membesar secara progresif (sindrom Nelson), menyebabkan kerusakan lokal (misalnya gangguan lapang pandang, kelumpuhan saraf kranial) dan hiperpigmentasi. Mengikuti keberhasilan terapi untuk sindrom Cushing, insufisiensi adrenal sekunder dapat terjadi dan membutuhkan terapi penggantian kortikosteroid jangka panjang. Lima tahun setelah operasi yang berhasil, terjadi remisi hipoadrenalisme sekunder pada sekitar 58% pasien dengan penyakit Cushing hipofisis, 82% penderita ACTH ektopik, dan hanya 38% dari pasien yang memiliki tumor adrenal.

Kapan Harus Merujuk

Hasil tes penekanan deksametason abnormal.

Kapan Harus Dirawat

- Hipofisektomi transsphenoidal.
- Adrenalektomi.
- Reseksi tumor yang mensekresi ACTH ektopik.

Cristante J et al. Why we should treat by neurosurgery patients with Cushing disease and a normal or inconclusive pituitary MRI. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Sep;104(9):4101–13. [PMID: 31087046]

Di Dalmazi G et al. Adrenal surgery for Cushing's syndrome: an update. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 Jun;47(2):385–94. [PMID: 29754639]

Loriaux DL. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's Syndrome. *N Engl J Med.* 2017 Apr 13;376(15):1451–9. [PMID: 28402781]

Nieman LK. Diagnosis of Cushing's syndrome in the modern era. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 Jun;47(2):259–73. [PMID: 29754631]

Ragnarsson O et al. Overall and disease-specific mortality in patients with Cushing disease: a Swedish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jun 1;104(6):2375–84. [PMID: 30715394]

HIPERALDOSTERONISME PRIMER

ESSENSIAL

- Hipertensi parah atau resistan terhadap obat.
- Hipokalemia (pada sebagian kecil pasien) dapat menyebabkan poliuria, polidipsia, kelemahan otot.
- Plasma renin rendah; peningkatan kadar aldosteron plasma dan urin.

Pertimbangan Umum

Aldosteronisme primer (hiperaldosteronisme) mengacu pada tinggi sekresi aldosteron yang dapat ditekan dengan cukup menggunakan loading sodium. Sebagian besar pasien yang terkena hipertensi, meskipun beberapa mungkin normotensi. Aldosteronisme primer adalah umum dan diyakini menyumbang sekitar 8% kasus hipertensi stadium 2 (ringan) dan sekitar 13% kasus hipertensi stadium 3 (sedang). Penyakit ini harus dicurigai apabila menemukan hipertensi onset dini atau stroke sebelum usia 50 tahun (atau keduanya). Mungkin sulit membedakan aldosteronisme primer dari kasus hipertensi esensial dengan renin rendah, yang mungkin terjadi tumpang tindih. Pasien dari segala usia dapat terkena, tetapi insiden puncaknya ada di antara 30 tahun dan 60

tahun. Produksi aldosteron yang berlebihan meningkatkan retensi natrium dan menekan renin plasma. Penyakit ini meningkatkan ekskresi kalium ginjal, yang dapat menyebabkan hipokalemia. Kejadian kardiovaskular lebih umum ditemukan pada pasien dengan aldosteronisme (35%) dibandingkan dengan hipertensi esensial (11%).

Aldosteronisme primer paling sering disebabkan oleh hiperplasia kortikal adrenal bilateral (75%) yang lebih sering terjadi pada pria dengan rasio 4: 1, memuncak diantara usia 50 dan 60. Aldosteronisme primer juga dapat disebabkan oleh adenoma kortikal adrenal penghasil aldosteron unilateral (sindrom Conn, 25%) yang lebih sering terjadi pada wanita dengan rasio 2: 1, memuncak pada usia 30 tahun dan 50. Penting untuk membedakan keduanya, karena aldosteronoma unilateral (Sindrom Conn) dapat disembuhkan dengan reseksi bedah, sedangkan pasien dengan hiperplasia adrenal bilateral harus diobati secara medis.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Aldosteronisme primer adalah penyebab paling umum dari hipertensi refrakter pada pemuda dan orang dewasa paruh baya. Penderita memiliki hipertensi derajat sedang sampai parah. Beberapa pasien hanya mengalami hipertensi diastolik, tanpa gejala dan tanda lain. Edema jarang terlihat pada aldosteronisme primer. Hipokalemia dapat menyebabkan kelemahan otot, dengan parestesia, tetani, sakit kepala, poliuria, dan polidipsia.

B. Temuan Klinis

Kadar kalium plasma harus diperiksa pada individu dengan hipertensi. Namun, hipokalemia, yang pernah dianggap sebagai tanda hiperaldosteronisme, hanya muncul pada 37% pasien yang terkena: 50% pasien dengan adenoma penghasil aldosteron dan 17% pasien dengan hiperplasia adrenal. Kadar bikarbonat serum (HCO_3) yang meningkat menunjukkan adanya alkalosis metabolik dan hal ini biasa ditemukan.

Pemeriksaan aldosteronisme primer harus dipertimbangkan untuk semua pasien hipertensi dengan salah satu dari berikut ini: (1) hipertensi yang berkelanjutan di atas 150/100 mm Hg pada 3 hari yang

berbeda; (2) hipertensi yang resisten terhadap tiga obat antihipertensi konvensional, termasuk diuretik; (3) pengontrolan tekanan darah yang membutuhkan empat atau lebih obat antihipertensi; (4) hipokalemia, terutama jika tidak berhubungan dengan diuretik; (5) riwayat pribadi atau keluarga dari hipertensi onset dini atau kecelakaan serebrovaskular pada usia 40 atau lebih muda; (6) adanya kerabat tingkat pertama dengan aldosteronisme primer; (7) adanya massa adrenal; dan (8) PRA yang rendah.

Selama minimal 2 minggu sebelum pemeriksaan, kondisi hipokalemia harus dikoreksi dan pasien juga harus mengonsumsi diet tinggi NaCl (lebih dari 6 g / hari) dan idealnya menghentikan sementara obat-obatan tertentu: semua diuretik, penghambat ACE, ARB (merangsang PRA); beta-blocker, klonidin, NSAID (menekan PRA); estrogen oral dan kontrasepsi oral idealnya juga harus dihentikan sementara. Obat-obatan yang diperbolehkan termasuk verapamil *long-release*, hidralazin, terazosin, dan doxazosin.

Untuk pemeriksaan darah, pasien bangun dari tempat tidur selama minimal 2 jam dan duduk selama 15–

60 menit sebelum dilakukan pengambilan darah, yang sebaiknya dilakukan antara pukul 8 pagi dan 10 pagi. Darah harus diambil perlahan dengan spuit dan jarum (bukan vacutainer) setidaknya 5 detik setelah pelepasan torniket dan tanpa kepalan tangan. Kadar kalium plasma, dibandingkan kalium serum rutin, harus diukur pada kasus hiperkalemia yang tidak terduga, dengan melakukan pemisahan plasma darah dalam waktu 30 menit setelah pengambilan darah. Kadar kalium plasma harus normal, karena hipokalemia akan menekan aldosteron. Untuk tujuan praktis, pengambilan darah mikro dapat digunakan sebagai uji simultan untuk kalium plasma, aldosteron serum, dan PRA atau uji renin langsung (DRA). Pasien dengan aldosteronisme primer akan mengalami penekanan PRA di bawah atau sekitar 1,0 ng/mL/jam atau DRA kurang dari 0,36 ng/mL. PRA 1,0 ng/mL/jam (12,8 pmol/ L/menit) setara dengan DRA 5,2 ng/mL (8,2 mili-unit internasional / L). PRA atau DRA yang tertekan dengan konsentrasi aldosteron serum lebih besar dari 15 ng/dL (420 pmol/L) menunjukkan kemungkinan adanya hiperaldosteronisme primer. Rasio serum aldosteron (ng/dL) ke PRA (ng/mL/jam) kurang

dari 24 mengeksklusikan kemungkinan aldosteronisme primer; rasio antara 24 dan 30 berarti tidak pasti; rasio antara 30 dan 64 mencurigakan; rasio di atas 64 mengindikasikan diagnosis aldosteronisme primer. Pada pasien dengan PRA atau DRA yang tersupresi ditambah aldosteron serum 20 ng / hari atau lebih tinggi, diagnosis hiperaldosteronisme primer dapat dipastikan. Untuk lebih memastikan diagnosis dan untuk pasien dengan nilai PRA atau DRA yang tersupresi tetapi kadar aldosteron serum rendah, urin 24 jam dikumpulkan dalam wadah yang diasamkan untuk aldosteron, kortisol, dan kreatinin; aldosteron urin lebih besar dari 12 mcg/24 jam (33 nmol/24 jam) menegaskan adanya aldosteronisme primer dengan spesifisitas 93%.

Pemeriksaan genetik direkomendasikan untuk pasien yang didiagnosis aldosteronisme primer pada usia 20 tahun dan pasien dengan riwayat keluarga dengan aldosteronisme primer atau stroke pada usia muda (di bawah usia 40).

C. Pencitraan

Beberapa pasien dengan aldosteronisme primer yang tidak terdiagnosis secara kebetulan menemukan adanya nodul adrenal (insidentaloma) pada pencitraan abdomen atau toraks. Semua pasien dengan aldosteronisme primer yang dikonfirmasi secara biokimia memerlukan pemeriksaan CT scan dengan potongan kecil dari kelenjar adrenal untuk mendeteksi ada tidaknya karsinoma adrenal. Dengan tidak adanya karsinoma adrenal yang besar, CT scan adrenal tidak dapat secara tepat membedakan kelebihan aldosteron unilateral dan bilateral, pemeriksaan ini sendiri memiliki sensitivitas dan spesifisitas 78% untuk aldosteronisme unilateral. Oleh karena itu, keputusan untuk melakukan adrenalectomi unilateral tidak boleh hanya didasarkan pada hasil CT scan adrenal. Pengambilan sampel vena adrenal sering diperlukan.

D. Pengambilan Sampel Vena Adrenal

Sayangnya, pengambilan sampel vena adrenal selektif bilateral bersifat invasif, mahal, tidak tersedia secara luas, dan seringkali tidak berhasil dilakukan. Prosedur (dan pembedahan) mungkin tidak diperlukan untuk pasien

yang tekanan darahnya terkontrol dengan baik dengan spironolakton atau eplerenon dan untuk pasien dengan hiperaldosteronisme familial. Prosedur ini diindikasikan hanya jika operasi direncanakan untuk mengarahkan ahli bedah ke kelenjar adrenal yang tepat. Dalam kasus seperti itu, pengambilan sampel vena adrenal dapat berguna untuk mengidentifikasi adrenal yang akan dikeluarkan jika tidak ada adenoma adrenal yang tampak pada hasil CT scan. Pengambilan sampel vena adrenal juga dapat membantu menghindari pengangkatan adenoma adrenal yang salah secara tidak sengaja. Pengambilan sampel vena adrenal tidak diperlukan pada pasien yang memiliki adenoma adrenal klasik (sindrom Conn), yang ditandai dengan hipokalemia spontan dan adenoma adrenal unilateral 10 mm atau lebih besar pada CT.

Sebelum melakukan prosedur ini, pasien harus dipersiapkan dengan benar (lihat Temuan Laboratorium). Namun, pasien dengan PRA yang terus menerus disupresi dapat melanjutkan supresi mineralokortikoid. Lateralisasi terjadi ketika rasio aldosteron: kortisol dari satu vena adrenal setidaknya empat kali lipat dari vena adrenal yang berlawanan.

Hipersekresi aldosteron yang memiliki lateralisasi ke salah satu adrenal biasanya menunjukkan bahwa adrenal memiliki aldosteronoma unilateral atau hiperplasia, terutama ketika sekresi aldosteron dari adrenal kontralateral disupresi, dalam hal ini pembedahan unilateral dapat meningkatkan hipertensi pada 96% kasus. Pengambilan sampel vena adrenal memiliki sensitivitas 95% dan spesifisitas 100% tetapi hanya jika dilakukan oleh ahli radiologi berpengalaman. Prosedur ini memiliki risiko komplikasi mayor sebesar 0,6%.

Diagnosis Banding

Diagnosis banding aldosteronisme primer meliputi penyebab lain dari hipokalemia (lihat Bab 21) pada pasien dengan hipertensi esensial, terutama dengan terapi diuretik; deplesi volume intravaskular kronis akan merangsang sekresi renin dan menimbulkan hiperaldosteronisme sekunder.

Sindrom kelebihan mineralokortikoid yang tampak jelas dapat disebabkan oleh licorice (hitam) asli (berasal dari adas manis) atau minuman beraroma adas manis (sambuca, pastis), yang mengandung asam glycyrrhizinic;

metabolit asam glycyrrhizinic menghambat enzim yang biasanya menonaktifkan kortisol di tubulus ginjal, memungkinkannya untuk mengikat reseptor mineralokortikoid ginjal. Abiraterone, sebuah obat terapi untuk kanker prostat, dapat menyebabkan hipertensi dan hipokalemia. Demikian pula dengan posaconazole, obat antijamur oral yang dapat menyebabkan pseudohiperaldosteronisme dengan hipertensi dan hipokalemia.

Kontrasepsi oral dapat meningkatkan sekresi aldosteron pada beberapa pasien. Penyakit pembuluh darah ginjal dapat menyebabkan hipertensi berat dengan hipokalemia tetapi dengan kadar PRA tinggi. Sekresi adrenal yang berlebihan dari kortikosteroid lain (selain aldosteron), kelainan inheriter enzim adrenal tertentu, dan resistensi kortisol primer juga dapat menyebabkan hipertensi dengan hipokalemia. Diagnosis banding juga termasuk sindrom Liddle, suatu kelainan autosom dominan yang ditandai dengan hipertensi dan hipokalemia akibat absorpsi natrium yang berlebihan dari tubulus ginjal namun tingkat renin dan aldosteron nya rendah.

Komplikasi

Komplikasi kardiovaskular lebih sering terjadi pada aldosteronisme primer dibandingkan pada hipertensi idiopatik. Setelah adrenalectomi unilateral untuk sindrom Conn, supresi adrenal kontralateral dapat menyebabkan hipoadosteronisme sementara pasca operasi, yang ditandai dengan hiperkalemia dan hipotensi.

Tatalaksana

Adenoma adrenal unilateral dari sindrom Conn biasanya diobati dengan adrenalectomi laparoskopi. Selama kehamilan, operasi ini paling baik dilakukan pada trimester kedua. Namun, terapi medis jangka panjang merupakan pilihan untuk hiperaldosteronisme unilateral, jika kontrol tekanan darah yang adekuat dapat dipertahankan.

Hiperplasia adrenal bilateral paling baik ditatalaksana dengan terapi medis. Perawatan medis harus mencakup diuretik hemat kalium, terutama spironolakton, eplerenon, atau amilorida. Spironolakton adalah obat yang paling efektif tetapi juga memiliki aktivitas

antiandrogen dan pasien pria sering mengalami nyeri payudara, ginekomastia, atau penurunan libido; Dosis awal adalah 12,5-25 mg per oral sekali sehari dan dapat dititrasi hingga 200 mg per hari. Spironolakton dapat menyebabkan ketidaksuburan pada bayi pria dan merupakan kontraindikasi pada kehamilan; Wanita usia subur dapat mengkonsumsi kontrasepsi selama terapi namun dengan perhatian. Eplerenone, 25-50 mg secara oral dua kali sehari, disukai selama kehamilan (kategori kehamilan B FDA) dan juga untuk pasien pria, karena tidak memiliki efek antiandrogen. Tekanan darah harus dipantau setiap hari saat memulai pengobatan anti-mineralokortikoid ini; penurunan tekanan darah yang signifikan telah terjadi ketika obat ini ditambahkan ke antihipertensi lain. Obat antihipertensi lain mungkin diperlukan, terutama amlodipin, dan ACE inhibitor atau ARB. Aldosteronisme sangat jarang dapat diatasi dengan kortikosteroid, tetapi aldosteronisme dapat memberikan respon supresi yang baik dengan pemberian kortikosteroid dosis rendah.

Prognosis

Hipertensi dapat membaik pada sekitar dua pertiga kasus tetapi kondisi ini tetap ada atau kembali meskipun telah dilakukan operasi. Prognosisnya jauh lebih baik dengan diagnosis dan pengobatan dini. Hanya 2% tumor adrenal yang mensekresi aldosteron yang bersifat ganas.

- Byrd JB et al. Primary aldosteronism. *Circulation*. 2018 Aug 21;138(8):823–35. [PMID: 30359120]
- Miller BS et al. Refining the definitions of biochemical and clinical cure for primary aldosteronism using the primary aldosteronism surgical outcome (PASO) classification system. *World J Surg*. 2018 Feb;42(2):453–63. [PMID: 29134312]
- Nanba AT et al. Adrenal vein sampling lateralization despite mineralocorticoid receptor antagonists exposure in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Feb 1;104(2):487–92. [PMID: 30239792]
- Sam D et al. Discordance between imaging and adrenal vein sampling in primary aldosteronism irrespective of interpretation criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun 1;104(6):1900–6. [PMID: 30590677]
- Velema M et al; SPARTACUS investigators. Quality of life in primary aldosteronism: a comparative effectiveness study of adrenalectomy and medical treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Jan 1;103(1):16–24. [PMID: 29099925]
- Williams TA et al. Management of endocrine disease: diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur J*

Endocrinol. 2018 Jul;179(1):R19–29. [PMID: 29674485]

FEOKROMOSITOMA DAN PARAGANGLIOMA

ESSENSIAL

- "Serangan" sakit kepala, keringat, jantung berdebar, gelisah.
- Krisis multisistem.
- Hipertensi: berkelanjutan tetapi sering paroksismal, terutama selama pembedahan atau persalinan; mungkin ortostatik.
- Peningkatan kadar metanephrines fraksionasi bebas plasma. T4 dan TSH serum normal.
- Sekitar 50% massa ditemukan secara insidental pada pencitraan.

Pertimbangan Umum

Feokromositoma dan paraganglioma non-kepala-leher adalah tumor langka pada sistem saraf simpatis. Feokromositoma muncul dari medula adrenal dan biasanya menghasilkan epinefrin dan norepinefrin. Paragangliomas ("feokromositoma ekstra adrenal") muncul dari paraganglia simpatis dan sering bermetastasis. Sekitar 50% paragangliomas mengeluarkan norepinefrin; sisanya tidak berfungsi atau

hanya mengeluarkan dopamin, normetanephrine, atau chromogranin A (CgA). Sekresi tumor norepinefrin atau neuropeptida Y menyebabkan dapat hipertensi. Epinefrin yang berlebihan dapat menyebabkan takiaritmia. Tumor ini dapat ditemukan di salah satu atau kedua adrenal atau di mana saja di sepanjang rantai saraf simpatis, dan terkadang di mediastinum, jantung, atau kandung kemih. Tumor ini sangat berbahaya dan menipu serta menyebabkan kematian pada setidaknya sepertiga pasien sebelum diagnosis. Tumor ini menyumbang kurang dari 0,4% kasus hipertensi. Insidensinya lebih tinggi pada anak-anak dan pasien dengan hipertensi sedang sampai berat, terutama dengan adanya gejala sakit kepala yang mencurigakan, palpitasi yang signifikan, atau episode diaforesis. Hampir 50% kasus ditemukan secara kebetulan ketika pencitraan. Hal ini menyumbang sekitar 4% dari insidentaloma adrenal. Insiden tahunan sekitar 6 kasus baru per satu juta. Namun, banyak kasus yang tidak terdiagnosis semasa pasien hidup karena prevalensi feokromositoma dan paraganglioma pada seri otopsi adalah 1 pada tahun 2000.

Paraganglioma nonsekresi muncul di kepala atau leher, terutama di badan karotis, daerah jugularis-timpani, atau badan vagal; hanya sekitar 4% diantaranya yang mengeluarkan katekolamin.

Sekitar 40% pasien dengan feokromositoma atau paragangliomas memiliki mutasi germline pada salah satu dari setidaknya 16 gen rentan yang diketahui mempengaruhi tumor, biasanya secara autosomal dominan dengan penetrasi yang tidak lengkap. Pemeriksaan genetik menyeluruh direkomendasikan untuk semua pasien dengan tumor ini.

Penyakit von Hippel-Lindau (VHL) tipe 2 dikaitkan dengan 30% insiden seumur hidup feokromositoma yang dapat muncul sejak usia 5 tahun atau lebih di masa dewasa. Feokromositoma biasanya ditemukan pada adrenal, lebih kecil kemungkinannya menjadi ganas (3,5%), dan lebih mungkin bilateral. Sekitar 25% dari pasien ini asimtomatik dan normotensi saat diagnosis. Kondisi ini juga berhubungan dengan hemangioma retina, cerebellum, batang otak, dan sumsum tulang belakang; hiperparatiroidisme; kista pankreas; tumor kantung endolimfatik; sistadenoma dari adneksa

atau epididimis; tumor neuroendokrin pankreas; dan kista ginjal, adenoma, dan karsinoma.

MEN 2 (MEN 2A) dikaitkan dengan karsinoma tiroid meduler, feokromositoma, hiperparatiroidisme, dan amiloidosis lumut kulit. Feokromositoma sering tidak bermanifestasi pada MEN 2; saat diagnosis, hanya sekitar 50% yang memiliki gejala dan lebih sedikit yang hipertensi. Kurangnya gejala mungkin disebabkan oleh diagnosis dini melalui skrining pembawa mutasi tahunan. **MEN 3 (MEN 2B)** mungkin bersifat keluarga, tetapi biasanya timbul dari mutasi de novo ret; MEN 3 dikaitkan dengan feokromositoma (50%), karsinoma tiroid meduler agresif, neuroma mukosa, dan habitus mirip Marfan.

Neurofibromatosis von Recklinghausen tipe 1 (NF-1) dikaitkan dengan peningkatan risiko feokromositoma/paragangliomas serta neurofibroma kulit, glioma optik dan batang otak, astrositoma, anomali vaskular, hamartoma, tumor selubung saraf ganas, dan café au lait berbatas halus dan berbintik-bintik.

Sindrom paraganglioma familial disebabkan oleh SDHx mutasi germline dan berhubungan dengan paraganglioma multisentrik dan seringkali

feokromositoma bilateral. Pasien dengan mutasi SDHB cenderung berkembang menjadi paraganglioma yang sangat agresif. Beberapa keluarga dengan mutasi SDHx juga cenderung mengembangkan tumor stroma gastrointestinal (sindrom Carney-Stratakis), neuroblastoma, karsinoma sel ginjal, dan adenoma hipofisis.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Manifestasi klinis feokromositoma dan paraganglioma bergantung pada bagaimana cara tumor ini ditemukan. Feokromositoma mungkin relatif tidak bergejala ketika didiagnosis dari hasil skrining dari anggota keluarga yang memiliki mutasi germline yang mempengaruhi tumor ini. Demikian pula pasien dengan feokromositoma yang ditemukan pada CT scan sebagai massa insidental mungkin memiliki sedikit gejala. Namun, feokromositoma lain bisa mematikan kecuali didiagnosis dan diobati dengan tepat. Krisis hipertensi yang katastrofik dan aritmia jantung yang fatal dapat terjadi secara spontan atau dapat dipicu oleh biopsi jarum atau

manipulasi massa, injeksi glukagon, persalinan pervaginam, trauma, anestesi, atau pembedahan (keduanya tidak terkait dengan tumor atau untuk pengangkatannya). Olahraga, membungkuk, mengangkat, atau stres emosional dapat memicu terjadinya paroksisma. Paraganglioma kandung kemih dapat muncul secara paroksismal selama berkemih. Obat-obatan tertentu dapat memicu serangan seperti: dekongestan, amfetamin, kokain, epinefrin, kortikosteroid, fluoxetine dan selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), metoclopramide, inhibitor monoamine oksidase (MAO), kafein, nikotin, dan kontras ionic intravena.

Manifestasinya bervariasi, tetapi biasanya berupa hipertensi (81%) yang mungkin paroksismal atau berkelanjutan, sakit kepala (60%), palpitasi (60%), atau diaphoresis (52%). Sekitar 58% pasien memiliki "mantra" episodik nonspesifik. Gejala lain termasuk kecemasan (seringkali disertai rasa malapetaka yang akan datang), kelemahan / kelelahan, dispnea, mual / muntah, tremor, pusing, nyeri dada, sakit abdomen, parestesia, atau sembelit. Vasospasme selama serangan dapat menyebabkan sindrom Raynaud, sianosis berbintik-

bintik, atau wajah pucat. Saat serangan mereda, kemerahan pada wajah dan keringat yang membasahi bisa terjadi. Sekresi epinefrin oleh feokromositoma adrenal dapat menyebabkan takiaritmia episodik dan kadang-kadang hipotensi ortostatik atau bahkan sinkop. Manifestasi jantung termasuk sindrom koroner akut, kardiomiopati, gagal jantung, dan disritmia yang berpotensi fatal. Kardiomiopati yang diinduksi katekolamin dapat muncul dengan syok. Kebingungan, psikosis, parestesia, kejang, serangan iskemik sementara, atau stroke dapat terjadi dengan vasokonstriksi serebrovaskular atau stroke hemoragik. Aneurisma bisa membesar. Sakit abdomen, mual, muntah, dan bahkan usus iskemik bisa terjadi. Pasien mungkin mengalami peningkatan nafsu makan, penurunan berat badan, mati rasa, atau demam. Selama kehamilan, feokromositoma dapat menyebabkan hipertensi dan proteinuria, menyerupai eklamsia; persalinan pervaginam dapat menyebabkan krisis hipertensi yang diikuti dengan syok postpartum. Sebagian kecil pasien normotensi dan asimtomatik, terutama bila tumor tidak bersifat sekretorik atau ditemukan pada tahap awal.

Feokromositoma juga jarang dapat menghasilkan hormon peptida "ektopik" lainnya, mengakibatkan sindrom Cushing (ACTH), sindrom Verner-Morrison (VIP), atau hiperkalsemia (PTHrP). Dapat terjadi krisis multisistem, dengan manifestasi hipertensi atau hipotensi berat, sindrom gangguan pernapasan akut, kardiomiopati dengan gagal jantung akut, disfungsi ginjal, gagal hati, dan kematian. Krisis multisistem dapat terjadi secara spontan, atau dapat dipicu oleh pembedahan, persalinan pervaginam, atau pengobatan penyakit metastasis.

B. Temuan Laboratorium

Feokromositoma adalah tumor langka, tetapi mematikan, dan diagnosis yang terlewat bisa menjadi bencana besar. Namun, kurang dari 1% evaluasi biokimia pada pasien dengan gejala yang mencurigakan mengarah pada diagnosis feokromositoma. Pemeriksaan seringkali salah mengarahkan pada peningkatan minor dari penanda tumor terutama ketika kadarnya kurang dari tiga kali batas atas normal.

Metanephrines bebas yang difraksinasi dalam plasma adalah tes paling sensitif untuk feokromositoma

dan paragangliomas sekretori. Namun, kadar metanephrine bebas dalam plasma berfluktuasi dan lebih rendah saat pasien berbaring daripada saat rawat jalan. Untuk kepraktisan, biasanya spesimen darah diambil setelah pasien duduk dengan tenang di laboratorium minimal selama 15 menit. Tes ini 97% sensitif untuk tumor yang bersifat sekretorik, jadi hasil tes yang normal secara pasti menyingkirkan feokromositoma sekretorik dan paraganglioma. Pengecualian adalah pada pasien yang sedang dipantau karena mereka menyimpan mutasi germline untuk feokromositoma familial; pasien dengan pheochromocytoma seringkali asimtomatik sejak dini dan sering memiliki tes normal atau hanya sedikit peningkatan pada metanephrine plasma. Namun, untuk pasien lain dengan hipertensi berat yang disebabkan oleh feokromositoma, metanephrine bebas yang difraksinasi dalam plasma biasanya setidaknya tiga kali lipat dari batas atas normal. Tes tersebut memiliki angka positif palsu sebesar 17%, biasanya dengan peningkatan metanephrine plasma yang tidak terlalu dramatis. Hasil tes positif palsu harus dicurigai terutama ketika rasio normetanephrine ke norepinefrin kurang dari 0,52 atau rasio metanephrine ke

epinefrin kurang dari 4,2. Dalam kasus seperti itu, langkah yang terbaik adalah mengulangi pemeriksaan biokimia dalam kondisi optimal, misalnya, setelah menghilangkan kemungkinan pemulihan dari penyakit, mengobati apnea saat tidur, atau menghentikan pemakaian obat yang berpotensi mengganggu. Obat-obatan tersebut (termasuk antidepresan trisiklik, antipsikotik, levodopa, penghambat MAO, dan antidepresan yang merupakan penghambat reuptake norepinefrin) idealnya harus dihentikan setidaknya selama 2 minggu sebelum tes ulang. Pasien dapat dites ulang sambil berbaring telentang di ruangan yang tenang selama 30-90 menit sebelum darah diambil. Sebagian besar pasien dengan peningkatan marginal pada metanephrine bebas yang difraksionasi dalam plasma memerlukan konfirmasi dengan urin 24 jam untuk mengetahui metanephrine dan kreatinin yang difraksionasi.

Pemeriksaan metanephrines fraksionasi urin dan kreatinin secara efektif mengkonfirmasi sebagian besar feokromositoma yang dideteksi oleh metanephrine bebas fraksionasi plasma yang meningkat. Spesimen urin 24 jam

biasanya diambil, meskipun urin semalam atau dalam jangka waktu pengumpulan yang lebih pendek juga dapat digunakan; pasien dengan feokromositoma umumnya memiliki lebih dari 2,2 mcg total metanephrine per miligram kreatinin, dan lebih dari 135 mcg total katekolamin per gram kreatinin. Tes metanephrines total urin memiliki sensitivitas sekitar 97% untuk mendeteksi feokromositoma yang berfungsi.

Katekolamin yang difraksinasi dalam plasma mungkin berguna untuk memastikan apakah tumor adrenal merupakan feokromositoma sekretorik. Tes ini mungkin juga berguna untuk pasien normotensi dengan paraganglioma; tumor mungkin hanya mengeluarkan dopamin, yang dapat diikuti sebagai penanda tumor.

CgA serum meningkat pada sekitar 85% pasien dengan feokromositoma atau paraganglioma dan kadarnya berkorelasi dengan ukuran tumor, menjadi lebih tinggi pada pasien dengan penyakit metastasis. Serum CgA harus diuji dalam keadaan puasa, karena kadarnya meningkat setelah makan. Peningkatan kadar CgA yang menyestatkan juga terjadi pada pasien dengan azotemia atau hipergastrinemia, dan pada mereka yang diobati

dengan kortikosteroid atau penghambat pompa proton. Serum CgA tidak spesifik untuk feokromositoma, sehingga pengukurannya tidak terlalu berguna untuk diagnosis awal.

Tes supresi klonidin dapat membantu membedakan apakah peningkatan kadar normetanephrine bebas plasma bersifat fisiologis atau menunjukkan feokromositoma. Metanephrine bebas yang difraksinasi dalam plasma diukur sebelum pemberian klonidin (0,3 mg per oral) dan 3 jam setelahnya. Penurunan normetanephrine plasma ke dalam kisaran normal atau penurunan lebih dari 40% dari nilai dasar membantu menyingkirkan adanya tumor.

Hiperglikemia dapat terjadi pada sekitar 35% pasien tetapi biasanya ringan. Proteinuria ditemukan pada sekitar 10-20% pasien. Leukositosis sering terjadi. Dapat terjadi eritrositosis atau eosinofilia. LED terkadang meningkat. PRA dapat ditingkatkan dengan katekolamin.

C. Pencitraan

1. Pemindaian CT dan MRI — Jika diduga ada **pheochromocytoma** adrenal, CT scan abdomen tanpa kontras dapat dilakukan. Glukagon tidak boleh digunakan

selama pemindaian, karena dapat memicu krisis hipertensi pada pasien dengan feokromositoma.

Keuntungan pemindaian MRI adalah tidak membutuhkan pewarna kontras intravena; kurangnya radiasi menjadikannya pencitraan ini sebagai pilihan selama kehamilan dan masa kanak-kanak dan untuk pencitraan serial. Baik CT scan dan MRI memiliki sensitivitas sekitar 90% untuk feokromositoma adrenal dan sensitivitas 95% untuk tumor adrenal di atas 0,5 cm. Namun, CT dan MRI kurang sensitif untuk mendeteksi tumor rekuren, metastasis, dan paraganglioma ekstra-adrenal. Jika tidak ditemukan tumor adrenal, pemindaian diperluas hingga mencakup seluruh abdomen, panggul, dan dada.

2. Pencitraan nuklear — Tidak ada modalitas pencitraan inti yang 100% sensitif untuk feokromositoma atau paraganglioma. Pencitraan *positron emission tomography* (PET) memberikan hasil pencitraan yang lebih tajam daripada skintigrafi. Pencitraan inti biasanya dikombinasikan dengan pencitraan volumetrik (CT atau MRI) untuk menentukan ukuran dan lokasi tumor yang tepat. Pemindaian dengan ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET adalah

pemindaian paling sensitif, mendeteksi sekitar 90% feokromositoma, paraganglioma, dan metastasis.

Pemindaian dengan ^{18}F FDG-PET dapat mendeteksi sekitar 54% metastasis tetapi lebih sensitif untuk pasien dengan mutasi germline SDHB. Namun, pemindaian ^{18}F FDG-PET tidak spesifik untuk feokromositoma atau paraganglioma.

Skintigrafi seluruh tubuh dengan ^{123}I -MIBG dapat melokalisasi dan mengkonfirmasi feokromositoma adrenal dengan sensitivitas lebih dari 90%, tetapi hanya sekitar 67% sensitif untuk tumor dan metastasis ekstra-adrenal (paraganglioma) dan juga kurang sensitif untuk feokromositoma terkait PRA 2– atau PRA 3. Skintigrafi ^{123}I -MIBG juga kurang sensitif untuk tumor yang sangat agresif. Sebelum pemindaian, pasien diberikan KI untuk secara kompetitif menghambat penyerapan ^{123}I bebas ke dalam tiroid. Juga, obat-obatan yang mengurangi serapan ^{123}I -MIBG harus dihindari: antidepresan trisiklik dan cyclobenzaprine (6 minggu); dan amfetamin, dekonjestan, kokain, fenotiazin, haloperidol, labetalol, dan penghambat reuptake serotonin dan norepinefrin (2 minggu). Interferensi dari obat perlu dicurigai pada hasil

scan ^{123}I -MIBG negatif yang tidak menunjukkan ambilan yang normal di kelenjar saliva.

Diagnosis Banding

Kondisi tertentu yang meniru feokromositoma terkait: tirotoksikosis, hipertensi esensial labil, miokarditis, glomerulonefritis atau lesi ginjal lainnya, eklampsia, porfiria intermiten akut, ketidakstabilan pembuluh darah hipogonad (*hot flushes*), serangan kecemasan, penggunaan kokain atau amfetamin, dan penghentian klonidin. Pasien yang memakai antidepresan MAO inhibitor nonselektif dapat mengalami krisis hipertensi setelah makan makanan yang mengandung tyramine. Pasien dengan eritromelalgia dapat mengalami krisis hipertensi. Stenosis arteri ginjal dapat menyebabkan hipertensi berat dan dapat terjadi bersamaan dengan feokromositoma. Metanephrines bebas yang difraksinasi dalam plasma dapat meningkat pada apnea tidur atau dengan penyakit yang membuat stres. Pada CT scan, feokromositoma adrenal harus dibedakan dari adenoma adrenal dan massa lainnya. Penyerapan skintigrafi ^{123}I -MIBG di kelenjar adrenal dapat merupakan serapan

fisiologis dan kadang-kadang juga ditemukan pada adenoma adrenal jinak.

Tatalaksana Medis

Pasien harus menerima pengobatan yang memadai untuk hipertensi dan takiaritmia sebelum operasi untuk feokromositoma/paraganglioma. Pasien disarankan untuk mengukur tekanan darah mereka setiap hari dan segera ketika terjadi serangan hebat. Beberapa pasien dengan feokromositoma atau paraganglioma tidak mengalami hipertensi dan tidak memerlukan manajemen antihipertensi praoperatif. Penghambat alfa atau penghambat saluran kalsium dapat digunakan, baik sendiri atau dalam kombinasi. Tekanan darah harus dikontrol sebelum beta-blocker kardioselektif ditambahkan untuk mengontrol takiaritmia. Pasien normotensi dengan feokromositoma atau paraganglioma simpatis tidak memerlukan penghambat alfa pra operasi, yang meningkatkan kebutuhan vasopresor dan koloid setelah reseksi tumor.

Penghambat alfa biasanya diberikan untuk persiapan operasi. Fenoksibenzamin adalah penghambat

alfa non selektif kerja-panjang dengan waktu paruh 24 jam; Awalnya diberikan dengan dosis 10 mg per oral setiap 12 jam, meningkat secara bertahap sekitar 10 mg / hari setiap 3 hari sampai hipertensi terkontrol. Dosis pemeliharaan berkisar dari 10 mg / hari sampai 120 mg/hari. Doxazosin (waktu paruh 22 jam), alfa-1-blocker selektif, juga dapat digunakan dalam dosis 2–32 mg setiap hari. Penghambat alfa yang optimal dicapai ketika tekanan arteri terlentang di bawah 140/90 mm Hg atau serendah mungkin untuk pasien yang memiliki tekanan arteri berdiri di atas 80/45 mm Hg.

Penghambat kanal kalsium (nifedipine ER atau nikardipin ER) sangat efektif dan biasanya ditambahkan ke penghambat alfa, tetapi dapat digunakan sendiri. Nifedipine ER awalnya diberikan secara oral dengan dosis 30 mg / hari, meningkatkan dosis secara bertahap hingga maksimum 60 mg dua kali sehari. Penghambat saluran kalsium lebih baik daripada fenoksibenzamin untuk penggunaan jangka panjang, karena menyebabkan lebih sedikit kelelahan, hidung tersumbat, dan hipotensi ortostatik. Namun, obat ini tidak boleh digunakan untuk pasien dengan gagal jantung parah. Untuk krisis

hipertensi akut (tekanan darah sistolik lebih tinggi dari 170 mm Hg) kapsul nifedipine 10 mg dapat dikunyah dan ditelan. Nifedipine cukup berhasil untuk mengobati hipertensi akut pada pasien pheochromocytoma / paraganglioma, bahkan di rumah; ini cukup aman selama tekanan darah dipantau dengan cermat.

Beta-blocker (misalnya, metoprolol XL) sering dibutuhkan setelah pemberian penghambat alfa atau saluran kalsium. Penggunaan *beta-blocker* sebagai terapi antihipertensi awal telah menghasilkan status "alfa tanpa lawan" yang menyebabkan memburuknya hipertensi secara paradoks. Labetalol telah menggabungkan aktivitas penghambat alfa dan beta dan merupakan agen yang efektif, tetapi dapat menyebabkan hipertensi paradoks jika digunakan sebagai agen antihipertensi awal. Labetalol juga dapat mengganggu penentuan katekolamin di beberapa laboratorium dan mengurangi pengambilan radioisotop oleh tumor, sehingga pemberiannya harus dihentikan setidaknya selama 4–7 hari sebelum pemindaian atau terapi ^{123}I -MIBG atau ^{18}F FDG-PET atau terapi dosis tinggi ^{131}I -MIBG.

Tatalaksana Operatif

Operasi pengangkatan pheochromocytomas atau paragangliomas abdomen adalah pengobatan pilihan. Untuk pembedahan, pendekatan tim — ahli endokrinologi, ahli anestesi, dan ahli bedah — sangat penting. Operasi laparoskopi lebih disukai, tetapi tumor besar dan invasif membutuhkan laparotomi terbuka. Pasien dengan feokromositoma familial atau bilateral yang kecil dapat menjalani reseksi tumor selektif, dengan menghindari korteks adrenal; namun, ada tingkat kekambuhan 10% selama 10 tahun.

Sebelum pembedahan, kontrol tekanan darah harus dipertahankan minimal 4–7 hari atau sampai status jantung optimal ditetapkan. EKG harus dipantau hingga stabil. (Mungkin diperlukan waktu seminggu atau bahkan berbulan-bulan untuk memperbaiki perubahan EKG pada pasien dengan katekolamin miokarditis, dan mungkin bijaksana untuk menunda operasi sampai saat itu dalam kasus seperti itu.) Pasien harus diawasi dengan sangat ketat selama operasi untuk segera mendeteksi perubahan tekanan darah yang tiba-tiba atau aritmia jantung.

Hipertensi berat intraoperatif ditangani dengan nikardipin intravena kontinu (penghambat saluran kalsium kerja pendek), 2-6 mcg/kg/menit, atau nitroprusside, 0,5-10 mcg/kg/menit. Pemberian nitroprusside yang berkepanjangan dapat menyebabkan toksisitas sianida. Takiaritmia diobati dengan atenolol intravena (bolus 1 mg), esmolol, atau lidokain.

Autotransfusi 1-2 unit darah pada 12 jam sebelum operasi ditambah penggantian volume intraoperatif yang banyak mengurangi risiko hipotensi dan syok pasca operasi yang disebabkan oleh desensitisasi reseptor alfa-1 vaskular. Syok diobati dengan saline atau koloid intravena dan norepinefrin intravena dosis tinggi. Dekstrosa 5% intravena diinfuskan pasca operasi untuk mencegah hipoglikemia.

Komplikasi

Semua komplikasi hipertensi berat mungkin ditemui. Selain itu, kardiomiopati yang diinduksi katekolamin dapat terjadi. Gagal jantung yang parah dan kolaps kardiovaskular dapat terjadi pada pasien selama paroksisma. Kematian mendadak dapat terjadi karena

aritmia jantung. ARDS dan krisis multisistem dapat terjadi secara akut sehingga manifestasi awal pheochromocytoma dapat berupa hipotensi atau bahkan syok. Krisis hipertensi dengan kebutaan mendadak atau kecelakaan serebrovaskular tidak jarang terjadi.

Setelah pengangkatan tumor, keadaan hipotensi berat dan syok (resisten terhadap epinefrin dan norepinefrin) dapat terjadi dengan pengendapan cedera ginjal akut atau infark miokard. Hipotensi dan syok dapat terjadi akibat infark spontan atau perdarahan tumor.

Feokromositoma dan paraganglioma dapat bermetastasis. Sel-sel ini juga dapat berkembang biak di dalam peritoneum, baik secara spontan atau sebagai komplikasi selama reseksi bedah. Pembenihan abdomen seperti itu dapat menyebabkan tumor intra-abdomen multifokal berulang, suatu kondisi yang dikenal sebagai feokromotosis.

Feokromositoma pada Kehamilan

Meski jarang, feokromositoma harus selalu diperhatikan pada wanita dengan hipertensi atau takikardia yang sedang merencanakan kehamilan. Anggota keluarga yang

rentan dari keluarga dengan sindrom feokromositoma familial harus diskriming untuk feokromositoma saat merencanakan kehamilan, meskipun tidak ada gejala sama sekali. Selama kehamilan, wanita dengan hipertensi, gagal jantung, atau edema paru harus diskriming untuk feokromositoma. Ultrasonografi janin juga dapat mendeteksi feokromositoma sebagai massa adrenal insidental. Feokromositoma yang tidak diobati memiliki tingkat mortalitas sebesar 25% untuk ibu dan 50% pada janin. Diagnosis biasanya tertunda, karena hipertensi, takikardia, nyeri abdomen, dan nyeri dada sering dikaitkan dengan preeklamsia dan kehamilan itu sendiri. Kecurigaan untuk feokromositoma dikonfirmasi dengan peningkatan metanephrine fraksionasi bebas plasma puasa yang diambil pada saat istirahat. MRI lebih disukai dibanding USG untuk mendeteksi massa adrenal. Dalam kasus yang didiagnosis, ibu harus menjalani tes genetik untuk mutasi germline yang terkait dengan feokromositoma. Wanita yang memiliki hipertensi diterapi dengan fenoksibenzamin, penghambat kanal kalsium (nifedipin atau nikardipin), atau keduanya. Penyekat beta harus digunakan dengan bijaksana, karena

dapat menyebabkan pertumbuhan janin terhambat. Waktu yang optimal untuk operasi laparoskopi pengangkatan feokromositoma adalah selama trimester kedua dan sebelum kehamilan 24 minggu. Wanita dengan feokromositoma yang didiagnosis setelah usia kehamilan 28 minggu paling baik diobati secara medis sampai mereka dapat menjalani operasi sesar elektif pada usia kehamilan 38 minggu.

Metastasis Feokromositoma dan Paraganglioma

Histopatologi surgikal untuk feokromositoma dan paraganglioma tidak dapat memastikan apakah tumor tersebut bersifat ganas. Hanya keberadaan metastasis yang menentukan keganasan, sehingga klasifikasi tumor endokrin WHO menggunakan istilah "feokromositoma metastasis" untuk menggantikan "feokromositoma malignan." Oleh karena itu, semua feokromositoma dan paraganglioma harus diperiksa karena kemungkinan ganas. Penting untuk memeriksa kembali tekanan darah dan kadar metanephrine fraksinasi dalam plasma sekitar 4-6 minggu pasca operasi, setidaknya setiap 6 bulan selama 5 tahun, kemudian setahun sekali seumur hidup

dan segera jika ada hipertensi, gejala yang mencurigakan, atau metastasis yang jelas.

Metastasis dari feokromositoma atau paraganglioma hanya terlihat pada sekitar 35% ketika tumor primer ditemukan. 65% metastasis lainnya muncul secara klinis rata-rata 5,5 tahun ((kisaran 0,3 -53 tahun)) setelah diagnosis awal. Karena beberapa metastasis lamban, penting untuk menyesuaikan pengobatan untuk setiap individu sesuai dengan agresivitas tumor mereka. Kebanyakan ahli bedah mereseksi tumor primer dan tumor metastasis yang lebih besar (*debulking*). Metastasis tanpa gejala dan lamban dapat dipantau di bawah pengawasan ketat tanpa pengobatan.

A. Kemoterapi

Berbagai rejimen kemoterapi telah digunakan, tetapi belum ada uji klinis terkontrol yang membandingkan rejimen atau apakah rejimen apa pun meningkatkan harapan hidup secara keseluruhan. Regimen kemoterapi yang paling umum menggabungkan siklofosfamid intravena, vincristine, dan dacarbazine selama 2 hari dalam siklus yang diulang setiap 3 minggu (Tabel 39–3).

Sekitar sepertiga dari pasien mengalami beberapa derajat remisi sementara. Sunitinib, penghambat tirosin kinase, juga dapat menghasilkan remisi. Regimen kemoterapi lain menggunakan temozolomide, yang biasanya merupakan kemoterapi yang paling ditoleransi dan sangat efektif untuk metastasis feokromositoma atau paraganglioma pada pasien dengan mutasi germline SDHB. Setiap rejimen kemoterapi memiliki toksisitas.

Metyrosine bekerja dengan mengurangi sintesis katekolamin tetapi tidak menghambat pertumbuhan progresif dari metastasis. Metyrosine memiliki efek samping pada SSP dan menyebabkan kristaluria; status hidrasi pasien harus dipastikan.

B. Terapi Targeted Radioisotop

1. **¹³¹I-MIBG** — Sekitar 60% pasien dengan metastasis feokromositoma atau paraganglioma memiliki tumor dengan serapan ¹²³I-MIBG yang cukup pada pemindaian diagnostik untuk memungkinkan terapi dengan ¹³¹I-MIBG aktivitas tinggi. Azedra (¹³¹Iodobenguanine) telah disetujui FDA untuk digunakan sebagai terapi untuk pasien dengan feokromositoma metastasis atau

paraganglioma. Obat yang mengurangi serapan MIBG harus dihindari, terutama labetalol, fenotiazin, trisiklik, dan simpatomimetik. Sindrom mielodisplastik dan leukemia dapat berkembang beberapa tahun setelah terapi ^{131}I -MIBG, dengan risiko sebanding dengan jumlah kumulatif isotop. ARDS dan kegagalan multisystem dapat jarang terjadi setelah terapi ^{131}I -MIBG, terutama pada pasien dengan proteinuria sebelum pengobatan.

2. Perawatan radionuklida reseptor peptida (PRRT)

—Terapi ini menggunakan analog somatostatin bertanda radioisotop untuk melawan tumor neuroendokrin yang mengekspresikan reseptor somatostatin. ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera) telah disetujui FDA untuk digunakan sebagai terapi pasien dengan tumor neuroendokrin gastroenteropankreas metastatik (*gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors* (GEP-NETs)); terapi ini juga digunakan secara *off-label* dan sesuai protokol untuk mengobati pasien dengan metastasis feokromositoma dan tumor paraganglioma, yang 90% di antaranya keranjingan PRRT.

C. Pengobatan untuk Metastasis Tulang

Pasien dengan metastasis tulang osteolitik yang signifikan dapat diobati dengan menggunakan terapi radiasi sinar eksternal. Pasien dengan metastasis pada vertebra dan kompresi medula spinalis memerlukan dekompresi bedah dan kifoplasti. Asam zoledronat intravena atau denosumab subkutan juga dapat diberikan pada pasien dengan metastasis tulang osteolitik.

Prognosis

Feokromositoma atau paraganglioma simpatis dianggap ganas jika terdapat metastasis, tetapi metastasis mungkin memerlukan waktu bertahun-tahun untuk menjadi jelas secara klinis. Oleh karena itu, pengawasan seumur hidup direkomendasikan. Keganasan lebih mungkin terjadi pada tumor yang lebih besar dan untuk paraganglioma. Prognosisnya baik untuk pasien dengan feokromositoma yang direseksi sebelum sampai pada kerusakan kardiovaskular. Hipertensi biasanya hilang setelah pembedahan berhasil, tetapi dapat menetap atau kembali pada 25% pasien meskipun pembedahan berhasil. Dalam kasus seperti itu, evaluasi ulang biokimia diperlukan

untuk mendeteksi kemungkinan feokromositoma kedua atau metastasis.

Tingkat kematian akibat pembedahan adalah di bawah 3% dengan penggunaan teknik bedah laparoskopi, pemantauan intraoperatif, dan kontrol tekanan darah pra operasi dengan menggunakan obat-obatan penyekat alfa atau penghambat kanal kalsium.

Pasien dengan metastasis feokromositoma atau paraganglioma memiliki prognosis yang sangat bervariasi. Beberapa metastasis lamban dan mungkin tidak berkembang atau mungkin muncul secara klinis selama beberapa dekade setelah diagnosis tumor primer. Metastasis dari paraganglioma kepala-leher tumbuh sangat lambat. Namun, beberapa dari tumor ini bersifat sangat agresif. Perkembangan penyakit yang cepat telah dikaitkan dengan jenis kelamin pria, usia yang lebih tua, ukuran tumor primer yang lebih besar, hipersekresi dopamin, kegagalan untuk menjalani reseksi tumor primer, beban tumor yang sangat tinggi, dan metastasis yang terlihat pada saat diagnosis tumor primer.

- Groeben H et al. International multicentre review of perioperative management and outcome for catecholamine producing tumours. *Br J Surg*. 2020 Jan;107(2):e170–8. [PMID: 31903598]
- Jasim S et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: management of endocrine manifestations, surgery and ablative procedures and systemic therapies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Oct 24:101354. [PMID: 31685417]
- Lenders JWM et al. Pheochromocytoma and pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Sep;48(3):605–17. [PMID: 31345526]
- Neumann HPH et al. Pheochromocytoma and paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019 Aug 8;38(6):552–65. [PMID: 31390501]
- Sbardella E et al. Pheochromocytoma: an approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Oct 22:101346. [PMID: 31708376]
- Tevosian SG et al. Pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Dec;48(4):727–50. [PMID: 31655773]

MASSA ADRENAL YANG DITEMUKAN SECARA INSIDENTAL

Insidentaloma adrenal didefinisikan sebagai nodul adrenal yang ditemukan secara kebetulan hingga 4% dari CT scan abdomen atau MRI yang diperoleh karena alasan lain. Meskipun sebagian besar insidentaloma adrenal

adalah adenoma adrenal jinak, selalu perlu untuk menentukan apakah massa tersebut ganas atau feokromositoma dan apakah massa tersebut mengeluarkan kortisol atau aldosteron yang berlebihan. Pasien dengan nodul adrenal dengan kemungkinan manifestasi hiperkortisolisme harus diskriminasi untuk sindrom Cushing dengan mengukur kadar ACTH plasma, kortisol serum, dan DHEAS serum; pasien dengan ACTH rendah atau normal rendah, DHEAS yang tersupresi, atau kortisol yang tinggi kemudian harus dinilai dengan tes supresi deksametason 1 mg (lihat sindrom Cushing). Pasien dengan hipertensi diskriminasi untuk aldosteronisme primer dengan PRA dan aldosteron serum (lihat Aldosteronisme Primer). Insidentaloma adrenal harus dinilai untuk feokromositoma jika kepadatannya lebih besar dari atau sama dengan 10 HU, terutama bila diameternya melebihi 3 cm, kepadatan melebihi 10 HU, dan pada pasien dengan hipertensi atau gejala lain yang mencurigakan; skrining dilakukan dengan mengukur kadar metanephrine bebas fraksinasi dalam plasma.

Ketika insidentaloma adrenal yang lebih besar dari 4 cm terdeteksi pada pasien tanpa riwayat keganasan,

maka massa tersebut harus direseksi, kecuali jika merupakan mielolipoma jinak, perdarahan, atau kista adrenal. Massa 3-4 cm juga dapat direseksi jika memiliki karakteristik yang mencurigakan (heterogenitas atau ketidakteraturan). Insidentaloma adrenal yang lebih kecil biasanya diamati setelah pemeriksaan endokrin. CT scan non-kontras harus dilakukan untuk menentukan massa jenis. Sekitar 99,5% dari feokromositoma adrenal memiliki kepadatan lebih dari atau sama dengan 10 HU; pasien dengan insidentaloma adrenal dengan kepadatan lebih dari atau sama dengan 10 HU yang tidak direseksi memerlukan *follow-up* klinis dan *follow-up* CT dalam 6-12 bulan.

Bourdeau I et al. Management of endocrine disease: differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2018 Aug;179(2):R57–67. [PMID: 29748231]

Jason DS et al. Evaluation of an adrenal incidentaloma. *Surg Clin North Am.* 2019 Aug;99(4):721–9. [PMID: 31255202]

Zhang Z et al. Clinical analysis of adrenal lesions larger than 5 cm in diameter (an analysis of 251 cases). *World J Surg Oncol.* 2019 Dec 16;17(1):220. [PMID: 31842905]

GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS (GEP-NETS) DAN TUMOR KARSINOID

ESSENSIAL

- GEP-NET adalah tumor neuroendokrin yang berasal dari saluran pencernaan.
- Sekitar 60% GEP-NET bersifat tidak sekretorik atau sekretorik tanpa disertai manifestasi klinis; tumor ini mungkin terdeteksi secara kebetulan atau mungkin muncul seiring dengan penurunan berat badan, sakit abdomen, atau ikterus.
- Tumor karsinoid berasal dari usus atau paru-paru, menghasilkan serotonin, dan dapat bermetastasis.

Pertimbangan Umum

GEP-NETs adalah bagian dari tumor neuroendokrin (NET) yang muncul dari lambung, usus, atau pankreas endokrin.

Insiden GEP-NET yang dilaporkan telah meningkat menjadi sekitar 37 per juta setiap tahun di Amerika Serikat karena deteksi insidental tumor kecil pada pemindaian abdomen. Sekitar 40% tumor tersebut menghasilkan hormon yang juga berfungsi sebagai

penanda tumor, yang penting untuk diagnosis dan tindak lanjut. 65% GEP-NET tidak dapat dioperasi atau metastatik. Hingga 25% dari GEP-NETs dikaitkan dengan satu dari empat kelainan bawaan yang berbeda: MEN 1, penyakit von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatosis 1 (NF-1), dan tuberous sclerosis complex (TSC). Pada MEN 1, GEP-NET biasanya merupakan gastrinoma, karsinoid, atau tumor yang tidak berfungsi dan merupakan penyebab umum kematian. Pada VHL, GEP-NET biasanya jinak dan multipel.

Insulinoma adalah jenis GEP-NET fungsional yang paling umum dan biasanya berukuran kecil, intrapancreas, dan jinak (90%) dan mengeluarkan insulin dalam jumlah yang berlebihan. Insulinoma juga menghasilkan proinsulin dan C-peptida. Insulinoma soliter pada 95% kasus sporadis tetapi multipel pada sekitar 90% kasus yang timbul pada MEN 1. (Lihat Bab 27.)

Gastrinoma menghasilkan hormon gastrin dalam jumlah yang berlebihan (serta gastrin "besar"). Sekitar 50% gastrinoma bersifat ganas dan bermetastasis ke hati. Gastrinoma biasanya ditemukan di duodenum (49%),

pankreas (24%), atau kelenjar getah bening (11%). Gastrinoma sporadis jarang dicurigai pada permulaan gejala; biasanya, ada penundaan 5 tahun dalam diagnosis. Sekitar 22% gastrinoma timbul pada pasien MEN 1, yang biasanya muncul pada usia yang lebih muda, seringkali dengan tumor multipel; hiperparatiroidisme dapat terjadi bertahun-tahun sebelum atau setelah ditemukannya gastrinoma.

Glukagonoma jarang ditemukan dan biasanya bersifat ganas, meskipun tampilan histologisnya jinak. Tumor ini biasanya muncul sebagai tumor intrapankreas besar dengan 60% memiliki metastasis hati yang terlihat pada saat diagnosis. Selain glukagon, mereka biasanya mengeluarkan hormon tambahan, termasuk gastrin.

Somatostatinoma sangat jarang dan biasanya tunggal. Mereka muncul di pankreas (50%) atau usus kecil. Mereka mengeluarkan somatostatin.

VIPoma cukup jarang ditemukan dan biasanya merupakan tumor intrapankreas tunggal dengan metastasis biasanya terlihat (80%) saat diagnosis. Tumor ini menghasilkan polipeptida usus vasoaktif (VIP).

CCKoma adalah tumor langka pada pankreas endokrin yang mengeluarkan kolesistokinin.

Tumor karsinoid dapat timbul dari usus halus (53%, terutama ileum terminal), kolon (12%), esofagus melalui duodenum (6%), atau paru (karsinoid bronkial [5%]). Sekitar 20% kasus ditemukan berupa metastasis tanpa lokasi primer yang diketahui. Karsinoid dapat berlipat ganda pada sekitar 28% kasus. Meskipun perkembangan tumor ini biasanya lamban, metastasis sering terjadi, terutama ke hati, kelenjar getah bening, dan peritoneum.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Tumor nonfungsional biasanya muncul dengan efek massa dan metastasis, seperti pankreatitis, ikterus, sakit abdomen, atau penurunan berat badan.

Insulinoma mengeluarkan insulin dan muncul dengan gejala hipoglikemia pada puasa. (Lihat Bab 27.)

Gastrinoma biasanya muncul dengan penyakit tukak lambung — nyeri abdomen (75%), mulas (44%), perdarahan (25%) - atau penurunan berat badan (17%)

(sindrom Zollinger-Ellison). Endoskopi biasanya menunjukkan rugae lambung hiperplastik (94%).

Glukagonoma biasanya muncul dengan penurunan berat badan yang disebabkan oleh glukagonstimulasi glukoneogenesis protein di hati dan katabolisme protein terkait. Manifestasi umum lainnya termasuk diare, mual, tukak lambung, hipoaminoasidemia, atau eritema migrasi nekrolitik, yang dikenal sebagai "sindrom glukagonoma." Diabetes melitus berkembang pada sekitar 35% pasien. Harapan hidup rata-rata adalah 34 bulan setelah diagnosis.

Somatostatinoma dapat muncul dengan tiga serangkai gejala klasik: diabetes melitus karena penghambatan sekresi insulin dan glukagon; kolelitiasis karena penghambatan motilitas kandung empedu; dan steatorrhea karena penghambatan fungsi eksokrin pankreas. Diare, hipoklorhidria, dan anemia juga bisa terjadi.

VIPoma biasa disertai dengan diare cair yang banyak (tak kunjung sembuh), hipokalemia, dan achlorhydria ("WDHA"), yang disebut sindrom Verner-Morrison.

CCKoma bisa muncul dengan metastasis hati dan gejala diare, penyakit tukak lambung, dan penurunan berat badan. Pasien mengalami peningkatan kadar kolesistokinin dan CgA serum.

Tumor karsinoid dapat menyebabkan "sindrom karsinoid": episode nyeri abdomen, diare, bronkospasme, dan penurunan berat badan. Kulit kering dan kemerahan biasanya mempengaruhi dada bagian atas, leher, dan wajah dan berlangsung dari 30 detik hingga 30 menit, pada karsinoid bronkial dapat berlangsung selama berhari-hari. Meskipun sakit abdomen dan diare dapat terjadi bersamaan dengan kemerahan, biasanya gejala-gejala ini terjadi di waktu yang berbeda. Kemerahan dapat terjadi tanpa sebab atau dipicu oleh olahraga, anestesi, rangsangan emosional, atau makanan (pisang, tomat, keju, kiwi, terong, dan alkohol). Namun, sindrom karsinoid yang parah hanya terjadi pada sekitar 10% tumor. Manifestasi lain termasuk penyakit jantung karsinoid yang disebabkan oleh plak fibrotik endokardial. Fibrosis yang diinduksi tumor juga dapat terjadi di retroperitoneum, menyebabkan obstruksi pada ureter atau di penis sehingga menyebabkan penyakit Peyronie.

Pellagra (glositis, kebingungan, kulit kering), yang dihasilkan dari konversi triptofan (prekursor niasin) menjadi serotonin oleh sel tumor, dapat berkembang pada pasien yang terkena dengan metastasis luas.

Karsinoid bronkial mengeluarkan serotonin dan dapat menghasilkan sindrom karsinoid bahkan tanpa metastasis hati. Karsinoid foregut mengeluarkan serotonin yang dimetabolisme di hati dan menghasilkan sindrom karsinoid hanya jika telah bermetastasis ke hati. Karsinoid apendiks biasanya ditemukan secara kebetulan selama operasi usus buntu; hemikolektomi diperlukan jika tumor berukuran 2 cm atau lebih besar atau memiliki histopatologi yang kurang baik. Karsinoid sekum sering muncul dengan obstruksi usus atau perdarahan usus. Karsinoid hindgut jarang menghasilkan serotonin dan tidak menyebabkan sindrom karsinoid.

Hormon ektopik dapat disekresikan oleh GEP-NETs. Sekresi ACTH ektopik dari karsinoid bronkial atau tumor neuroendokrin pankreas (pNET) dapat menyebabkan sindrom Cushing.

B. Temuan Laboratorium

Sekitar 40% GEP-NET bersifat fungsional, menghasilkan hormon yang berfungsi sebagai penanda tumor, yang penting untuk diagnosis dan tindak lanjut. Untuk tumor karsinoid, serotonin serum dapat meningkat bersama dengan asam 5-hidroindoleasetat urin (5-HIAA). Selain itu, CgA serum dapat meningkat pada tumor neuroendokrin dan dapat menjadi penanda tumor berguna lainnya.

C. Pencitraan

Lokalisasi GEP-NET dan metastasisnya paling baik dilakukan dengan pemindaian PET menggunakan ^{68}Ga -DOTATATE, analog somatostatin berlabel radiol. Untuk metastasis hati, pemindaian MRI lebih sensitif daripada CT.

Untuk insulinomas, studi lokalisasi pra operasi kurang berhasil dan memiliki sensitivitas sebagai berikut: ultrasonografi 25%, CT 25%, ultrasonografi endoskopik 27%, pengambilan sampel vena portal transhepatik 40%, dan arteriografi 45%. Hampir semua insulinoma dapat ditemukan pada saat pembedahan dengan kombinasi palpasi intraoperatif (sensitivitas 55%) dan ultrasonografi

(sensitivitas 75%), dan ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET (sensitivitas 90%). Tumor mungkin terletak di kepala atau leher pankreas (57%), batang tubuh (15%), atau ekor (19%) atau di duodenum (9%). MRI digunakan untuk menyaring anggota keluarga dengan sindrom genetik yang mempengaruhi kerentanan mereka untuk memiliki GEP-NETs.

Tatalaksana

Pembedahan adalah manajemen awal utama untuk semua jenis GEP-NET dan merupakan pilihan yang masuk akal bahkan untuk pasien stadium IV. Agresivitas operasi dapat bervariasi dari debulking konservatif hingga reseksi radikal dan bahkan transplantasi hati.

Dengan adanya gastrinoma, hiperasiditas lambung dari sindrom Zollinger-Ellison diobati dengan penghambat pompa proton dengan dosis empat kali lipat dari biasanya. Penghambat pompa proton meningkatkan gastrin serum, yang seharusnya berguna sebagai penanda tumor untuk kekambuhan gastrinoma setelah reseksi bedah.

Visualisasi tumor pada pencitraan ^{68}Ga -DOTATATE-PET menunjukkan bahwa tumor ini dapat merespons sediaan analog somatostatin yang bekerja lama, termasuk lanreotida (Somatuline Depot) dan octreotide (Sandostatin LAR Depot). Suntikan Octreotide LAR 20-30 mg subkutan diperlukan setiap 4 minggu. Pengobatan memperbaiki gejala pada pasien dengan tumor yang berfungsi dan juga tampaknya meningkatkan harapan hidup bebas perkembangan pada pasien dengan GEP-NET yang berfungsi atau tidak berfungsi. Metastasis hati yang membesar dapat diembolisasi dengan resin berlabel ^{90}Y atau mikrosfer kaca. Untuk pasien dengan metastasis progresif, kemoterapi (misalnya, everolimus) akan meningkatkan harapan hidup tanpa disertai progresivitas tumor bila diberikan terapi analog somatostatin (Tabel 39-2). Pasien dengan GEP-NET yang terus berkembang dapat diobati dengan PRRT, biasanya dengan empat infus terpisah ^{177}Lu -DOTATE (Lutathera).

Prognosis

Prognosis untuk pasien dengan GEP-NET bervariasi, tergantung pada kelas dan stadium tumor. Pasien dengan GEP-NET yang berdiferensiasi baik atau sedang (Ki-67, penanda proliferasi seluler, kurang dari 20%) memiliki harapan hidup yang lebih baik dibandingkan dengan mereka yang memiliki tumor berdiferensiasi buruk. Tumor yang lebih kecil tanpa metastasis yang terdeteksi memiliki kemungkinan yang jauh lebih rendah untuk kambuh setelah operasi. Namun, kebanyakan pasien dengan GEP-NETs adalah stadium IV dengan metastasis hati pada saat diagnosis. Namun demikian, metastasis derajat rendah mungkin lambat atau tumbuh lambat dan dapat merespon terhadap oktreotida atau lanreotida. Prognosis keseluruhan untuk pasien dengan GEP-NETs jauh lebih baik daripada untuk adenokarsinoma yang muncul dari organ yang sama. Prognosisnya lebih buruk untuk pasien dengan kadar pankreastatin serum di atas 500 pmol/L, karena berhubungan dengan jumlah metastasis hati.

Tingkat komplikasi bedah untuk GEP-NETs adalah sekitar 40%, dengan pasien umumnya mengembangkan fistula dan infeksi. Reseksi pankreas ekstensif dapat

menyebabkan diabetes melitus. Harapan hidup 5 tahun secara keseluruhan lebih tinggi pada tumor fungsional (77%) dibandingkan dengan tumor nonfungsional (55%) dan lebih tinggi pada tumor jinak (91%) dibandingkan dengan tumor ganas (55%). Untuk pasien dengan gastrinoma, tingkat harapan hidup 5, 10, dan 20 tahun dengan MEN 1 masing-masing adalah 94%, 75%, dan 58%, sedangkan tingkat harapan hidup untuk pasien dengan gastrinoma sporadis masing-masing adalah 62%, 50%, dan 31%.

Cives M et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):471–87. [PMID: 30295930]

Howe JR et al. The surgical management of small bowel neuroendocrine tumors: consensus guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas.* 2017 Jul;46(6):715–31. [PMID: 28609357]

Scott AT et al. Evaluation and management of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am.* 2019 Aug;99(4):793–814. [PMID: 31255207]

Strosberg JR et al. North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2017 Jul;46(6):707–14. [PMID:28609356]

MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA (MEN)

MEN TIPE 1-4

ESSENSIAL

- MEN 1: tumor kelenjar paratiroid, pankreas endokrin dan duodenum, hipofisis anterior, adrenal, tiroid; tumor karsinoid; lipoma dan angiofibroma wajah.
- MEN 2 (sebelumnya MEN 2A): kanker tiroid meduler, hiperparatiroidisme, feokromositoma, penyakit Hirschsprung.
- MEN 3 (sebelumnya MEN 2B): kanker tiroid meduler, feokromositoma, habitus mirip Marfan, neuroma mukosa, ganglioneuroma usus, pubertas tertunda.
- MEN 4: tumor kelenjar paratiroid, kelenjar hipofisis anterior, kelenjar adrenal, ovarium, testis, ginjal.

Sindrom MEN diwariskan secara autosomal dominan dan memiliki kecenderungan untuk mengembangkan tumor dari dua atau lebih kelenjar endokrin yang berbeda (**Tabel 26-11**). Sindrom MEN disebabkan oleh mutasi germline yang berbeda dan tumor timbul ketika mutasi somatik tambahan tertentu terjadi pada organ yang memiliki

kecenderungan. Pasien dengan MEN harus menjalani tes genetik sehingga kerabat tingkat pertama mereka kemudian juga dapat diuji mutasi spesifiknya.

Tabel 26–11. Beberapa sindrom neoplasia endokrin (MEN): kejadian jenis tumor.

| Tipe Tumor | MEN 1 | MEN 2 (2A) | MEN 3 (2B) | MEN 4 |
|--|--------------|-------------------|-------------------|--------------|
| Paratiroid | 95% | 20-50% | Jarang | Umum |
| Pankreas | 54% | | | Umum |
| Pituitari | 42% | | | Umum |
| Karsinoma medula tiroid | | >90% | 80% | |
| Feokromositoma | Jarang | 20-35% | 60% | |
| Ganglioneuroma mukosa dan gastrointestinal | | Jarang | >90% | |
| Lipoma subkutan | 30% | | | |
| Adenoma adrenokortikal | 30% | | | Umum |
| Karsinoid toraks | 15% | | | |
| Adenoma tiroid | 55% | | | Umum |
| Angiofibroma fasial dan kolagenoma | 85% | | | |

1. MEN 1

Neoplasia endokrin multipel tipe 1 (MEN 1, sindrom Wermer) adalah sindrom tumor dengan prevalensi 2-10 per 100.000 orang di Amerika Serikat. Sekitar 90% dari pasien yang terkena memiliki mutasi germline yang terdeteksi pada gen *menin*.

Penyajian MEN 1 cukup bervariasi, bahkan dalam jenis yang sama. Pasien yang terkena rentan terhadap banyak tumor yang berbeda, terutama yang melibatkan paratiroid, pankreas endokrin dan duodenum, dan hipofisis anterior (Tabel 26-11). Nodul adrenal insidental ditemukan pada sekitar 50% pasien yang terkena tetapi jarang keluar. Manifestasi biokimia awal (biasanya hiperkalsemia) sering dapat dideteksi sejak usia 14-18 tahun pada pasien dengan mutasi gen MEN 1, meskipun manifestasi klinis biasanya muncul pada dekade ketiga atau keempat.

Hiperparatiroidisme adalah manifestasi klinis pertama dari MEN 1 pada dua pertiga pasien yang terkena, tetapi dapat muncul kapan saja dalam hidup.

GEP-NET dan karsinoid terjadi pada hingga 70% pasien dengan MEN 1. GEP-NETs dapat mensekresi

hanya polipeptida pankreas atau tidak sekresi sama sekali (20-55%). Gastrinoma terjadi pada sekitar 40% pasien dengan MEN 1. Hiperkalsemia yang terjadi bersamaan, karena hiperparatiroidisme pada MEN 1, merangsang gastrin dan memperburuk sekresi asam lambung; kontrol hiperkalsemia sering mengurangi kadar gastrin serum dan sekresi asam lambung. Tumor karsinoid dapat muncul di paru-paru atau abdomen dan dapat mengalami metastasis, terutama ke hati.

Insulinoma terjadi pada sekitar 10% pasien dengan MEN 1. Tumor neuroendokrin ekstrapankreas sering terjadi pada MEN 1, seringkali ganas, dan termasuk tumor karsinoid biasanya di lokasi foregut (69%), seperti paru-paru, timus, duodenum, atau abdomen.

Adenoma hipofisis adalah tumor yang muncul pada 29% pasien dengan MEN 1 dan akhirnya ditemukan pada sekitar 42% pasien dengan MEN 1. Sekitar 42% dari adenoma hipofisis tersebut tidak sekresi. Sementara mikroadenoma hipofisis nonsekretorik (kurang dari 1 cm dan terdeteksi pada skrining MRI rutin) biasanya bersifat lamban, sekitar 25% dari adenoma hipofisis nonsekresi

adalah makroadenoma (1 cm atau lebih) dan bersifat lebih agresif.

Adenoma atau hiperplasia adrenal terjadi pada sekitar 40% pasien dengan MEN 1 dan 50% bilateral. Tumor ini umumnya jinak dan tidak berfungsi. Lesi adrenal ini tidak tergantung ACTH.

Tumor neuroendokrin timus terjadi pada 3,4% pasien yang terkena, kebanyakan pada pria, dengan harapan hidup 10 tahun sebesar 25%. Tumor neuroendokrin paru terjadi pada 13%, dengan harapan hidup 10 tahun sebesar 71%.

Adenoma tiroid jinak atau gondok multinodular terjadi pada sekitar 55% pasien MEN 1 yang mungkin menjalani tiroidektomi pada saat paratiroidektomi.

Tumor nonendokrin umumnya terjadi pada MEN 1, terutama angiofibroma leher kepala kecil (85%) dan lipoma (30%). Kolagenoma sering ditemukan (70%), bermanifestasi sebagai nodul kulit yang keras. Pasien yang terkena mungkin juga lebih rentan terhadap meningioma, kanker payudara, kanker kolorektal, kanker prostat, dan melanoma maligna.

Secara keseluruhan, pasien dengan MEN 1 mengalami peningkatan angka kematian dengan harapan hidup rata-rata hanya 55 tahun.

2. MEN 2 (sebelumnya MEN 2A)

Neoplasia endokrin multipel tipe 2 (MEN 2A, sindrom Sipple) adalah sindrom tumor autosomal dominan langka yang muncul pada pasien dengan mutasi *gain-of-function* germline pada protoonkogen *ret*. Pemeriksaan genetik mengidentifikasi adanya sekitar 95% individu yang terkena.

Karsinoma tiroid meduler (lebih dari 90%); **hiperparatiroidisme** (30%), dengan hiperplasia atau adenoma dari beberapa kelenjar paratiroid ditemukan pada kebanyakan kasus; **feokromositoma** (30%), yang sering bilateral dan sering asimtomatik; dan **penyakit Hirschsprung** dapat berkembang. Tidak ada pasien dengan MEN 2 yang boleh menerima terapi diabetes dengan glukagon-like peptide 1 (GLP 1) agonis karena dapat meningkatkan risiko karsinoma tiroid meduler. Sebelum melakukan prosedur pembedahan, pembawa

sifat MEN 2 (2A) harus diskriminasi untuk feokromositoma (lihat di atas) dan untuk karsinoma tiroid meduler.

3. MEN 3 (sebelumnya MEN 2B)

Neoplasia endokrin multipel tipe 3 (MEN 2B) adalah sindrom multiglandular autosomal dominan familial yang juga disebabkan oleh mutasi fungsi gain-off germline pada ret protoonkogen. MEN 3 (2B) ditandai dengan neuroma mukosa (pada lebih dari 90% pasien yang terkena) dengan bibir dan lidah yang bergelombang dan membesar, habitus mirip Marfan (75% kasus), dan feokromositoma adrenal (60%) yang jarang bersifat ganas. dan seringkali bilateral. Penderita juga mengalami kelainan usus (75%) seperti ganglioneuroma usus, kelainan rangka (87%), dan keterlambatan pubertas (43%). Karsinoma tiroid meduler (80%) bersifat agresif dan muncul di awal kehidupan.

4. MEN 4

Neoplasia endokrin multipel tipe 4 (MEN 4) adalah sindrom tumor familial autosomal dominan langka yang disebabkan oleh mutasi germline pada gen CDKN1B.

Pasien yang terkena sangat rentan terhadap adenoma paratiroid (80%), adenoma hipofisis (kurang agresif dibandingkan yang terlihat pada MEN 1), tumor neuroendokrin pankreas, dan tumor adrenal. Tidak seperti pasien dengan MEN 1, penderita MEN 4 juga rentan terhadap tumor adrenal, tumor ginjal, kanker testis, karsinoma serviks neuroendokrin, dan kegagalan ovarium primer.

SINDROM LAIN DARI MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA

Pasien dengan Carney complex mengalami hiperplasia nodular adrenokortikal yang dapat menyebabkan kelainan kulit, sindrom Cushing, adenoma hipofisis yang mensekresi GH, atau hiperplasia dengan akromegali, tumor tiroid, tumor sel gonad Sertoli, miksoma jantung dan payudara, dan keganasan lainnya. Dengan sindrom McCune-Albright, pubertas dini (terutama anak wanita) berkembang karena hipersekresi gonad. Nodul adrenal multipel jarang dapat menyebabkan sindrom Cushing. Hipertiroidisme terjadi akibat nodul tiroid yang berfungsi secara otonom. Akromegali disebabkan oleh tumor

hipofisis yang mensekresi GH. Pasien juga mengalami displasia tulang fibrosa dan hipofosfatemia, dan sering terjadi patah tulang. Kematian mendadak telah dilaporkan. Sindrom von Hippel Lindau (VHL) tipe 2 dikaitkan dengan feokromositoma, tumor neuroendokrin pankreas / duodenum, hiperparatiroidisme, dan tumor hipofisis serta hemangioma dan karsinoma sel ginjal. Mutasi germline faktor 2A (HIF2A) yang diinduksi hipoksia merupakan predisposisi untuk feokromositoma, somatostatinoma pankreas / duodenum, serta eritrositosis dan kelainan retinal. Neurofibromatosis tipe 1 (NF-1) dikaitkan dengan feokromositoma dan somatostatinoma pankreas / duodenum serta neurofibroma dan hamartoma hipotalamus. Sindrom Beckwith Wiedemann dikaitkan dengan peningkatan risiko keganasan, terutama tumor Wilms dan hepatoblastoma, tetapi juga neuroblastoma, karsinoma adrenokortikal, neuroblastoma, feokromositoma, dan paraganglioma.

Kamilaris CDC et al. Carney complex. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 Feb;127(2-03):156–64. [PMID: 30428497]

- Kiernan CM et al. Surgical management of multiple endocrine neoplasia 1 and multiple endocrine neoplasia 2. *Surg Clin North Am.* 2019 Aug;99(4):693–709. [PMID: 31255200]
- Marx SJ. Recent topics around multiple endocrine neoplasia Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Apr;103(4):1296–301. [PMID: 29897580]
- McDonnell JE et al. Multiple endocrine neoplasia: an update. *Intern Med J.* 2019 Aug;49(8):954–61. [PMID: 31387156]

PENYAKIT PADA TESTIS DAN PAYUDARA PADA PRIA

HIPOGONADISME PRIA

ESSENSIAL

- Libido dan ereksi berkurang.
- Kelelahan, depresi, daya tahan olahraga berkurang.
- Pertumbuhan rambut tubuh menurun.
- Testis berukuran kecil atau normal.
- Testosteron total serum rendah atau testosteron bebas.
- Serum LH dan FSH rendah atau normal pada hipogonadisme hipogonadotropik; hormon-hormon ini tinggi pada kasus kegagalan testis (hipogonadisme hipergonadotropik).

Pertimbangan Umum

Hipogonadisme pria disebabkan oleh kurangnya sekresi testosteron oleh testis. Ini dapat diklasifikasikan menurut apakah itu karena (1) sekresi gonadotropin yang tidak mencukupi oleh hipofisis (hipogonadotropik); (2) patologi pada testis itu sendiri (hipergonadotropik); atau (3) keduanya (Tabel 26-12). Hipogonadisme parsial pada pria mungkin sulit dibedakan dari penurunan fisiologis testosteron serum yang terlihat pada penuaan normal, obesitas, dan penyakit.

Tabel 26–12. Penyebab hipogonadisme pria.

| Hipogonadotropik (LH Rendah atau Normal) | Hipergonadotropik (LH Tinggi) |
|---|--|
| Penuaan | Penuaan |
| Alkohol | Autoimun |
| Penyakit kronis | Anorkia (bilateral) |
| Keterlambatan pertumbuhan | Kemoterapi |
| konstitusional | Idiopatik |
| Obat | Sindrom Klinefelter |
| Estrogen | Leprosi |
| Agonis GnRH | Limfoma |
| (leuprolide) | Klimakterik pria |
| Ketokonazol | Distrofi miotonik |
| Marijuana | Orkiektomi (bilateral atau unilateral) |
| Androgen | Orkitis |
| Spironolakton | |

| | |
|---------------------------------------|-----------------------|
| Penyakit granulomatosa | Terapi radiasi atau |
| Hemokromatosis | radioisotope |
| Hipopituitarisme | Sindrom sel Sertoli |
| Tumor hipotalamus atau | Trauma testis |
| pituitari | Tuberkulosis |
| Hipotiroid, hipertiroid | Uremia |
| Idiopatik | Infeksi virus (mumps) |
| Penyakit ginjal | |
| Hipofisitis limfositik | |
| Penyakit medis atau | |
| operasi mayor | |
| Malnutrisi | |
| Obesitas (BMI >30 kg/m ²) | |

BMI, *body mass index*, GnRH, *gonadotropic-releasing hormone*, LH, *luteinizing hormone*

Etiologi

A. Hipogonadisme Hipogonadotropik (Dengan Testosteron Rendah dan LH Normal atau Rendah)

Defisiensi FSH dan LH dapat berdiri sendiri atau berhubungan dengan kelainan hormonal hipofisis lainnya. (Lihat Hipopituitarisme.) Hipogonadisme hipogonadotropik dapat menjadi primer, yang didefinisikan sebagai kegagalan memasuki pubertas pada usia 14, dengan penyebab termasuk hipogonadisme hipogonadotropik terisolasi, hipopituitarisme, atau

keterlambatan konstitusional sederhana pertumbuhan dan pubertas; atau bisa didapat, dengan penyebab yang tercantum pada Tabel 26-12. Kondisi genetik (misalnya, sindrom Kallmann atau mutasi PROKR2, hipoplasia adrenal kongenital terkait-X, defisiensi reduktase 17-ketosteroid, sindrom Prader-Willis) merupakan penyumbang sekitar 40% kasus terisolasi, dan tampaknya idiopatik, hipogonadisme hipogonadotropik didapat dengan serum testosteron level kurang dari 150 ng/dL (5,2 nmol/L).

Hipogonadisme hipogonadotropik pria parsial didefinisikan sebagai testosteron serum dalam kisaran 150-300 ng/dL (5,2-10,4 nmol/L). Penyebab utama hipogonadisme hipogonadotropik parsial pria yang didapat termasuk obesitas, kesehatan yang buruk, atau penuaan normal, sehingga disebut hipogonadisme terkait usia. Spermatogenesis biasanya masih normal.

B. Hipogonadisme Hipergonadotropik (Kegagalan Testis Dengan LH tinggi)

Kegagalan sel Leydig testis untuk mengeluarkan testosteron yang cukup menyebabkan peningkatan LH

dan FSH. Kondisi yang didapat yang dapat menyebabkan kegagalan testis tercantum dalam Tabel 26-12. Hipogonadisme hipergonadotropik pria juga dapat disebabkan oleh disgenesis gonad XY, defisiensi reduktase 17-ketosteroid parsial, dan defisiensi parsial bawaan pada enzim steroidogenik CYP17 (17-hidroksilase). CYP17 mungkin sengaja dihambat oleh karena penggunaan abiraterone acetate, obat untuk kanker prostat. Pada pria yang pernah menjalani orkiektomi unilateral untuk kanker, testis yang tersisa sering kali gagal berfungsi normal, bahkan saat tidak disertai dengan radiasi atau kemoterapi.

Sindrom Klinefelter (47, XXY dan variannya) adalah kelainan kromosom yang paling umum di antara pria, dengan insiden sekitar 1: 500 (lihat Bab 40). Meskipun pubertas terjadi pada waktu normal, derajat virilisasi bervariasi. Testosteron serum biasanya rendah dan gonadotropin meningkat. Temuan umum lainnya termasuk perawakan tinggi dan proporsi tubuh abnormal yang tidak biasa untuk pria hipogonad (misalnya, tinggi lebih dari 3 cm lebih besar dari rentang lengan).

Disgenesis gonad XY meliputi beberapa kondisi yang mengakibatkan kegagalan perkembangan normal testis. SRY adalah gen pada kromosom Y yang menginisiasi perkembangan seksual pada pria. Mutasi pada SRY menyebabkan disgenesis testis. Individu yang terkena dampak defisiensi testosteron, yang menyebabkan pembalikan jenis kelamin: alat kelamin eksternal wanita dengan kantong vagina tidak jelas, tidak ada rahim, dan gonad disgenetik intraabdominal. Individu yang terkena muncul sebagai gadis normal sampai ketika tidak ditemukannya perkembangan pubertas normal dan amenore yang kemudian mengarahkan pada diagnosis. Testis intraabdominal yang belum sempurna memiliki peningkatan risiko menjadi keganasan dan biasanya direseksi.

C. Ketidaksensitifan Androgen

Resistensi parsial terhadap testosteron adalah kondisi langka di mana fenotipe pria memiliki variabel, derajat hipogonadisme yang jelas, hipospadia, kriptorkismus, dan ginekomastia. Kadar testosteron serum normal.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Hipogonadisme bawaan atau didapat selama masa kanak-kanak muncul sebagai pubertas tertunda. Pria dengan hipogonadisme yang didapat memiliki manifestasi variabel, yang dikenal sebagai "sindrom defisiensi testosteron." Kebanyakan pria mengalami penurunan libido. Yang lain mengeluhkan disfungsi ereksi, ereksi pagi yang buruk, atau keringat panas. Pria sering kali mengalami depresi, kelelahan, atau penurunan kemampuan untuk melakukan aktivitas fisik yang berat. Keluhan yang muncul juga dapat berupa infertilitas, ginekomastia, sakit kepala, patah tulang, atau gejala lain yang berhubungan dengan penyebab atau akibat dari hipogonadisme. Riwayat pasien sering memberikan petunjuk tentang penyebabnya (Tabel 26-12).

Tanda-tanda fisik yang terkait dengan hipogonadisme mungkin termasuk penurunan rambut tubuh, ketiak, jenggot, atau rambut kemaluan, tetapi hanya setelah bertahun-tahun mengalami hipogonadisme parah. Pria dengan hipogonadisme mengalami hilangnya massa otot dan penambahan berat badan karena

peningkatan lemak subkutan. Pemeriksaan harus mencakup pengukuran rentang dan tinggi lengan. Ukuran testis harus dinilai dengan orchidometer (volume normal sekitar 10-25 mL; panjang normal biasanya lebih dari 6 cm). Ukuran testis dapat menurun tetapi biasanya tetap dalam kisaran normal pada pria dengan hipogonadisme hipogonadotropik postpubertal, tetapi dapat berkurang dengan cedera testis atau sindrom Klinefelter. Testis juga harus diraba dengan hati-hati untuk mencari massa, karena tumor sel Leydig dapat mengeluarkan estrogen dan muncul dengan hipogonadisme. Testis harus diperiksa dengan cermat untuk mencari bukti trauma, lesi infiltratif (mis. Limfoma), atau infeksi (mis., kusta, tuberkulosis).

B. Temuan Laboratorium

Evaluasi untuk hipogonadisme dimulai dengan pengukuran testosteron serum pagi hari (sebelum jam 10 pagi) dan testosteron bebas. Pada pria dengan kadar testosteron serum rendah, pemeriksaan diulang untuk memastikan diagnosis. Kadar testosteron serum dianggap rendah jika dipastikan kurang dari 240 ng / dL (8,3 nmol

/L). Untuk pria usia 18-69 tahun, kadar testosteron bebas serum dianggap rendah jika dipastikan kurang dari 35 pg / mL (120 pmol / L) atau kurang dari 30 pg / mL (100 pg / L) untuk pria usia 70 dan lebih.

Kisaran normal untuk serum testosteron berasal dari spesimen darah pagi non-puasa, yang cenderung paling tinggi pada hari itu. Di kemudian hari, kadar testosteron serum bisa 25-50% lebih rendah. Oleh karena itu, serum testosteron yang diambil saat puasa atau di sore hari dapat menyesatkan di bawah "kisaran referensi".

Kadar testosteron serum pada pria paling tinggi pada usia 20-30 tahun dan sedikit lebih rendah pada usia 30-40 tahun. Setelah usia 40 tahun, total testosteron serum menurun secara bervariasi dengan rata-rata 1-2% per tahun; kadar testosteron bebas serum menurun lebih cepat, karena globulin pengikat hormon seks meningkat seiring bertambahnya usia. Kadar serum testosteron bebas lebih rendah pada pria berusia 40-70 tahun dibandingkan dengan pria yang lebih muda, tanpa peningkatan serum LH. Masalah dengan diagnosis hipogonadisme terkait usia adalah bahwa sebagian besar laboratorium menyediakan rentang referensi untuk testosteron yang

berasal dari pria muda dan mungkin tidak memberikan rentang referensi yang disesuaikan dengan usia untuk testosteron serum dan testosteron bebas. Kondisi utama yang berkontribusi pada penurunan umum testosteron serum dengan penuaan termasuk obesitas, penyakit, dan opioid. Setelah usia 70 tahun, kadar LH cenderung meningkat, menunjukkan kontribusi disfungsi gonad primer dengan bertambahnya usia. Pemeriksaan testosteron bebas serum sangat penting untuk mendeteksi hipogonadisme pada pria lanjut usia, yang umumnya memiliki globulin pengikat hormon seks tingkat tinggi. Testosteron serum rendah atau testosteron bebas harus diverifikasi dengan tes pagi hari tanpa puasa, bersama dengan kadar serum LH dan PRL. Kadar LH serum tinggi pada pasien dengan hipogonadisme hipergonadotropik tetapi rendah atau tidak normal pada pria dengan hipogonadisme hipogonadotropik atau penuaan normal. Kadar estradiol serum yang tinggi terlihat pada pria dengan hipogonadisme hipogonadotropik terkait obesitas.

Testosteron menstimulasi eritropoiesis pada pria, menyebabkan kisaran hitung darah merah normal lebih tinggi pada pria dibandingkan pada wanita; anemia ringan

sering terjadi pada pria dengan hipogonadisme. Untuk pria dengan hipogonadisme pria berat yang sudah berlangsung lama, osteoporosis sering terjadi, jadi disarankan untuk melakukan densitometri tulang.

1. Hipogonadisme hipogonadotropik — Penentuan PRL serum diperoleh untuk menyaring kemungkinan adanya prolaktinoma hipofisis dan lesi hipofisis / hipotalamus lainnya, tetapi PRL serum dapat meningkat karena banyak alasan lain (lihat Tabel 26-1). Kadar estradiol serum dapat meningkat pada pasien dengan sirosis dan pada kasus tumor yang mensekresi estrogen yang jarang terjadi (tumor sel Leydig testis atau karsinoma adrenal). Pria tanpa penyebab pasti yang jelas untuk hipogonadisme hipogonadotropik harus diskruining untuk hemokromatosis. Pria dewasa dengan hipogonadisme hipogonadotropik harus menjalani pemeriksaan MRI hipofisis / hipotalamus untuk mencari lesi massa dengan adanya satu atau lebih hal berikut: (1) hipogonadisme berat (testosteron serum di bawah 150 ng / mL atau 5,2 nmol / L), (2) peningkatan PRL serum, (3)

defisiensi hormon hipofisis lainnya, atau (4) gejala lesi massa (sakit kepala atau defisit lapang pandang).

2. Hipogonadisme hipergonadotropik — Pria dengan hipogonadisme hipergonadotropik memiliki kadar testosteron serum yang rendah dengan peningkatan kompensasi FSH dan LH. Sindrom Klinefelter dapat dikonfirmasi dengan kariotipe atau dengan pengukuran leukosit XIST. Biopsi testis biasanya dilakukan untuk pasien yang lebih muda yang alasan hipogonadisme primernya tidak jelas.

Tatalaksana

Terapi pengganti testosteron dapat diberikan untuk anak pria yang belum memasuki masa pubertas pada usia 14 tahun. Terapi ini juga bermanfaat bagi kebanyakan pria dengan kegagalan testis primer (hipogonadisme hipergonadotropik). Penggantian testosteron atau terapi stimulasi gonad juga diperlukan untuk pria dengan hipogonadisme hipogonadotropik berat dari semua etiologi dengan kadar testosteron serum kurang dari 150 ng/mL (5,2 nmol/L). Terapi testosteron juga harus dipertimbangkan untuk pria dengan testosteron serum rendah atau normal rendah atau testosteron bebas,

bersama dengan peningkatan kadar serum LH. Untuk pria lain tanpa peningkatan kadar LH serum dan rata-rata setidaknya dua pagi kadar testosteron total serum di bawah 275 ng/dL (9,5 nmol/L, "hipogonadisme fisiologis"), uji coba terapi testosteron dapat dipertimbangkan, terutama jika mereka memiliki setidaknya tiga dari enam gejala berikut: disfungsi ereksi, ereksi pagi yang buruk, libido rendah, depresi, kelelahan, dan ketidakmampuan untuk melakukan aktivitas yang kuat. Penggantian testosteron harus dilanjutkan hanya jika secara jelas memperoleh manfaat klinis dari terapi. Terapi dapat disesuaikan dengan tujuan untuk memperbaiki gejala klinis sambil mempertahankan kadar testosteron serum normal atau testosteron bebas. Pria dengan kadar testosteron serum normal rendah fisiologis di atas 325 ng/dL (11,3 nmol/L) tidak mungkin mendapat manfaat dari terapi testosteron.

Penggantian testosteron atau terapi stimulasi memiliki risiko tertentu. Oleh karena itu, terapi testosteron hanya boleh diberikan kepada pria yang memiliki total serum rendah atau testosteron bebas yang tercatat. Terapi testosteron sebaiknya tidak diberikan pada

pria dengan kanker payudara aktif atau kanker prostat. Juga bijaksana untuk memantau profil hematokrit dan lipid pria yang menerima testosteron, karena terapi dapat menyebabkan eritrositosis dan hiperlipidemia. Terapi testosteron juga dapat menyebabkan ginekomastia. Terapi testosteron tidak diberikan kepada pria dengan apnea tidur yang tidak diobati atau gagal jantung.

Interaksi obat dapat terjadi. Testosteron harus diberikan dengan hati-hati kepada pria yang menerima coumadin, karena kombinasi tersebut dapat meningkatkan INR dan risiko perdarahan. Demikian pula, terapi testosteron dapat meningkatkan kadar siklosporin, takrolimus, dan tolvaptan serum. Testosteron dapat menjadi predisposisi hipoglikemia pada pria diabetes yang menerima insulin atau agen hipoglikemik oral, sehingga pemantauan gula darah secara ketat disarankan selama memulai terapi testosteron.

Terapi androgen oral dengan metiltestosteron tidak dianjurkan karena berpotensi menyebabkan tumor hati, peliosis hepatis, dan ikterus kolestatik.

Pria dengan osteoporosis parah mungkin memerlukan pengobatan dengan bifosfonat dan vitamin D, selain terapi penggantian testosteron.

A. Terapi untuk Hipogonadisme Pria

1. Gel topikal testosteron — Testosteron topikal biasanya digunakan sekali sehari di pagi hari setelah mandi. Satu atau dua jari digunakan untuk mengoleskan gel secara merata ke kulit. Setelah itu, tangan harus dicuci. Testosteron topikal tidak boleh dioleskan ke payudara atau alat kelamin. Gel harus dibiarkan kering (sekitar 10 menit) sebelum dibalut. Sebelum kontak dekat dengan wanita atau anak-anak, pasien harus mengenakan pakaian atau area yang diaplikasikan dicuci dengan sabun dan air untuk mencegah transfer testosteron kepada mereka. Pasien harus menghindari berenang, mandi, atau mencuci area aplikasi setidaknya selama 2 jam setelah aplikasi.

Gel 1% generik topikal testosteron tersedia dalam berbagai kemasan (12,5 mg/1,25 g, 25 mg/2,5 g, atau 50 mg/5g) atau tabung (50 mg/5 g). Dosis yang dianjurkan adalah 50-100 mg setiap hari. Gel 2% generik topikal testosteron tersedia dalam pompa gel (aktuasi 10 mg/ 0,5

g). Dosis yang dianjurkan adalah 40-70 mg setiap hari. Gel Androgel 1% tersedia dalam paket 2,5 g (25 mg testosteron) dan paket 5 g (50 mg testosteron) dan dalam pompa yang mengeluarkan 12,5 mg testosteron per penggerak pompa: dosis yang dianjurkan adalah 50-100 mg diterapkan setiap hari ke bahu. Androgel 1,6% gel tersedia dalam pompa yang mengeluarkan 20,25 mg testosteron per kali pompa; dosis yang dianjurkan adalah 40,5-81 mg setiap hari. Gel Testim 1% tersedia dalam tabung 5-g (50 mg testosteron); dosis yang dianjurkan adalah 50-100 mg dioleskan setiap hari. Fortesta 2% gel tersedia dalam pompa yang mengeluarkan 10 mg testosteron per kali pompa; dosis yang dianjurkan adalah 40-70 mg setiap hari. Testogel didistribusikan dalam 5-g sachet (50 mg testosteron); merek ini tidak tersedia di Amerika Serikat. Testim, Fortesta, dan Testogel dapat dioleskan ke bahu, lengan atas, atau abdomen. Larutan Axiron 2% tersedia dalam pompa yang mengeluarkan 30 mg per aktuasi; dosis yang dianjurkan adalah 30-60 mg dioleskan ke setiap ketiak setiap hari. Vogelxo adalah gel testosteron 1% yang tersedia dalam kemasan atau tabung

(50 mg / 5 g) atau pompa gel (12,5 mg / 1,25 g); itu diterapkan ke bahu dalam dosis 50-100 mg sekali sehari.

Kadar testosteron serum harus ditentukan sekitar 14 hari setelah memulai terapi; jika kadarnya tetap di bawah normal atau respon klinis tidak adekuat, dosis harian dapat ditingkatkan menjadi 1,5 sampai 2 kali dosis awal. Sayangnya, kadar testosteron serum sangat bervariasi sepanjang hari setelah aplikasi gel testosteron topikal, sehingga kadar testosteron serum tunggal mungkin tidak secara akurat mencerminkan rata-rata testosteron serum untuk individu tersebut.

2. Patch testosteron transdermal — Sistem transdermal testosteron (bercak kulit) dioleskan ke kulit nongenital. Androderm *patch* (2 atau 4 mg / hari) dapat diterapkan pada waktu tidur dengan dosis 4-8 mg; patch ini melekat erat pada kulit dan dapat menyebabkan iritasi kulit.

3. Testosteron parenteral — Interval dosis dan injeksi disesuaikan dengan respons klinis pasien dan kadar testosteron serum yang diambil tepat sebelum injeksi berikutnya harus dilakukan. Tingkat testosteron serum

target 500 ng/dL (17,3 nmol/L) disarankan. **Testosteron cypionate** telah digunakan selama beberapa dekade; itu adalah formulasi testosteron intramuskular yang tersedia dalam larutan yang mengandung 200 mg/mL. Keuntungan utamanya adalah biayanya yang murah. Dosis biasa adalah 200 mg setiap 2 minggu atau 300 mg setiap 3 minggu. Biasanya penyuntikkan dilakukan di otot gluteus medius di pantat lateral atas, di sisi yang bergantian. Teknik injeksi harus mencakup tindakan pencegahan steril dan penarikan sebelum injeksi untuk memastikan tidak adanya injeksi intravena, yang dapat menyebabkan *pulmonary oil embolism*.

Testosterone pellets (Testopel) adalah formulasi depot testosteron yang sangat tahan lama yang tersedia sebagai botol individu yang berisi satu pelet yang dapat ditanamkan 75 mg di setiap botol. Dengan teknik steril, kulit pantat luar-atas dibius dengan lidokain; menggunakan trochar, pelet disuntikkan secara subkutan dalam dosis 150–450 mg setiap 3–6 bulan sebagai prosedur di kantor.

Testosteron undecanoate (Aveed, Nebido) adalah formulasi depot testosteron yang tahan lama.

Penggunaannya dibatasi pada fasilitas perawatan kesehatan yang memenuhi syarat. Biasanya disuntikkan ke otot gluteus medius di pantat lateral atas, di sisi yang bergantian. Perhatian harus diberikan untuk menghindari injeksi intravaskular dengan menarik kembali plunger jarum suntik sebelum injeksi; jika ada darah muncul di semprit, jarum ditarik dan spuit dibuang. Testosteron undecanoate (Aveed) diformulasikan sebagai vial individu yang mengandung 750 mg/3 mL larutan berminyak untuk injeksi intramuskular. Injeksi awal 750 mg diikuti dengan injeksi 750 mg lagi 4 minggu kemudian dan dosis pemeliharaan 750 mg setiap 10 minggu. Testosteron undecanoate (Nebido) diformulasikan sebagai vial individu yang mengandung 1000 mg/4 mL larutan berminyak untuk injeksi intramuskular. Injeksi awal 1000 mg diikuti dengan injeksi 1000 mg lagi 6 minggu kemudian dan dosis pemeliharaan 1000 mg setiap 12 minggu. Tingkat testosteron serum diukur sebelum dosis keempat; jika testosteron serum tetap rendah, interval pemberian dosis dipersingkat menjadi setiap 10 minggu.

Perhatian: Suntikan testosteron undecanoate telah menyebabkan reaksi mikroemboli minyak paru yang serius yang muncul dengan batuk, dispnea, tenggorokan sesak, nyeri dada, dan sinkop. Anafilaksis juga bisa terjadi. Pasien harus diobservasi di tempat yang memberikan pelayanan kesehatan selama 30 menit setelah injeksi untuk memberikan perawatan medis yang sesuai untuk komplikasi tersebut.

4. Testosteron buccal — Testosteron buccal tablet (Striant) ditempatkan di antara bibir atas dan gingiva. Dengan demikian, satu atau dua tablet 30 mg disimpan dan diganti setiap 12 jam. Tablet ini tidak boleh dikunyah atau ditelan.

5. Gel hidung testosteron — gel testosteron intranasal (Natesto) dapat digunakan sendiri oleh pasien menggunakan pompa hidung dosis terukur: satu penggerak pompa (5,5 mg) ke dalam setiap lubang hidung tiga kali sehari. Pompa hidung yang baru perlu dibuka dengan membalikkannya dan menekan pompa 10 kali sebelum digunakan pertama kali. Ini tidak boleh

digunakan bersamaan dengan dekongestan simpatomimetik intranasal. Efek samping termasuk nasofaringitis, sinusitis, bronkitis, epistaksis, rasa tidak nyaman pada hidung, dan sakit kepala.

6. Metiltestosteron oral — Suplementasi testosteron oral tersedia sebagai tablet metiltestosteron 10 mg. Dosis biasa adalah 10-50 mg sehari, diberikan sekali sehari atau dalam dosis terbagi. Metiltestosteron oral dapat menyebabkan hepatitis akut dan penggunaan dosis tinggi kronis dapat menyebabkan peliosis hepatis, hepatitis kolestatik, dan karsinoma hepatoseluler. Oleh karena itu, penggunaannya tidak disarankan, dan tidak lagi tersedia di beberapa negara.

7. Kломifen sitrat — Pria dengan hipogonadisme hipogonadotropik fungsional biasanya merespons dengan baik terhadap kломifen sitrat yang diberikan secara oral dalam dosis yang dititrasi untuk mencapai respons klinis yang diinginkan dengan kadar testosteron serum sekitar 500 ng/dL (17,3 nmol/L). Pengobatan dengan kломifen dimulai dengan dosis 25 mg setiap hari dan ditingkatkan

menjadi 50 mg pada hari alternatif jika perlu, dengan dosis maksimum 50 mg setiap hari. Kadar testosteron serum biasanya menjadi normal sementara proses spermatogenesis biasanya membaik.

8. Gonadotropin — Pasien dengan hipogonadisme hipogonadotropik mungkin memerlukan terapi dengan gonadotropin, terutama untuk menginduksi kesuburan. Pria dapat menerima 1000 unit hCG secara subkutan tiga kali seminggu selama 6 bulan; jika analisis air mani menunjukkan sperma yang tidak memadai, FSH 75 unit subkutan tiga kali seminggu ditambahkan. Banyak pria lebih memilih terapi jangka panjang dengan hCG daripada terapi testosteron, tetapi biaya menjadi masalah terapi ini.

9. Penurunan berat badan — Jika hipogonadisme hipogonadotropik disebabkan oleh obesitas yang tidak wajar, penurunan berat badan yang signifikan akan meningkatkan kadar testosteron serum. Peningkatan testosteron serum sebanding dengan penurunan berat badan. Meskipun penurunan berat badan yang

diperantarai perubahan diet ditemukan bermanfaat, operasi bariatrik jauh lebih efektif dan kadar testosteron serum dapat menjadi normal setelah penurunan berat badan yang dramatis.

B. Manfaat Terapi Penggantian Testosteron

Terapi testosteron yang diberikan untuk indikasi yang tercantum di bawah Pengobatan, di atas, biasanya bermanfaat bagi pria dengan testosteron serum rendah dan setidaknya tiga manifestasi hipogonadisme. Terapi testosteron dapat meningkatkan suasana hati secara keseluruhan, perasaan sejahtera, hasrat seksual, dan fungsi ereksi. Ini juga meningkatkan kekuatan fisik dan kekuatan otot. Penggantian testosteron juga meningkatkan ketahanan olahraga dan kemampuan menaiki tangga. Penggantian testosteron jangka panjang menyebabkan penurunan berat badan yang signifikan dan penurunan lingkaran pinggang. Setelah 2 tahun penggantian testosteron, massa otot meningkat sekitar 4,5%, sedangkan massa lemak menurun sekitar 9,1%. Terapi penggantian testosteron yang tepat juga tampaknya meningkatkan umur panjang.

C. Risiko Penggantian Testosteron atau Terapi Stimulasi

Terapi testosteron tampaknya tidak secara signifikan meningkatkan risiko kanker prostat atau hipertrofi prostat jinak di atas pria normal, selama kadar testosteron serum dipertahankan dalam kisaran rujukan normal pada terapi. Namun, terapi testosteron dikontraindikasikan dengan adanya kanker prostat aktif. Pria hipogonad yang pernah menjalani prostatektomi untuk kanker prostat derajat rendah, dan yang sedang mengalami remisi selama beberapa tahun, mungkin bisa mendapat terapi testosteron yang diberikan dengan hati-hati sambil memantau kadar serum PSA.

Eritrositosis berkembang pada beberapa pria yang diobati dengan testosteron. Eritrositosis lebih sering terjadi dengan suntikan intramuskular testosteron enanthate dibandingkan dengan testosteron transkutan. Namun, tidak ada peningkatan kejadian tromboemboli yang dilaporkan.

Terapi testosteron cenderung *memperburuk sleep apnea* pada pria yang lebih tua, kemungkinan melalui

efek SSP. Pengawasan untuk *sleep apnea* direkomendasikan selama terapi testosteron dan evaluasi formal direkomendasikan untuk semua pasien berisiko tinggi dengan mendengkur, obesitas, laporan pasangan tentang episode apnea, bangun di malam hari, tidur yang tidak menyegarkan dengan kelelahan di siang hari, atau hipertensi.

Pasien pria yang diobati dengan testosteron sering mengalami peningkatan jumlah jerawat yang biasanya ringan dan dapat ditoleransi; Terapi anti-jerawat topikal atau pengurangan dosis penggantian testosteron mungkin diperlukan. Peningkatan tekanan intraokular telah terjadi selama terapi testosteron. Selama dimulainya terapi penggantian testosteron, ginekomastia dapat berkembang pada beberapa pria, yang biasanya ringan dan cenderung menghilang secara spontan; beralih dari suntikan testosteron ke gel transdermal testosteron dapat membantu kondisi ini.

D. Risiko Steroid Anabolik Peningkat Kinerja

Agen peningkat kinerja, terutama steroid anabolik androgenik, digunakan oleh hingga 2% atlet muda dan

oleh 20-65% atlet olahraga bertenaga. Obat-obat ini sering digunakan sebagai bagian dari polifarmasi "stacking" yang mungkin termasuk nandrolone decanoate, dimethandrolone, testosterone propionate, atau testosterone enanthate. Androgen ini biasanya ilegal, sering terkontaminasi oleh zat beracun (seperti arsenik) dan dapat menyebabkan hepatitis toksik, ketergantungan, agresi, depresi, dislipidemia, ginekomastia, jerawat, pola kebotakan pria, hepatitis, tromboemboli, dan kardiomiopati. Kontaminasi arsenik telah dilaporkan menyebabkan kegagalan multiorgan dan kematian.

Prognosis Hipogonadisme Pria

Jika hipogonadisme disebabkan oleh lesi hipofisis, prognosinya adalah sesuai dengan penyakit primer (misalnya tumor, nekrosis). Prognosis untuk pemulihan kejantanan adalah baik jika testosteron diberikan. Dalam satu penelitian besar, risiko kardiovaskular berkurang pada pria hipogonad di atas usia 40 yang menerima terapi penggantian testosteron untuk mempertahankan kadar testosteron serum dalam kisaran normal.

- Bhasin S et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 May 1;103(5):1715–44. [PMID: 29562364]
- Diem SJ et al. Efficacy and safety of testosterone treatment in men: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2020 Jan 7. [Epub ahead of print] [PMID: 31905375]
- Elagizi A et al. Testosterone and cardiovascular health. *Mayo Clin Proc.* 2018 Jan;93(1):83–100. [PMID: 29275030]
- Lo EM et al. Alternatives to testosterone therapy: a review. *Sex Med Rev.* 2018 Jan;6(1):106–13. [PMID: 29174957]
- Salter CA et al. Guideline of guidelines: testosterone therapy for testosterone deficiency. *BJU Int.* 2019 Nov;124(5):722–9. [PMID: 31420972]
- Yeap BB et al. Testosterone treatment in older men: clinical implications and unresolved questions from the testosterone trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Aug;6(8):659–72. [PMID: 30017800]

KRIPTOKISMUS

Kriptorkismus ditemukan pada 1-2% pria setelah usia 1 tahun tetapi harus dibedakan dari testis retractile, yang tidak memerlukan pengobatan. Infertilitas atau subfertilitas terjadi pada hingga 75% pria dengan kriptorkismus bilateral dan pada 50% pria dengan

kriptorkismus unilateral. Beberapa pasien memiliki hipogonadisme yang mendasari, termasuk hipogonadisme hipogonadotropik.

Untuk testis yang tidak teraba, penting untuk menemukan lokasi testis dan membawanya ke dalam skrotum atau membuktikan ketidakhadirannya. Sekitar sepertiga dari testis yang tidak teraba terletak di dalam kanalis inguinalis, sepertiganya berada di dalam abdomen, dan sepertiganya tidak ada. Ultrasonografi dapat mendeteksi testis inguinalis. Jika USG negatif, MRI dilakukan untuk menemukan lokasi testis.

Risiko seumur hidup dari neoplasia testis adalah 0,002% pada pria sehat. Risiko keganasan lebih tinggi untuk testis kriptorkismus (0,06%) dan untuk testis intra-abdominal (5%). Orkiopeksi menurunkan risiko neoplasia bila dilakukan sebelum usia 10 tahun. Untuk testis bilateral yang tidak turun, anak pria dengan orkiopeksi dini (sebelum usia 13 tahun) tampaknya memiliki kesuburan yang relatif normal, sedangkan anak pria dengan orkiopeksi yang tertunda mungkin mengalami penurunan kesuburan. Dengan testis unilateral yang tidak turun, sekitar 50% turun secara spontan dan orkiopeksi

awal tidak meningkatkan kesuburan, sehingga orkiopeksi biasanya ditunda sampai setelah pubertas. Untuk testis intra-abdominal, orkiektomi setelah pubertas biasanya merupakan pilihan terbaik.

Hadziselimovic F. Is hormonal treatment of congenital undescended testes justified? A debate. *Sex Dev.* 2019;13(1):3–10. [PMID: 30721907]

Hildorf S et al. Fertility potential is compromised in 20% to 25% of boys with nonsyndromic cryptorchidism despite orchiopexy within the first year of life. *J Urol.* 2019 Oct 23;101097JU0000000000000615. [PMID: 31642739]

Kim JK et al. A critical review of recent clinical practice guidelines on management of cryptorchidism. *J Pediatr Surg.* 2018 Oct;53(10):2041–7. [PMID: 29269095]

GINEKOMASTIA

ESSENSIAL

- Pembesaran payudara pria yang teraba, seringkali asimetris atau unilateral.
- Ginekomastia kelenjar: biasanya lunak.
- Ginekomastia berlemak: biasanya tidak nyeri tekan.
- Harus dibedakan dari karsinoma atau mastitis.

Pertimbangan Umum

Ginekomastia didefinisikan sebagai adanya jaringan payudara kelenjar yang teraba pada pria. Ginekomastia pubertas berkembang pada sekitar 60% anak pria; pembengkakan biasanya mereda secara spontan dalam waktu satu tahun. Ini sangat umum terjadi pada remaja yang sangat tinggi atau kelebihan berat badan. Penyebabnya bermacam-macam dan beragam (Tabel 26-13). Sekitar 20% ginekomastia dewasa disebabkan oleh terapi obat. Penyakit ini dapat berkembang pada pasien terinfeksi HIV yang diobati dengan terapi antiretroviral, terutama pada pria yang menerima efavirenz atau didanosin; pembesaran payudara sembuh secara spontan pada 73% pasien dalam waktu 9 bulan. Ginekomastia muncul pada sekitar 50% atlet yang menyalahgunakan androgen dan steroid anabolik. Pseudoginekomastia berlemak sering terjadi pada pria lanjut usia, terutama bila ada penambahan berat badan. Namun, ginekomastia kelenjar sebenarnya bisa menjadi tanda pertama dari gangguan serius pada pria lanjut usia (Tabel 26-13).

Tabel 26–13. Penyebab ginekomastia.

| | |
|----------------------------|--------------|
| Penyebab Fisiologis | Antiandrogen |
|----------------------------|--------------|

| | |
|--|--|
| Penuaan Periode neonatus, pubertas Obesitas | Antipsikotik (generasi pertama dan kedua) Agen antiretroviral CCB (jarang) Gonadotropin korionik Simetidin Klomifen Diazepan Preparat digitalis Dutasteride, finasteride Estrogen (oral, topikal) Etionamid Famotidin (jarang) Fenofibrat (jarang) GH Analog GnRH Hidroksizin Isoniazid Ketokonazol Minyak lavender dan wewangian (topikal) Marijuana Metadon Metildopa Metoklopramid Metronidazol Opioid Fenotiazin Progestin PPI (tidak umum) SSRI Konsumsi kedelai |
| Penyakit Endokrin | |
| Sindrom insensitivitas androgen | |
| Sindrom Kelebihan Aromatase (sporadic atau familial) | |
| Mastitis limfositik diabetik | |
| Hiperprolaktinemia | |
| Hiper atau hipotiroid | |
| Sindrom Klinefelter | |
| Hipogonadisme pria (primer atau sekunder) | |
| Defisiensi parsial 17-ketosteroid reduktase | |
| Penyakit Sistemik | |
| Penyakit liver kronik | |
| Penyakit ginjal kronik | |
| Penyakit Hansen | |
| Sindrom refeeding | |
| Injuri sumsum tulang belakang | |
| Neoplasma | |
| Tumor adrenal | |
| Karsinoma bronkogenik | |
| Karsinoma payudara | |

| | |
|--|--|
| <p>hCG ektopik: germinoma SSP, paru, hepatoseluler, gastrik, karsinoma renal</p> <p>Prolaktinoma pituitari Tumor testis yang mensekresi hCG</p> <p>Obat (sebagian) Alkohol Agen kemoterapi alkilasi Amiodaron Steroid anabolic Androgen (testosteron)</p> | <p>Statin (jarang) Spironolakton (umum) Sunitinib Minyak <i>tea tree</i> (topikal) Trisiklik</p> |
|--|--|

GH, *growth hormone*, GnRH, *gonadotropin releasing hormone*

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Payudara pria harus dipalpasi dengan hati-hati untuk membedakan ginekomastia kelenjar sejati dari pseudoginekomastia lemak yang lebih lunak di mana hanya jaringan adiposa yang dirasakan. Payudara paling baik diperiksa dalam posisi duduk dan terlentang. Menggunakan ibu jari dan telunjuk sebagai penjepit, jaringan subareolar dibandingkan dengan jaringan adiposa di dekatnya. Jaringan lemak biasanya menyebar

dan tidak nyeri tekan. Pembesaran kelenjar sebenarnya di bawah areola mungkin terasa lembut. Ginekomastia pubertas ditandai dengan pembesaran diskoid yang lembut pada jaringan payudara dengan diameter 2-3 cm di bawah areola. Ciri-ciri berikut mencurigakan ke arah keganasan: asimetri; lokasi tidak tepat di bawah areola; ketegasan yang tidak biasa; atau retraksi puting, pendarahan, atau keluarnya *discharge*. Pemeriksaan juga harus mencakup penilaian maskulinisasi, pemeriksaan ukuran dan massa testis, dan pemeriksaan hipospadia pada penis.

B. Temuan Laboratorium

Dengan adanya ginekomastia kelenjar yang sebenarnya, penilaian laboratorium harus mencakup tes biokimia hati, BUN serum, dan kreatinin. Pemeriksaan endokrin, termasuk testosteron serum, testosteron bebas, LH, FSH, TSH, FT4, diperoleh untuk menentukan apakah hipogonadisme primer (testosteron serum rendah, LH tinggi), hipogonadisme sekunder (testosteron serum rendah, LH rendah atau normal), atau resistensi androgen mungkin ditemukan. Kadar testosteron serum yang tinggi

ditambah kadar LH yang tinggi mencirikan sindrom insensitivitas androgen parsial. PRL serum diperiksa untuk menyinggah adanya hiperprolaktinemia dan lesi hipofisis / hipotalamus. Kadar beta-hCG dan estradiol serum diperiksa untuk menyinggah keganasan terkait ginekomastia. Kadar beta-hCG yang terdeteksi menunjukkan adanya tumor testis (sel germinal atau sel Sertoli) atau keganasan lainnya (biasanya paru-paru atau hati). Peningkatan kadar estradiol serum dapat terjadi akibat tumor testis, peningkatan beta-hCG, penyakit hati, obesitas, tumor adrenal (jarang), hermafroditisme sejati (jarang), atau mutasi peningkatan fungsi gen aromatase (jarang). Kariotipe untuk sindrom Klinefelter diperoleh pada pria dengan ginekomastia persisten tanpa penyebab yang jelas.

C. Pencitraan dan Biopsi

Investigasi kasus yang tidak jelas harus mencakup mamografi bilateral dan CT dada untuk mencari karsinoma bronkogenik atau metastatik. Temuan mamografi jinak membuat keganasan sangat tidak mungkin. Temuan mamografi yang mencurigakan

memerlukan pemeriksaan FNA dan sitologi dengan panduan ultrasound untuk membedakan ginekomastia dari lesi jinak (pseudogynecomastia, lipoma, hematoma pasca trauma / nekrosis lemak, kista inklusi epidermal), limfoma, dan kanker payudara pria. Kanker payudara pria dan ginekomastia dapat ditemukan bersamaan.

Pria dengan kadar hCG serum atau estradiol yang tinggi harus menjalani tes yang dikonfirmasi dengan pengulangan. Peningkatan kadar hormon yang terkonfirmasi memerlukan pemeriksaan USG testis. Jika USG testis normal, kadar estradiol serum yang tinggi mungkin memerlukan CT adrenal; kadar hCG serum yang tinggi mungkin memerlukan pemeriksaan CT tambahan untuk mendeteksi adanya karsinoma yang jarang pada paru, mediastinum, hati, atau ginjal yang mensekresi hCG.

Pengobatan

Ginekomastia pubertas sering sembuh secara spontan dalam 1-2 tahun. Ginekomastia yang diinduksi obat sembuh setelah obat yang mengganggu dihilangkan (misalnya, spironolakton dihentikan, dengan substitusi

eplerenon). Pasien dengan ginekomastia yang nyeri atau menetap dapat diobati dengan terapi medis, biasanya selama 9-12 bulan. Secara umum, adalah bijaksana untuk merawat pasien untuk ginekomastia hanya jika masalah tersebut terus berlanjut.

Terapi modulator reseptor estrogen selektif (SERM) efektif untuk ginekomastia kelenjar sejati. Raloxifene, 60 mg per oral setiap hari, mungkin lebih efektif daripada tamoxifen.

Terapi penghambat aromatase (AI) juga cukup efektif; anastrozole, 1 mg per oral setiap hari, mengurangi volume payudara secara signifikan selama 6 bulan pada remaja. Kadar serum estradiol turun sedikit sementara kadar testosteron serum meningkat. Terapi AI jangka panjang pada remaja tidak dianjurkan karena kemungkinan memicu osteoporosis dan menunda fusi epifisis, yang dapat menyebabkan peningkatan tinggi badan orang dewasa.

Terapi testosteron untuk pria dengan hipogonadisme dapat memperbaiki atau memperburuk ginekomastia yang sudah ada sebelumnya.

Terapi radiasi telah digunakan sebagai profilaksis untuk mencegah ginekomastia pada pria dengan kanker prostat yang diobati dengan terapi antiandrogen. Terapi radiasi profilaksis dosis rendah dapat mengurangi kejadiannya dari 71% menjadi 28%. Ginekomastia yang ada membaik pada 33% dengan terapi radiasi. Namun, resiko kanker payudara jangka panjang dan risiko kanker lainnya dari radiasi tersebut tidak diketahui.

Koreksi bedah tersedia untuk pasien dengan ginekomastia yang persisten atau parah.

Ali SN et al. Which patients with gynaecomastia require more detailed investigation? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Mar;88(3):360–3. [PMID:29193251]

Malhotra AK et al. Do adolescents with gynecomastia require routine evaluation by endocrinology? *Plast Reconstr Surg*. 2018 Jul;142(1):9e–16e. [PMID: 29952889]

Sansone A et al. Gynecomastia and hormones. *Endocrine*. 2017 Jan;55(1):37–44. [PMID: 27145756]

HIRSUTISME DAN VIRILISASI

ESSENSIAL

- Hirsutisme, jerawat, gangguan menstruasi.

-
- Virilisasi: otot, alopecia androgenik, pendalaman suara, klitoromegali.
 - Jarang berupa tumor panggul yang teraba.
 - DHEAS serum dan androstenedion meningkat pada gangguan adrenal; variabel lain.
 - Testosteron serum sering kali meningkat.
-

Pertimbangan Umum

Hirsutisme didefinisikan sebagai pertumbuhan rambut terminal yang tidak dapat diterima secara kosmetik yang muncul pada wanita dalam pola pria. Hirsutisme yang signifikan mempengaruhi sekitar 5–10% wanita non-Asia dalam usia reproduktif dan lebih dari 40% wanita pada suatu saat selama hidup mereka. Jumlah pertumbuhan rambut yang dianggap tidak dapat diterima bergantung pada etnis wanita dan norma keluarga dan kultur. Virilisasi didefinisikan sebagai perkembangan ciri fisik pria pada wanita, seperti perkembangan otot, suara yang dalam, pola kebotakan pria, dan hirsutisme yang lebih parah.

Etiologi

Hirsutisme mungkin idiopatik atau familial atau disebabkan oleh gangguan berikut: sindrom ovarium polikistik (PCOS), hipertekosis ovarium, defek enzim steroidogenik, gangguan neoplastik; atau jarang dengan obat-obatan, akromegali, atau penyakit Cushing yang diinduksi oleh ACTH.

A. Idiopatik atau Familial

Kebanyakan wanita dengan hirsutisme atau alopesia androgenik tidak memiliki hiperandrogenisme yang terdeteksi; hirsutisme dapat dianggap normal dalam konteks latar belakang genetiknya. Pasien tersebut mungkin mengalami peningkatan kadar serum androstenediol glukuronida, suatu metabolit dihidrotestosteron yang diproduksi oleh kulit dalam jumlah yang tidak dapat diterima secara kosmetik.

B. *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS, Hipertekosis, Sindrom Stein-Leventhal)

PCOS adalah kelainan fungsional yang umum pada ovarium dengan etiologi yang tidak diketahui (lihat Bab 18). Ini menyumbang setidaknya 50% dari semua kasus

hirsutisme yang terkait dengan peningkatan kadar testosteron serum. Ini bersifat familial dan ditularkan sebagai kelainan poligenik kompleks yang ekspresi fenotipiknya mungkin melibatkan varian genom yang protektif dan rentan.

Diagnosis PCOS harus memenuhi tiga kriteria: (1) kelebihan androgen dengan hiperandrogenisme klinis atau peningkatan testosteron bebas atau total serum; (2) disfungsi ovarium dengan oligoanovulasi atau morfologi ovarium polikistik; dan (3) tidak adanya penyebab lain dari kelebihan atau anovulasi testosteron seperti kehamilan, disfungsi tiroid, defisiensi 21-hidroksilase, sekresi testosteron neoplastik, sindrom Cushing, atau hiperprolaktinemia.

Wanita yang terkena biasanya memiliki tanda-tanda hiperandrogenisme, termasuk hirsutisme, jerawat, atau penipisan rambut kulit kepala menurut pola pria; ini berlanjut setelah menopause alami. Namun, wanita keturunan Asia Timur cenderung tidak menunjukkan hirsutisme. Kebanyakan wanita juga mengalami peningkatan testosteron serum atau testosteron bebas. Sekitar 70% wanita yang terkena memiliki ovarium

polikistik pada USG panggul dan 50% mengalami oligomenore atau amenore dengan anovulasi. Sebagai catatan, sekitar 30% wanita dengan PCOS tidak memiliki ovarium kistik dan 25-30% wanita menstruasi normal memiliki ovarium kistik.

Obesitas dan kadar insulin serum yang tinggi (karena resistensi insulin) berkontribusi pada sindrom ini pada 70% wanita. Rasio serum LH: FSH seringkali lebih besar dari 2.0. Hipersekresi androgen adrenal dan ovarium biasanya ditemukan.

C. Abnormalitas Enzim Steroidogenik

Abnormalitas enzim steroidogenik adrenal kongenital mengakibatkan berkurangnya sekresi kortisol dengan peningkatan kompensasi ACTH yang menyebabkan hiperplasia adrenal. Defek enzim yang paling umum adalah defisiensi 21-hidroksilase, dengan prevalensi sekitar 1: 18.000.

Defisiensi parsial pada adrenal 21-hidroksilase dapat terjadi pada wanita sebagai hirsutisme. Sekitar 2% pasien dengan hirsutisme onset dewasa ditemukan memiliki defek parsial pada adrenal 21-hidroksilase.

Kondisi ini lebih umum terjadi pada Yahudi Ashkenazi, Alaska Yupic, dan penduduk asli Pulau La Reunion. Ekspresi fenotipik tertunda sampai remaja atau dewasa; pasien tersebut tidak memiliki pemborosan pengeluaran garam. Ovarium polikistik dan adenoma adrenal lebih mungkin berkembang pada wanita-wanita ini.

D. Gangguan Neoplastik

Tumor ovarium adalah penyebab hirsutisme yang tidak umum (0,8%) dan termasuk arenoblastoma, tumor sel Sertoli-Leydig, disgerminoma, dan tumor sel hilar. Karsinoma adrenal, penyebab langka sindrom Cushing dan hiperandrogenisme, bisa sangat menyebabkan virilisasi. Tumor adrenal yang mensekresi androgen murni sangat jarang terjadi; sekitar 50% ganas.

E. Penyebab Langka Hirsutisme & Virilisasi

Akromegali dan sindrom Cushing yang diinduksi ACTH merupakan penyebab yang jarang dari hirsutisme dan virilisasi. Porfiria kutanea tarda dapat menyebabkan pertumbuhan rambut periorbital selain dermatitis di daerah yang terpapar sinar matahari. Virilisasi ibu selama

kehamilan dapat terjadi akibat luteoma kehamilan, hyperreactio luteinalis, atau ovarium polikistik. Pada wanita pascamenopause, hiperplasia sel Leydig stroma difus merupakan penyebab hiperandrogenisme yang jarang. *Acquired hypertrichosis lanuginosa*, yang merupakan pertumbuhan rambut lanugo halus yang menyebar di wajah dan tubuh bersama dengan gejala stomatologis, biasanya dikaitkan dengan keganasan internal, terutama kanker kolorektal, dan dapat menurun setelah pengangkatan tumor. Penyebab farmakologi termasuk minoksidil, siklosporin, fenitoin, steroid anabolik, interferon, cetuximab, diazoksida, dan progestin tertentu.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Kelebihan androgen sederhana dari sumber mana pun meningkatkan rambut seksual (dagu, bibir atas, abdomen, dan dada) dan meningkatkan aktivitas kelenjar sebaceous, menghasilkan jerawat. Ketidakteraturan menstruasi, anovulasi, dan amenore sering terjadi. Jika kelebihan androgen ditemukan, maka defeminisasi (penurunan

ukuran payudara, hilangnya jaringan adiposa feminin) dan virilisasi (kebotakan frontal, otot, klitoromegali, dan pendalaman suara) terjadi. Virilisasi menunjukkan adanya neoplasma penghasil androgen.

Hirsutisme dihitung menggunakan skor Ferriman-Gallwey; hirsutisme dinilai dari 0 (tidak ada) sampai 4 (parah) di sembilan area tubuh (skor maksimum yang mungkin adalah 36). Skor di bawah 8 dianggap hirsutisme ringan dan varian normal. Skor 8-15 menunjukkan hirsutisme sedang. Skor di atas 15 menunjukkan hirsutisme yang parah. Sebagai catatan, skor normal lebih rendah pada wanita Asia dan lebih tinggi pada wanita Mediterania. Sistem penilaian hirsutisme Ferriman-Gallwey dari Endocrine Society (<https://education.endocrine.org/ferriman-gallwey-hirsutismsystem>) direkomendasikan.

Pemeriksaan panggul dapat mengungkapkan klitoromegali atau pembesaran ovarium yang mungkin bersifat kistik atau neoplastik. Hipertensi dapat ditemukan pada sindrom Cushing, defisiensi 11-hidroksilase adrenal, atau sindrom resistensi kortisol.

B. Pemeriksaan dan Pencitraan Laboratorium

Pemeriksaan androgen serum terutama berguna untuk menyaring neoplasma adrenal atau ovarium yang jarang terjadi. Pemeriksaan diperlukan untuk wanita dengan hirsutisme sedang hingga berat, hirsutisme ringan dengan gangguan menstruasi, dan wanita dengan hirsutisme yang memburuk meskipun sudah menjalani terapi.

Serum diuji untuk testosteron total dan testosteron gratis. Kadar testosteron serum lebih besar dari 200 ng / dL (6,9 nmol / L) atau testosteron bebas lebih dari 40 ng / dL (140 pmol / L) menunjukkan perlunya pemeriksaan panggul manual dan USG. Jika hasilnya negatif, maka dilakukan pemeriksaan CT scan adrenal. Kadar androstenedion serum yang lebih dari 1000 ng / dL (34,9 nmol / L) juga menunjukkan neoplasma ovarium atau adrenal.

Pasien dengan DHEAS serum lebih dari 700 mcg / dL (35 nmol / L) memiliki sumber androgen adrenal. Hal ini biasanya disebabkan oleh hiperplasia adrenal dan jarang karena karsinoma adrenal. Pasien dengan gejala klinis sindrom Cushing harus menjalani tes skrining.

Skринing untuk hiperplasia adrenal kongenital (CAH) "onset lambat" non-klasik karena defisiensi 21-hidroksilase diperlukan untuk wanita dengan (1) testosteron serum tinggi atau testosteron bebas dan (2) hirsutisme dengan kadar testosteron serum normal yang berisiko tinggi untuk CAH karena memiliki riwayat keluarga hirsutisme atau menjadi anggota kelompok etnis berisiko tinggi (mis., Yahudi Ashkenazi, Kroasia, Iran, Yupik Inuit). Evaluasi membutuhkan pengambilan darah pagi hari untuk memeriksa kadar serum 17-hidroksiprogesteron, idealnya selama fase folikuler (awal) dari siklus menstruasi atau pada hari acak untuk wanita dengan menstruasi tidak teratur atau amenore. Pasien dengan hiperplasia adrenal kongenital biasanya memiliki level dasar 17-hidroksiprogesteron lebih dari 300 ng/dL (9,1 nmol/L). Kadar FSH dan LH serum meningkat jika amenore disebabkan oleh kegagalan ovarium. Rasio LH:FSH yang lebih besar dari 2.0 sering terjadi pada pasien dengan PCOS. Pada USG abdomen, sekitar 25-30% wanita muda normal memiliki ovarium polistikistik, sehingga munculnya kista ovarium pada USG tidak membantu. USG panggul atau MRI biasanya mendeteksi

tumor ovarium yang menyebabkan virilisasi. Namun, tumor ovarium virilisasi kecil mungkin tidak terdeteksi pada studi pencitraan; pengambilan sampel vena selektif untuk testosteron dapat digunakan untuk diagnosis pada pasien tersebut.

Tatalaksana

Setiap obat yang menyebabkan hirsutisme (lihat di atas) harus dihentikan. Semua penyebab medis yang mendasari hirsutisme (misalnya sindrom Cushing, akromegali) harus diobati.

A. Tindakan Operatif

Tumor penghasil androgen di adrenal atau ovarium direseksi secara laparoskopi. Wanita pascamenopause dengan hiperandrogenisme berat harus menjalani ooforektomi bilateral laparoskopi (jika CT scan adrenal dan ovarium normal), karena tumor sel hiliar kecil pada ovarium mungkin tidak terlihat pada pemindaian. Wanita dengan hiperplasia adrenal kongenital klasik dengan pembuangan garam berlebih dan infertilitas atau

hiperandrogenisme yang resistan terhadap pengobatan dapat diobati dengan adrenaektomi bilateral laparoskopik.

B. Perawatan Laser dan Topikal

Terapi laser (fotoepilasi) bisa menjadi perawatan yang sangat efektif untuk hirsutisme wajah, terutama untuk wanita dengan rambut gelap dan kulit cerah. Untuk wanita kulit berwarna, laser dengan panjang gelombang yang lebih panjang seperti Nd: YAG atau laser dioda yang diberikan dengan pendingin kulit digunakan. Pada wanita seperti itu, penghilangan bulu wajah dengan laser secara signifikan meningkatkan penampilan dan kualitas hidup mereka. Perawatan laser berulang biasanya diperlukan. Cedera mata yang tidak disengaja telah dilaporkan; pelindung mata harus digunakan selama perawatan. Terapi laser tidak direkomendasikan untuk wanita Timur Tengah dan Mediterania dengan hirsutisme wajah, karena mereka memiliki peningkatan risiko hipertrikosis paradoksikal dengan terapi laser.

Pengobatan lokal hirsutisme wajah adalah dengan mencukur atau menghilangkan obat-obatan, waxing, elektrolisis, atau pemutihan. Eflornithine (Vaniqa) krim

topikal 13,9% memperlambat pertumbuhan rambut bila dioleskan dua kali sehari pada rambut wajah yang tidak diinginkan; perbaikan terjadi dalam waktu 4-8 minggu. Eflornithine dapat digunakan selama terapi laser untuk respon yang lebih dramatis. Namun, iritasi kulit lokal dapat terjadi. Hirsutisme kembali dengan penghentian, kecuali jika diberikan dengan terapi laser.

Minoksidil topikal dapat digunakan untuk mengobati alopecia androgenik dan sedikit efektif bila dioleskan ke kulit kepala dua kali sehari. Hanya formulasi 2% yang disetujui FDA untuk digunakan oleh wanita.

C. Tatalaksana Farmakologik

Kontrasepsi oral dijamin sebagai terapi awal untuk wanita dengan hirsutisme yang tidak sedang ingin hamil. Untuk mengurangi risiko trombosis vena dalam, kontrasepsi oral direkomendasikan dengan estradiol dosis rendah (20 mcg) dan progestin yang memiliki risiko trombosis vena yang relatif rendah (norethindrone, norgestimate, levonorgestrel). Formulasi yang disukai untuk penggunaan sehari-hari mengandung norethindrone 1 mg dengan etinil estradiol 20 mcg. Namun demikian,

kontrasepsi oral tersebut memberikan peningkatan risiko dua kali lipat terhadap trombosis vena dalam. Selain itu, levonorgestrel menyebabkan resistensi insulin, sehingga penggunaannya bermasalah pada wanita dengan sindrom ovarium polikistik. Kontrasepsi oral yang terutama mengandung progestin antiandrogenik seperti desogestrel (Azurette, Kariva), drospirenone (Yaz, Gianvi), norgestimate (Ortho Tri-Cyclen Lo), atau cyproterone acetate (Diane 35, tidak tersedia di Amerika Serikat) lebih efektif mengurangi hirsutisme dan jerawat; namun, kontrasepsi oral antiandrogenik tersebut memberikan risiko empat kali lipat dari trombosis vena dalam, dan penggunaannya tidak dianjurkan pada pasien berisiko tinggi.

Cyproterone acetate adalah progestin khusus yang digunakan untuk mengobati wanita dengan hirsutisme di seluruh dunia, kecuali di Amerika Serikat, yang tidak disetujui FDA. Cyproterone acetate memblokir reseptor androgen serta aktivitas 5-alfa-reduktase sekaligus menekan kadar testosteron. Biasanya diresepkan sebagai kontrasepsi oral dengan dosis 2 mg dengan etinil estradiol 35 mcg.

Kontrasepsi oral kombinasi relatif dikontraindikasikan untuk wanita yang cenderung mengalami tromboemboli, seperti wanita perokok atau migrain, wanita berusia di atas 39 tahun atau obesitas, penderita hipertensi atau riwayat tromboemboli. Sindrom metabolik dan hipertrigliseridemia biasa ditemukan, terutama dengan pemberian progestin antiandrogenik.

Spirolakton efektif untuk mengurangi hirsutisme, jerawat, dan alopecia androgenik pada wanita dan merupakan strategi medis lini pertama untuk wanita ini. Ini dapat diambil dalam dosis 100-200 mg per oral setiap hari (diminum sebagai dosis tunggal atau dalam dua dosis terbagi) pada hari ke 5-25 dari siklus menstruasi atau setiap hari jika digunakan bersamaan dengan kontrasepsi oral. Spirolakton dikontraindikasikan pada kehamilan, jadi wanita usia subur harus menggunakan kontrasepsi yang dapat diandalkan selama terapi ini. Hiperkalemia adalah efek samping yang jarang terjadi, tetapi kalium serum harus diperiksa 1 bulan setelah memulai terapi atau setelah dosis ditingkatkan. Spirolakton harus dihindari atau digunakan dengan hati-hati pada wanita dengan penyakit ginjal atau yang sedang menggunakan

penghambat ACE atau ARB. Spironolakton tidak boleh diberikan dengan kontrasepsi oral yang mengandung drospirenon karena progestin memiliki efek anti-mineralokortikoid yang dapat menyebabkan hiperkalemia. Trimethoprim-sulfamethoxazole tidak boleh dikonsumsi bersamaan dengan spironolakton dosis tinggi. Trimethoprim memiliki efek diuretik hemat kalium dan menggabungkannya dengan spironolakton meningkatkan risiko hiperkalemia parah dan kematian mendadak. Efek samping spironolakton termasuk nyeri payudara, ketidakteraturan menstruasi, sakit kepala, mual, dan kelelahan, yang dapat membaik dengan pengobatan lanjutan atau pengurangan dosis; kerontokan rambut kulit kepala paradoks telah dilaporkan pada dosis yang lebih tinggi.

Flutamide dan bicalutamide menghambat testosteron yang mengikat reseptor androgen dan juga menekan testosteron serum. Obat ini jarang dapat menyebabkan hepatotoksisitas yang parah. Selain itu, paparan selama kehamilan menyebabkan malformasi janin dan gangguan perkembangan seksual pada bayi pria. Oleh karena itu, penggunaan obat ini untuk hirsutisme

tidak dianjurkan. Obat ini hanya boleh digunakan sebagai pilihan terakhir untuk wanita dengan hirsutisme/virilisasi parah dan hanya dengan kewaspadaan kontrasepsi yang ketat dan pemantauan yang sangat ketat untuk toksisitas hati. Flutamide diberikan secara oral dengan dosis 250 mg dua kali sehari untuk tahun pertama dan kemudian 125-250 mg / hari untuk pemeliharaan. Flutamide dapat menurunkan pembersihan kortisol ginjal dan dosis penggantian kortikosteroid (misalnya, pada hiperplasia adrenal kongenital) harus dikurangi bila flutamide ditambahkan. Bicalutamide diberikan dengan dosis 50 mg sekali sehari.

Finasteride menghambat 5-alpha-reductase, suatu enzim yang mengubah testosteron menjadi dihidrotestosteron aktif di kulit. Ini memberikan pengurangan yang tidak konsisten pada hirsutisme dan alopecia androgenik selama 6 bulan. Selain itu, obat ini menyebabkan pseudohermaphroditism pada bayi pria jika salah dikonsumsi selama kehamilan. Oleh karena itu, penggunaan finasteride untuk hirsutisme sangat tidak disarankan.

Metformin yang digunakan tunggal tidak efektif dalam mengobati hirsutisme, tetapi dapat meningkatkan efek anti-hirsutisme dari spironolakton. Pemberian metformin dimulai dengan dosis 500 mg / hari dengan sarapan selama 1 minggu, kemudian ditingkatkan menjadi 500 mg dengan sarapan dan makan malam. Jika dosis ini secara klinis tidak mencukupi tetapi dapat ditoleransi, dosis dapat ditingkatkan menjadi 850-1000 mg dua kali sehari dengan makan. Efek samping yang paling umum adalah gangguan pencernaan terkait dosis dan diare atau sembelit. Metformin tampaknya nonteratogenik. Meskipun metformin mengurangi resistensi insulin, metformin tidak menyebabkan hipoglikemia pada pasien nondiabetes. Metformin dikontraindikasikan pada penyakit ginjal atau hati yang parah. Terapi agonis GLP-1 mengurangi berat badan dan kadar testosteron serum pada wanita dengan PCOS dalam satu penelitian jangka pendek. Namun, efek hirsutisme belum terbukti secara klinis.

Simvastatin dapat mengurangi hirsutisme pada wanita dengan PCOS. Dalam sebuah penelitian, simvastatin 20 mg per oral setiap hari diberikan kepada

wanita yang menerima kontrasepsi oral untuk PCOS. Selain memperbaiki profil lipid serum, wanita yang menerima simvastatin mengalami penurunan yang lebih besar pada hirsutisme dan kadar testosteron bebas serum dibandingkan wanita yang hanya menerima kontrasepsi oral. Atorvastatin juga mengurangi testosteron serum rata-rata 25% pada wanita dengan PCOS.

Penggantian glukokortikoid diperlukan untuk wanita dengan hiperplasia adrenal kongenital klasik (defisiensi 21-hidroksilase) dengan hirsutisme dan insufisiensi adrenal yang membutuhkan penggantian glukokortikoid dan mineralokortikoid. Namun, wanita dengan defisiensi 21-hidroksilase “onset lambat” parsial tidak kekurangan kortisol dan tidak memerlukan penggantian glukokortikoid. Selain itu, glukokortikoid tidak efektif dalam mengurangi hirsutisme pada wanita ini. Namun, pasien mungkin memerlukan dosis pengganti glukokortikoid (prednison, metilprednisolon) untuk menormalkan siklus menstruasi dan untuk menginduksi ovulasi. Deksametason tidak dianjurkan karena potensi dan risiko menyebabkan sindrom Cushing iatrogenik.

Terapi agonis GnRH telah berhasil dalam mengobati wanita pascamenopause dengan hiperandrogenisme ovarium berat ketika ooforektomi laparoskopi dikontraindikasikan atau ditolak oleh pasien.

Barrionuevo P et al. Treatment options for hirsutism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Apr;103(4):1258– 64. [PMID: 29522176]

Bellver J et al; Group of interest in Reproductive Endocrinology (GIER) of the Spanish Fertility Society (SEF). Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet.* 2018 Jan;35(1):25–39. [PMID: 28951977]

El-Maouche D et al. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2017 Nov 11;390(10108):2194–210. [PMID: 28576284]

Martin KA et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Apr 1;103(4):1233–57. [PMID: 29522147]

Mimoto MS et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women. *JAMA.* 2018 Apr 17;319(15):1613–4. [PMID: 29522641]

AMENOREA DAN MENOPAUSE

AMENOREA PRIMER

Menarcho biasanya terjadi antara usia 11 dan 15 tahun (rata-rata di Amerika Serikat: 12,7 tahun) (lihat juga Bab 18). Kegagalan datangnya menstruasi disebut "amenore primer", dan evaluasi dimulai (1) pada usia 14 tahun jika tidak terjadi menarcho atau perkembangan payudara atau jika tinggi badan paling rendah 3%, atau (2) pada usia 16 tahun jika menarcho belum terjadi.

Etiologi Amenore Primer

Diagnosis banding untuk amenore primer termasuk penyebab hipotalamus, hiperandrogenisme, penyebab ovarium (disgenesis gonad, disgenesis Müllerian), gangguan perkembangan seksual (pseudohermafroditisme), penyebab uterus, dan kehamilan.

A. Etiologi pada Hipotalamus-Hipofisis (Dengan Kadar FSH Rendah atau Normal)

Penyebab paling umum dari amenore primer adalah varian normal yang dikenal sebagai keterlambatan konstitusional pertumbuhan dan pubertas, yang menyumbang sekitar 30% dari kasus pubertas yang

tertunda. Ada dasar genetik yang kuat untuk kondisi ini; lebih dari 50% anak wanita dengan itu memiliki riwayat keluarga dengan pubertas yang tertunda. Namun, keterlambatan konstitusional pertumbuhan dan pubertas merupakan diagnosis eksklusif.

Defisiensi genetik GnRH dan gonadotropin dapat diisolasi atau berhubungan dengan defisiensi hipofisis lain atau berkurangnya penciuman (sindrom Kallmann). Lesi hipotalamus, terutama kraniofaringioma, dapat ditemukan. Tumor hipofisis mungkin tidak mengeluarkan cairan atau mengeluarkan PRL atau GH. Sindrom Cushing dapat disebabkan oleh pengobatan kortikosteroid, tumor adrenal yang mengeluarkan kortisol, atau tumor hipofisis yang mensekresi ACTH. Hipotiroidisme dapat menunda masa remaja. Trauma kepala atau ensefalitis dapat menyebabkan defisiensi gonadotropin. Amenore primer juga dapat disebabkan oleh penyakit parah, olahraga berat (misalnya, menari balet, lari), peristiwa kehidupan yang penuh tekanan, diet, atau anoreksia nervosa; Namun, kondisi ini tidak boleh dianggap sebagai penyebab amenore tanpa melakukan

evaluasi endokrinologi secara menyeluruh terlebih dahulu.

B. Penyebab Uterus (Dengan Kadar FSH Normal)

Agensis Müllerian (sindrom Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) menyebabkan hilangnya rahim dan berbagai derajat hipoplasia vagina bagian atas. Ini adalah penyebab paling umum dari amenore primer permanen. Wanita yang terkena dampak memiliki ovarium utuh dan menjalani pubertas normal. Pasien dengan keadaan ini dapat mengalami ovulasi dan kesuburan dapat dimungkinkan dengan fertilisasi in vitro dan ibu pengganti.

Himen imperforata kadang-kadang menjadi alasan tidak adanya menstruasi yang terlihat.

C. Hiperandrogenisme (Dengan Kadar FSH Rendah atau Normal)

Ovarium polikistik dan tumor ovarium dapat mengeluarkan testosteron yang berlebihan. Testosteron berlebih juga dapat disekresikan oleh tumor adrenal atau oleh hiperplasia adrenal yang disebabkan oleh defek

enzim steroidogenik seperti defisiensi P450c21 (saltwasting) atau defisiensi P450c11 (hipertensi). Penyalahgunaan steroid androgenik juga dapat menyebabkan sindrom ini.

D. Penyebab Ovarium (Dengan Kadar FSH Tinggi)

Disgenesis gonad (sindrom dan varian Turner) sering menjadi penyebab amenore primer. Kegagalan ovarium autoimun adalah penyebab lain. Defisiensi langka pada enzim steroidogenik ovarium tertentu adalah penyebab hipogonadisme primer tanpa virilisasi: defisiensi 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenase (insufisiensi adrenal dengan serum rendah 17-hidroksiprogesteron) dan defisiensi P450c17 (hipertensi dan hipokalemia dengan serum 17-hidroksiprogesteron tinggi). Defisiensi aktivitas P450 aromatase (P450arom) menghasilkan hipogonadisme wanita yang berhubungan dengan ovarium polistik, perawakan tinggi, osteoporosis, dan virilisasi.

E. 46, XY Gangguan Perkembangan Seksual (Pseudohermafroditisme)

Sindrom insensitivitas androgen lengkap disebabkan oleh mutasi inaktivasi homozigot pada reseptor androgen. 46, XY individu dengan sindrom insensitivitas androgen lengkap lahir dengan genitalia eksternal wanita normal, meskipun beberapa mungkin memiliki pembengkakan labial atau inguinal karena testis kriptorkismus. Individu yang terkena adalah gadis fenotipik dan mengalami perkembangan payudara normal saat pubertas, tetapi mengalami pertumbuhan rambut pubis dan mengalami amenore primer.

Sindrom insensitivitas androgen parsial pada 46, XY menghasilkan keadaan genitalia ambigu dalam berbagai derajat. Bayi baru lahir memiliki mikropenis, hipospadia, dan skrotum bifid.

F.Kehamilan (Dengan Kadar hCG Tinggi)

Kehamilan bisa menjadi penyebab amenore primer bahkan ketika pasien menyangkal telah melakukan hubungan seksual.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien dengan amenore primer memerlukan riwayat menyeluruh dan pemeriksaan fisik untuk mencari tanda-tanda kondisi yang disebutkan di atas. Sakit kepala atau kelainan lapang pandang berimplikasi pada tumor hipotalamus atau hipofisis. Tanda-tanda kehamilan mungkin ada. Peningkatan tekanan darah, jerawat, dan hirsutisme harus diperhatikan. Perawakan pendek dapat terlihat dengan GH terkait atau defisiensi hormon tiroid. Perawakan pendek dengan manifestasi disgenesis gonad mengarah pada sindrom Turner. Defisit penciuman terdapat pada sindrom Kallmann. Obesitas dan perawakan pendek mungkin merupakan tanda sindrom Cushing. Perawakan tinggi mungkin disebabkan oleh eunuchoidisme atau akromegali. Hirsutisme atau virilisasi menunjukkan testosteron yang berlebihan.

Pemeriksaan panggul eksternal ditambah pemeriksaan rektal harus dilakukan untuk menilai patensi himen dan keberadaan rahim.

B. Temuan Laboratorium dan Radiologi

Evaluasi endokrin awal harus mencakup FSH serum, LH, PRL, testosteron total dan bebas, TSH, FT4, dan beta-

hCG (tes kehamilan). Pasien yang mengalami virilisasi atau hipertensi memerlukan pemeriksaan elektrolit serum dan evaluasi hormonal lebih lanjut (lihat Hirsutisme & Virilisasi, di atas). MRI hipotalamus dan hipofisis digunakan untuk mengevaluasi remaja dengan amenore primer dan FSH dan LH rendah atau normal — terutama mereka yang memiliki kadar PRL tinggi. Pemeriksaan dupleks panggul/sonografi warna sangat berguna. Wanita muda yang memiliki rahim normal dan FSH tinggi tanpa ciri klasik sindrom Turner mungkin memerlukan kariotipe untuk mendiagnosis mosaik kromosom X.

Tatalaksana

Tatalaksana amenore primer diarahkan pada penyebab yang mendasari. Anak wanita dengan hipogonadisme permanen diobati dengan HRT.

Batista RL et al. Androgen insensitivity syndrome: a review. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 Mar–Apr;62(2):227–35. [PMID: 29768628]

Committee on Adolescent Health Care. ACOG committee opinion no. 728: Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. *Obstet Gynecol.* 2018 Jan;131(1):e35–42. [PMID: 29266078]

AMENOREA SEKUNDER DAN MENOPAUSE

Amenore sekunder didefinisikan sebagai tidak adanya menstruasi selama 3 bulan berturut-turut pada wanita yang pernah mengalami menstruasi. Menopause didefinisikan sebagai episode terminal dari menstruasi yang terjadi secara alami; itu adalah diagnosis retrospektif, biasanya dibuat setelah 12 bulan amenore.

Etiologi

Penyebab amenore sekunder termasuk kehamilan, penyebab hipotalamus-hipofisis, hiperandrogenisme, penyebab uterus, kegagalan ovarium prematur, dan menopause.

A.Kehamilan (Kadar hCG tinggi)

Kehamilan adalah penyebab paling umum dari amenore sekunder pada wanita premenopause. Diagnosis banding termasuk sekresi ektopik langka hCG oleh koriokarsinoma atau karsinoma bronkogenik.

B.Penyebab Hipotalamus-Hipofisis (Dengan FSH Rendah atau Normal)

Hipotalamus harus melepaskan GnRH secara pulsatile agar hipofisis mengeluarkan gonadotropin. Denyut GnRH yang terjadi lebih dari sekali per jam mendukung sekresi LH, sedangkan denyut yang lebih jarang mendukung sekresi FSH. Dalam siklus ovulasi normal, denyut GnRH pada fase folikuler berlangsung cepat dan mendukung sintesis dan ovulasi LH; Progesteron luteal ovarium kemudian disekresikan, efeknya adalah memperlambat denyut GnRH sehingga menyebabkan sekresi FSH selama fase luteal. Kebanyakan wanita dengan amenore hipotalamus memiliki frekuensi denyut GnRH yang terus-menerus rendah. Amenore "hipotalamus" sekunder dapat disebabkan oleh peristiwa kehidupan yang penuh tekanan seperti ujian sekolah atau meninggalkan rumah. Wanita seperti itu biasanya memiliki riwayat perkembangan seksual normal dan menstruasi tidak teratur sejak menarche. Amenore juga bisa disebabkan oleh diet ketat, olahraga berat, penyakit organik, atau anoreksia nervosa. Infus opioid intratekal menyebabkan amenore pada kebanyakan wanita. Kondisi ini tidak boleh dianggap

sebagai penyebab amenore tanpa evaluasi fisik dan endokrinologis penuh. Wanita muda yang hasil evaluasi dan tes penghentian progestinnya normal memiliki sekresi gonadotropin non-siklik yang mengakibatkan anovulasi. Pasien biasanya pulih secara spontan tetapi harus menjalani evaluasi rutin dan tes penghentian progestin setiap 3 bulan untuk mendeteksi hilangnya efek estrogen.

Peningkatan PRL karena sebab apapun dapat menyebabkan amenore. Tumor hipofisis atau lesi lain dapat menyebabkan hipopituitarisme. Kelebihan kortikosteroid apapun penyebabnya dapat menekan gonadotropin.

C.Hiperandrogenisme (Dengan FSH Normal Rendah)

Kadar testosteron serum yang meningkat dapat menyebabkan hirsutisme, virilisasi, dan amenore. Pada PCOS, denyut GnRH berlangsung cepat, mendukung sintesis LH dengan sekresi androgen yang berlebihan; Penurunan sekresi FSH mengganggu pematangan folikel. Pemberian progesteron dapat memperlambat denyut GnRH, sehingga mendukung sekresi FSH yang menginduksi pematangan folikel. Penyebab langka

amenore sekunder termasuk defisiensi adrenal P450c21, keganasan ovarium atau adrenal, dan sindrom Cushing. Steroid anabolik juga menyebabkan amenore.

D.Penyebab dari Uterus (Dengan FSH Normal)

Infeksi uterus biasanya terjadi setelah persalinan atau D&C tetapi dapat terjadi secara spontan. Endometritis akibat tuberkulosis atau schistosomiasis harus dicurigai di daerah endemis. Dapat terjadi jaringan parut endometrium, menyebabkan amenore (sindrom Asherman). Pasien biasanya terus mengalami gejala pramenstruasi bulanan. Efek estrogen pada vagina tidaklah normal.

E.Menopause Dini dan Dini (Dengan FSH Tinggi)

Menopause dini mengacu pada kegagalan ovarium primer yang terjadi sebelum usia 45 tahun. Ini mempengaruhi sekitar 5% wanita. Sekitar 1% wanita mengalami menopause dini yang didefinisikan sebagai kegagalan ovarium sebelum usia 40 tahun; sekitar 30% dari kasus tersebut disebabkan oleh autoimunitas terhadap ovarium. Mosaikisme kromosom X menyumbang 8% dari kasus

menopause dini. Penyebab lainnya termasuk ooforektomi bilateral bedah, terapi radiasi untuk keganasan panggul, dan kemoterapi. Wanita yang telah menjalani histerektomi cenderung mengalami kegagalan ovarium prematur meskipun ovarium dibiarkan utuh. Distrofi miotonik, galaktosemia, dan ooforitis gondongan adalah penyebab tambahan. Menopause dini atau prematur sering kali bersifat keluarga. Kegagalan ovarium biasanya ireversibel.

F. Menopause Normal (Dengan FSH Tinggi)

Menopause normal mengacu pada kegagalan ovarium primer yang terjadi setelah usia 45 tahun. "Climacteric" didefinisikan sebagai periode penurunan fisiologis alami dalam fungsi ovarium, umumnya terjadi selama sekitar 10 tahun. Pada usia 40 tahun, folikel ovarium yang tersisa adalah yang paling tidak sensitif terhadap gonadotropin. Peningkatan titer FSH diperlukan untuk merangsang sekresi estradiol. Tingkat Estradiol sebenarnya dapat meningkat selama klimakterik awal.

Usia normal menopause di Amerika Serikat berkisar antara 48 dan 55 tahun, dengan rata-rata sekitar

51,5 tahun. Kadar estradiol serum turun dan estrogen yang tersisa setelah menopause adalah estron, terutama berasal dari aromatisasi perifer androstenedion adrenal. Produksi estron perifer seperti itu ditingkatkan oleh obesitas dan penyakit hati. Perbedaan tingkat estrone antarindividu menjelaskan mengapa gejala yang disebutkan di atas mungkin minimal pada beberapa wanita tetapi parah pada wanita lain.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Lihat Bab 18 untuk gejala dan tanda sindrom menopause. Wanita dengan menopause dini, dibandingkan dengan wanita dengan menopause normal, memiliki 50% peningkatan risiko penyakit koroner, 23% peningkatan risiko stroke, dan 12% peningkatan mortalitas secara keseluruhan.

Pemeriksaan panggul yang cermat berguna untuk memeriksa pembesaran uterus atau adneksa dan untuk mendapatkan Papanicolaou smear dan apusan vagina dilakukan untuk menilai efek estrogen.

B. Temuan Laboratorium

1. Amenore dini — Peningkatan hCG sangat mengindikasikan kehamilan; tes positif palsu dapat terjadi sangat jarang dengan sekresi hCG ektopik (misalnya, koriokarsinoma atau karsinoma bronkogenik). Evaluasi laboratorium lebih lanjut untuk wanita yang tidak hamil termasuk serum PRL, FSH dan LH (keduanya meningkat saat menopause), dan TSH. Hiperprolaktinemia atau hipopituitarisme (tanpa penyebab yang jelas) harus meminta pemeriksaan MRI pada daerah hipofisis. Tes rutin fungsi ginjal dan hati (BUN, kreatinin serum, bilirubin, alkali fosfatase, dan alanin aminotransferase) juga dilakukan. Kadar testosteron serum diperiksa pada wanita dengan hirsutisme atau virilisasi. Pasien dengan manifestasi hiperkortisolisme menerima tes supresi deksametason 1 mg semalam sebagai skrining awal. Wanita yang tidak hamil dengan tanpa kelainan laboratorium apa pun dapat menerima terapi progestin selama 10 hari (misalnya medroksiprogesteron asetat, 10 mg / hari); ketiadaan menstruasi biasanya menunjukkan kurangnya estrogen atau kelainan uterus.

2. Menopause tipikal — Tidak diperlukan pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis menopause, jika amenore terjadi pada usia yang diharapkan. Usia menopause yang diharapkan berkorelasi dengan usia ibu seorang wanita saat menopause dan bervariasi di antara suku dan kelompok etnis yang berbeda. FSH serum yang tinggi dengan estradiol serum yang rendah atau normal membantu memastikan diagnosis.

Tatalaksana Lihat Sindrom Menopause, Bab 18.

A. Tatalaksana Non-Estrogen

Wanita dengan keringat malam harus tidur di ruangan yang sejuk dan menghindari penggunaan selimut bulu angsa. Menghilangkan pemicu hot flush, seperti merokok, alkohol, kafein, dan makanan pedas panas, dapat membantu. Napas dalam yang lambat dapat meredakan hot flush. Latihan aerobik selama 50 menit empat kali seminggu mengurangi semua gejala menopause kecuali vagina kering dalam uji coba terkontrol secara acak. Hipnosis klinis mengurangi muka memerah selama 12 minggu dalam satu penelitian. Akupunktur dapat

membantu meringankan gejala pada beberapa wanita. Lubrikasi pada vagina bisa digunakan setiap hari atau 2 jam sebelum berhubungan.

Untuk wanita dengan *hot flushes* parah yang tidak dapat mengonsumsi estrogen, SSRI mungkin menawarkan pereda sederhana yang efektif dalam waktu seminggu; escitalopram (10-20 mg per oral setiap hari) dapat mengurangi rasa panas secara signifikan, tetapi tidak boleh digunakan oleh wanita yang mengonsumsi tamoxifen untuk kanker payudara, karena dapat menghambat metabolisme ke metabolit aktifnya. Pelepasan diperpanjang Venlafaxine (75 mg per oral setiap hari) mungkin juga efektif dan tidak memiliki interaksi obat dengan tamoxifen. Paroxetine (7,5 mg per oral setiap hari) disetujui FDA untuk pengobatan gejala vasomotor; namun, tidak dianjurkan bagi wanita yang mengonsumsi tamoxifen, karena ini mengurangi konversi tamoxifen menjadi metabolit aktifnya. Disfungsi seksual tidak begitu signifikan dengan obat yang terakhir bila digunakan untuk gejala vasomotor, dibandingkan dengan penggunaannya untuk depresi. Gabapentin juga efektif dalam dosis oral yang dititrasi hingga 200-800 mg setiap

8 jam. Efek samping seperti mengantuk, kelelahan, pusing, dan sakit kepala, yang paling terasa selama 2 minggu pertama terapi, seringkali membaik dalam 4 minggu. Sebuah ramuan, black cohosh, mungkin dapat meredakan hot flushes. Tamoxifen dan raloxifene menawarkan perlindungan pada tulang tetapi memperparah muka merah (flushing). Wanita dengan kadar testosteron serum rendah mungkin mengalami gangguan hasrat seksual hipoaktif yang mungkin merespons penggantian testosteron dosis rendah.

B. Terapi Penggantian Estrogen : Manfaat

Terapi penggantian estrogen (*Estrogen Replacement Therapy* [ERT]) meningkatkan harapan hidup secara keseluruhan untuk wanita yang memulai ERT sebelum usia 60 atau dalam 10 tahun menopause. Dalam *California Teachers Study*, penggunaan ERT dikaitkan dengan penurunan dramatis sebanyak 46% pada semua penyebab kematian, terutama penyakit kardiovaskular. Juga, sebuah studi 20 tahun terhadap 8801 wanita yang tinggal di komunitas pensiunan menemukan bahwa ERT dikaitkan dengan peningkatan lama harapan hidup. Angka

kematian yang disesuaikan dengan usia adalah 56,4 (per 1000 orang-tahun) di antara bukan pengguna dan 50,4 di antara wanita yang telah menggunakan estrogen selama 15 tahun atau lebih. Penurunan penyakit kardiovaskular di antara wanita pascamenopause yang lebih muda yang menggunakan ERT dapat dijelaskan dengan penurunan kadar serum lipoprotein aterogenik (a) dengan ERT, dengan atau tanpa progestin. Peningkatan kolesterol HDL serum paling besar dengan estrogen yang tidak dilawan tetapi juga terlihat dengan penambahan progestin. Keuntungan lamanya waktu bertahan hidup berkurang seiring dengan bertambahnya usia; tidak ada penurunan angka kematian yang tercatat pada kelompok wanita berusia 85-94 tahun. Namun, manfaat lain adalah alasan untuk melanjutkan ERT setelah 10 tahun pertama menopause.

Manfaat lain bahkan dari ERT dosis rendah termasuk perbaikan muka memerah dan pencegahan osteoporosis pascamenopause dan pengurangan 33% patah tulang pinggul. Studi WHI menemukan bahwa wanita yang menerima ERT mengalami enam patah tulang lebih sedikit/tahun per 10.000 wanita dibandingkan

dengan plasebo. ERT meningkatkan kelembapan vagina dan meningkatkan libido pada beberapa wanita. ERT juga dapat memperbaiki gangguan tidur dan disfungsi kognitif ringan, yang merupakan gejala menopause yang umum. Estrogen yang tidak dilawan memperbaiki depresi terkait perimenopause, tetapi penambahan progestin dapat meniadakan efek ini. Penggantian estrogen juga dapat membantu nyeri sendi, nyeri tubuh secara umum, dan penurunan fungsi fisik yang dialami oleh beberapa wanita saat menopause. ERT juga meningkatkan kelembapan dan ketebalan kulit wajah serta mengurangi seborrhea tetapi tidak mencegah kerutan kulit.

Estrogen dosis rendah saja tampaknya memiliki efek yang dapat diabaikan pada risiko kanker payudara, dengan berbagai penelitian menemukan penurunan risiko (*Women's Health Initiative*, WHI) atau peningkatan risiko kanker payudara (*California Teachers 'Study*). Namun, kombinasi estrogen dan progestin harian meningkatkan risiko jangka panjang untuk kanker payudara. Penggantian estradiol transdermal tidak meningkatkan risiko penyakit tromboemboli atau stroke, sedangkan estrogen oral meningkatkan risiko tersebut.

Berdasarkan pertimbangan ini, penggantian estrogen paling sering diresepkan untuk wanita yang mengalami menopause dini, ketika gejalanya paling buruk dan manfaatnya paling besar. Estrogen transdermal lebih disukai daripada terapi oral untuk mengurangi risiko tromboemboli. Pada wanita dengan uterus utuh, penggantian estrogen tanpa progestin berisiko mengalami hipertrofi endometrium dan perdarahan uterus disfungsi. Penambahan progestin, bagaimanapun, meningkatkan risiko kanker payudara. Oleh karena itu, hanya dosis estrogen efektif terkecil yang harus digunakan untuk menghindari kebutuhan akan progestin atau menggunakannya dalam dosis yang lebih rendah atau sebentar-sebentar. Selain itu, progestin dapat diberikan langsung ke rahim dengan alat intrauterin yang mengelusi progesteron. Resep pengganti estrogen untuk wanita hingga usia 65 tahun secara umum diterima. *American College of Obstetricians and Gynecologists* dan *North American Menopause Society* telah merekomendasikan bahwa keputusan untuk melanjutkan penggantian estrogen di atas usia 65 harus mencakup penilaian risiko dan manfaat, terutama termasuk bantuan dari hot flashes,

pengecahan osteoporosis, dan peningkatan kualitas hidup

.

C. Terapi Penggantian Estrogen : Risiko

ERT oral meningkatkan risiko kejadian trombotik arteri dan vena dengan cara yang bergantung pada dosis, meskipun risiko absolutnya kecil. Studi WHI menemukan bahwa wanita yang menerima kombinasi HRT oral konvensional jangka panjang memiliki peningkatan risiko trombosis vena dalam (3,5 per 1000 orang-tahun) dibandingkan dengan wanita yang menerima plasebo (1,7 per 1000 orang-tahun). Estrogen oral juga meningkatkan risiko stroke iskemik sekitar 30%. Estrogen oral menyebabkan peningkatan risiko penyakit tromboemboli terutama pada wanita yang lebih tua dan mereka dengan kecenderungan stroke yang meningkat (perokok aktif dan mereka yang mengalami hipertensi, fibrilasi atrium, kejadian tromboemboli sebelumnya). Penggunaan jangka panjang estrogen konjugasi oral pada wanita di atas usia 65 tahun telah dikaitkan dengan kinerja kognitif yang lebih buruk, mungkin karena stroke kecil. Pemberian estrogen transdermal atau vagina menghindari risiko ini.

Inkontinensia stres urin tampaknya meningkat dengan penggantian estrogen oral dosis konvensional, sedangkan estrogen vagina topikal mungkin memiliki efek menguntungkan. Penggantian estrogen dapat menyebabkan mastalgia yang biasanya merespons pengurangan dosis. Penggantian estrogen juga tampaknya meningkatkan risiko kejang pada wanita penderita epilepsi. ERT dapat merangsang pertumbuhan prolaktinoma hipofisis besar yang tidak diobati. Estrogen oral dan SERM juga meningkatkan risiko penyakit gastroesophageal reflux. ERT oral dapat meningkatkan ukuran hemangioma hati, tetapi jarang terjadi pembesaran yang signifikan. Dosis ERT konvensional memiliki risiko yang lebih tinggi daripada dosis yang lebih rendah. Risiko ERT juga bergantung pada apakah estrogen diberikan sendiri (ERT tanpa lawan) atau dengan progestin (ERT gabungan).

1. Risiko ERT tanpa progestin (*unopposed* ERT) —

The California

Teachers' study melaporkan peningkatan risiko kanker payudara di antara wanita tersebut sementara studi WHI

melaporkan bahwa wanita pascamenopause yang mengonsumsi estrogen tanpa lawan memiliki risiko kanker payudara yang lebih rendah. Wanita yang menggunakan terapi estrogen dosis rendah diharapkan memiliki risiko jangka panjang yang lebih rendah terkena kanker payudara dibandingkan dengan wanita yang mengonsumsi estrogen dosis tinggi.

Terapi penggantian estrogen terkonjugasi dosis konvensional (0,625–1,25 mg setiap hari) meningkatkan risiko hiperplasia endometrium dan perdarahan uterus disfungsi, yang sering kali mendorong pasien untuk menghentikan estrogen. Namun, estrogen dosis rendah memberikan risiko perdarahan uterus disfungsi yang jauh lebih rendah. Perdarahan disfungsi berulang memerlukan pemeriksaan panggul dan mungkin biopsi endometrium. Ada kekhawatiran yang cukup besar bahwa penggantian estrogen tanpa lawan dapat meningkatkan risiko karsinoma endometrium. Namun, *Cochrane Database Review* tidak menemukan peningkatan risiko karsinoma endometrium dalam fesesuan 30 uji coba terkontrol secara acak. Oleh karena itu, penggantian estrogen tanpa lawan dengan dosis rendah tampaknya

tidak memberikan peningkatan risiko yang signifikan untuk kanker endometrium.

Risiko stroke pada wanita yang memakai dosis konvensional estrogen ditemukan meningkat; risikonya adalah sekitar 44 stroke per 10.000 orang-tahun dibandingkan sekitar 32 per 10.000 orang-tahun pada wanita yang menggunakan plasebo. Namun, ERT transdermal atau transvaginal tampaknya tidak meningkatkan risiko stroke.

Estrogen oral dapat menyebabkan hipertrigliseridemia, terutama pada wanita dengan hiperlipidemia yang sudah ada sebelumnya, jarang menyebabkan pankreatitis. Terapi estrogen pascamenopause juga sedikit meningkatkan risiko batu empedu dan kolesistitis. Efek samping ini dapat dikurangi atau dihindari dengan menggunakan pengganti estrogen transdermal atau intravagina.

2. Risiko ERT dengan progestin (ERT kombinasi) - HRT kombinasi oral dosis konvensional jangka panjang meningkatkan kepadatan payudara dan risiko mamogram abnormal (9,4% dibandingkan 5,4% untuk plasebo). Ada juga risiko kanker payudara yang lebih tinggi (8 kasus per

10.000 wanita/tahun dibandingkan 6,5 kasus per 10.000 wanita/tahun untuk plasebo). Progesterin yang terlibat adalah medroksiprogesteron asetat dan noretisteron, jadi peresepan telah bergeser ke progesteron bio-identik. Peningkatan risiko kanker payudara paling tinggi segera setelah menopause (sekitar 2 kasus per 1000 wanita setiap tahun). Peningkatan risiko kanker payudara ini tampaknya sebagian besar memengaruhi wanita yang relatif kurus dengan BMI kurang dari 24,4. Studi Kesehatan Wanita Iowa melaporkan peningkatan kanker payudara dengan HRT hanya pada wanita yang mengonsumsi lebih dari 1 ons alkohol setiap minggu. Tidak ada risiko kanker payudara yang dipercepat terlihat pada pengguna HRT yang memiliki penyakit payudara jinak atau riwayat keluarga kanker payudara. Wanita yang nyeri payudara awitan baru berkembang dengan kombinasi HRT memiliki peningkatan risiko kanker payudara, dibandingkan dengan wanita tanpa nyeri payudara. Wanita yang menerima kombinasi HRT tidak mengalami peningkatan mortalitas secara keseluruhan dan tidak ada peningkatan mortalitas akibat kanker secara keseluruhan atau spesifik.

The Women's Health Initiative Mental Study (WHIMS) meneliti efek kombinasi HRT oral dosis konvensional pada fungsi kognitif pada wanita berusia 65-79 tahun. HRT tidak melindungi wanita yang lebih tua ini dari penurunan kognitif. Faktanya, mereka mengalami peningkatan risiko demensia parah dengan kecepatan 23 kasus lebih / tahun untuk setiap 10.000 wanita di atas usia 65 tahun. Tidak diketahui apakah temuan ini berlaku untuk wanita pascamenopause yang lebih muda.

Dalam studi WHI, wanita yang menerima HRT oral kombinasi dosis konvensional mengalami peningkatan risiko stroke (31 stroke per 10.000 wanita / tahun dibandingkan 26 stroke per 10.000 wanita / tahun untuk plasebo). Risiko stroke juga meningkat akibat hipertensi, diabetes, dan merokok.

Wanita yang menggunakan kombinasi estrogen-progestin oral tidak mengalami peningkatan risiko kanker ovarium. Mereka mengalami sedikit peningkatan risiko terkena asma.

Penggunaan progestin dapat menyebabkan kemurungan, terutama pada wanita dengan riwayat gangguan disforik pramenstruasi. Progestin bersiklus

dapat memicu migrain pada wanita tertentu. Banyak reaksi merugikan lainnya telah dilaporkan, termasuk nyeri payudara, alopecia, dan retensi cairan. Kontraindikasi penggunaan progestin adalah gangguan tromboemboli, penyakit hati, kanker payudara, dan kehamilan.

D. Agen Terapi Penggantian Hormon

Penggantian hormon perlu dilakukan secara individual. Idealnya, pada wanita dengan uterus utuh, estradiol transdermal dosis sangat rendah dapat digunakan sendiri atau dengan progestin intermiten atau alat kontrasepsi dalam rahim, untuk mengurangi risiko hiperplasia endometrium, sambil menghindari kebutuhan progestin oral setiap hari. Estrogen intravagina dapat ditambahkan jika penggantian estradiol sistemik dosis rendah tidak cukup untuk meredakan gejala atrofi vulvovaginal. Wanita yang pernah menjalani histerektomi dapat menerima estrogen transdermal dengan dosis terendah yang dapat meredakan gejala secara memadai. Namun, beberapa wanita tidak cukup terbantu dengan penggunaan estradiol transdermal dan harus menggunakan sediaan oral.

1. Estradiol transdermal — Estradiol dapat diberikan secara sistemik dengan sistem bercak, kabut, atau gel kulit yang berbeda. Estradiol transdermal bekerja untuk kebanyakan wanita, tetapi beberapa wanita memiliki absorpsi transdermal yang buruk. Jika pasien memiliki reaksi kulit terhadap estradiol patch, maka sediaan gel atau mist dapat dicoba dengan dosis yang berbeda sampai formulasi yang ideal ditemukan.

A. PATCH ESTRADIOL DENGAN CAMPURAN PEREKAT — Sediaan ini cenderung menyebabkan iritasi kulit yang minimal. Transdermal estradiol generik tersedia sebagai tambalan yang diganti setiap dua minggu (0,025, 0,0375, 0,05, 0,075, 0,1 mg / hari) atau mingguan (0,025, 0,0375, 0,05, 0,06, 0,075, 0,1 mg / hari). Produk merek meliputi: Vivelle-Dot (0,025 mg / hari) atau Minivivelle (0,0375, 0,05, 0,075, atau 0,1 mg / hari) atau Alora (0,025, 0,05, 0,075, atau 0,1 mg / hari), diganti dua kali seminggu; Climara (0,025, 0,0375, 0,05, 0,06, 0,075, atau 0,1 mg / hari), diganti setiap minggu; dan Menostar (0,014 mg / hari), diganti setiap minggu. Jenis patch kulit

estradiol ini dapat dipotong menjadi dua dan dioleskan ke kulit tanpa kehilangan potensi yang lebih besar secara proporsional. Patch minivivelle adalah yang terkecil.

B. ESTRADIOL MIST DAN GEL— Evamist adalah dispenser kabut topikal yang mengeluarkan 1,53 mg estradiol / semprotan; 1-3 semprotan dioleskan ke lengan bagian dalam setiap hari; satu semprotan harian dapat memberikan estradiol dosis rendah yang cukup untuk meniadakan kebutuhan progestin harian pada wanita dengan uterus utuh. EstroGel 0,06% dalam pompa dosis terukur mengeluarkan 1,25 g gel per aktuasi (dosis: setengah hingga 2 aktuasi / hari). Elestrin 0,06% dalam pompa dosis terukur mengeluarkan 0,87 g gel per aktivasi (dosis: setengah hingga 2 aktuasi / hari). Gel ini dioleskan setiap hari ke satu lengan dari pergelangan tangan ke bahu setelah mandi. Divigel 0,1% gel (0,25, 0,5, 1 g / paket) dioleskan ke paha bagian dalam atas atau lengan bagian dalam setiap hari. Estrasorb 2,5% tersedia dalam kantong 1,74-g (4,35 mg estradiol); 1–2 kantong lotion dioleskan ke paha / betis setiap hari. Untuk menghindari penyebaran estradiol topikal kepada orang lain, tangan harus dicuci

dan tindakan pencegahan harus dilakukan untuk menghindari kontak kulit yang lama dengan anak-anak. Aplikasi tabir surya sebelum gel estradiol telah dilaporkan meningkatkan absorpsi estradiol transdermal.

C. PATCH ESTRADIOL DENGAN PROGESTIN DICAMPUR DENGAN PEREKAT

— Sediaan ini mencampurkan estradiol dengan norethindrone acetate atau levonorgestrel. Combipatch (0,05 mg E dengan 0,14 mg norethindrone asetat setiap hari atau 0,05 mg E dengan 0,25 mg norethindrone asetat setiap hari) diganti dua kali seminggu. Climara Pro (0,045 mg E dengan 0,015 mg levonorgestrel setiap hari) diganti sekali seminggu. Penambahan progestin mengurangi risiko hiperplasia endometrium, tetapi perdarahan terobosan sering terjadi. Tambalan gabungan meningkatkan risiko kanker payudara. Kerontokan rambut kulit kepala, jerawat, penambahan berat badan, reaksi kulit, dan kepatuhan kulit yang buruk telah dilaporkan dengan bentuk *patch* ini.

2. Estrogen oral

A. SEDIAAN ESTROGEN TUNGGAL ORAL —

Sediaan ini termasuk estrogen kuda terkonjugasi yang tersedia sebagai Premarin (0,3, 0,45, 0,625, 0,9, dan 1,25 mg), estrogen turunan tanaman terkonjugasi (misalnya, Menest, 0,3, 0,625, dan 2,5 mg), dan estrogen sintetis terkonjugasi (Cenestin) (0,3, 0,45, 0,625, 0,9, dan 1,25 mg) dan Enjuvia (0,3, 0,45, 0,625, 0,9, dan 1,25 mg). Sediaan lain termasuk estradiol (0,5, 1, dan 2 mg) dan estropipate (0,75, 1,5, dan 3 mg).

B. SEDIAAN ORAL ESTROGEN PLUS PROGESTIN —

Estrogen kuda terkonjugasi dengan medroksiprogesteron asetat tersedia sebagai Prempro (0,3/1,5, 0,45/1,5, 0,625/2,5, dan 0,625 mg/5 mg); estrogen kuda terkonjugasi selama 14 hari bersiklus dengan estrogen kuda terkonjugasi ditambah medroksiprogesteron asetat selama 14 hari tersedia sebagai Premphase (0,625/0, kemudian 0,625 mg/5 mg); estradiol dengan norethindrone asetat (0,5/0,1 dan 1 mg / 0,5 mg); etinil estradiol dengan norethindrone asetat tersedia sebagai Femhrt (2,5/0,5 dan 5 mcg/1 mg) dan Jinteli (5 mcg/1 mg); estradiol dengan drospirenone tersedia sebagai Angeliq (0,5 mg/0,25 mg, dan 1,0 mg/0,5

mg); estradiol dengan norgestimate tersedia sebagai prefest (estradiol 1 mg/hari selama 3 hari, bergantian dengan 1 mg estradiol/0,09 mg norgestimate setiap hari selama 3 hari); estradiol dengan progesteron tersedia sebagai kapsul Bijuva (1 mg/100 mg). Kontrasepsi oral juga dapat digunakan untuk HRT gabungan.

3. Estrogen vaginal — Estrogen vaginal dimaksudkan untuk mengantarkan estrogen langsung ke jaringan lokal dan cukup efektif dalam mengurangi gejala atrofi urogenital, sekaligus meminimalkan paparan estrogen sistemik. Beberapa estrogen diserap secara sistemik dan dapat meredakan gejala menopause. Estrogen vagina dapat digunakan tanpa jeda pada dosis rendah atau pada wanita yang pernah menjalani histerektomi. Untuk mengurangi risiko proliferasi endometrium dan perdarahan disfungsi, produsen merekomendasikan agar sediaan ini digunakan hanya selama 3-6 bulan dan hanya 3 dari setiap 4 minggu pada wanita dengan uterus utuh, karena estrogen vagina dapat menyebabkan proliferasi endometrium. Namun, sebagian besar dokter menggunakannya untuk waktu yang lebih lama dan tanpa

bersepeda. Estrogen vagina dapat diberikan dengan tiga cara berbeda: krim, tablet, dan cincin.

A. KRIM VAGINAL ESTROGEN — Krim ini diberikan secara intravaginal dengan aplikator dosis terukur setiap hari selama 2 minggu untuk vaginitis atrofi, kemudian diberikan satu sampai tiga kali seminggu. Estrogen kuda terkonjugasi tersedia dalam bentuk Premarin Vaginal (0,625 mg/g krim), dengan dosis 0,25-2 g krim yang diberikan secara pervaginam satu sampai tiga kali seminggu. Estradiol tersedia sebagai Estrace Vaginal (0,1 mg/g krim), 1 g krim diberikan per vaginam satu sampai dua kali seminggu.

B. TABLET DAN SOFTGEL VAGINAL ESTRADIOL— Vagifem dan Yuvaferm (setara generik) tersedia sebagai tablet 10 mcg. Imvexxy adalah sisipan vagina softgel (4 mcg atau 10 mcg estradiol dalam basis minyak kelapa). Kedua sediaan dapat diberikan secara intravaginal setiap hari selama 2 minggu untuk atrophic vaginitis, kemudian dua kali seminggu.

C. CINCIN VAGINA ESTRADIOL — Cincin ini dimasukkan secara manual ke dalam sepertiga bagian atas

vagina, dipakai terus menerus, dan diganti setiap 3 bulan. Hanya sejumlah kecil estradiol yang dilepaskan memasuki sirkulasi sistemik. Cincin vagina biasanya tidak mengganggu hubungan seksual. Jika cincin dilepas atau turun ke introitus, cincin tersebut dapat dicuci dengan air hangat dan dimasukkan kembali. Estring (2 mg estradiol/ring) melepaskan 17-beta-estradiol 7,5 mcg/hari dengan hanya 8% yang memasuki sirkulasi sistemik, menghasilkan konsentrasi estradiol serum rata-rata hanya sekitar 10 pg/mL; ini paling efektif untuk gejala vagina lokal. Femring melepaskan estradiol asetat yang dengan cepat dihidrolisis menjadi estradiol dan tersedia dalam dua kekuatan: 12,4 mg/cincin melepaskan estradiol asetat 0,05 mg/hari atau 24,8 mg/ cincin melepaskan estradiol asetat 0,1 mg/hari, menghasilkan konsentrasi estradiol serum rata-rata sekitar 40 pg/mL dan 80 pg/mL, masing-masing; efektif untuk gejala vagina sistemik dan lokal. Kedua cincin diganti setiap 90 hari. Untuk wanita dengan urgensi dan frekuensi kencing pascamenopause, bahkan Estring dosis rendah dapat berhasil mengurangi gejala kencing dan kekeringan vagina.

D. ESTRADIOL DENGAN CINCIN VAGINAL PROGESTIN — NuvaRing melepaskan campuran etinil estradiol 0,015 mg/hari dan etonogestrel 0,12 mg/hari. Ini adalah cincin vagina kontrasepsi yang dipasang di vagina pada atau sebelum hari ke 5 siklus menstruasi, dibiarkan selama 3 minggu, dilepas selama 1 minggu, dan kemudian diganti.

4. Injeksi Estradiol — Estradiol parenteral harus digunakan hanya untuk gejala menopause yang sangat berat ketika tindakan lain gagal atau merupakan kontraindikasi. Estradiol cypionate (Depo-Estradiol 5 mg/mL) dapat diberikan secara intramuskular dalam dosis 1-5 mg setiap 3–4 minggu. Estradiol valerate (20 atau 40 mg/mL) dapat diberikan secara intramuskular dalam dosis 10-20 mg setiap 4 minggu. Wanita dengan rahim utuh harus menerima progestin selama 10 hari terakhir setiap siklus.

5. Progestin oral — Untuk wanita dengan uterus utuh, terapi estrogen sistemik tanpa lawan dosis konvensional jangka panjang dapat menyebabkan hiperplasia

endometrium, yang biasanya menyebabkan perdarahan uterus disfungsi dan mungkin jarang menyebabkan kanker endometrium. Terapi progestin mengubah proliferasi menjadi endometrium sekretori, menyebabkan kemungkinan menstruasi bila diberikan sebentar-sebentar atau tanpa perdarahan bila diberikan terus menerus.

Jenis sediaan progestin, dosisnya, dan waktu pemberian dapat disesuaikan dengan situasi tertentu. Progestin dapat diberikan setiap hari, setiap bulan, atau dengan interval yang lebih lama. Jika diberikan secara episodik, progestin biasanya diberikan selama periode 7-14 hari. Pemberian waktu tidur dapat meningkatkan kualitas tidur. Beberapa wanita menemukan bahwa progestin menghasilkan efek samping, seperti mudah tersinggung, mual, kelelahan, atau sakit kepala; Progestin jangka panjang yang diberikan dengan penggantian estrogen meningkatkan risiko kanker payudara.

Progestin oral tersedia dalam berbagai formulasi: *Micronized progesterone* (100 mg dan 200 mg / kapsul) dapat menurunkan risiko kanker payudara, tromboemboli vaskular, dan mengurangi efek samping pada suasana hati dan tingkat lipid dibandingkan dengan progestin lain,

menurut studi observasi. Progestin lain termasuk medroksiprogesteron (2,5, 5,0, dan 10 mg / tablet), norethindrone asetat (5 mg / tablet), dan norethindrone (0,35 mg / tablet). Progesteron topikal (20-50 mg / hari) dapat mengurangi rasa panas pada wanita yang tidak toleran terhadap HRT oral. Ini dapat diterapkan ke lengan atas, paha, atau pergelangan tangan bagian dalam setiap hari. Ini dapat digabungkan sebagai progesteron termikronisasi 250 mg / mL dalam gel transdermal. Efeknya pada payudara dan endometrium tidak diketahui. Progesteron juga tersedia sebagai gel vagina (misalnya, Prochieve, 4% = 45 mg / aplikatorful, dan 8% = 90 mg / aplikator penuh) yang biasanya diberikan untuk amenore sekunder dan diberikan per vaginam dua hari sekali selama enam dosis.

6. Progesteron vagina — Progesteron vagina meminimalkan perdarahan uterus disfungsi sekaligus mengurangi paparan progesteron sistemik. Crinone dan Prochieve mengandung gel 4% dan 8% dengan masing-masing 45 mg dan 90 mg per aplikator. Endometrin hadir sebagai sisipan vagina 100 mg. Diberikan dua kali

seminggu dengan estrogen harian, kebanyakan wanita tidak mengalami hipertrofi endometrium atau perdarahan uterus disfungsional.

7. Alat kontrasepsi dalam rahim yang melepaskan progestin — Alat kontrasepsi dalam rahim yang melepaskan progestin dapat berguna untuk wanita yang menerima ERT, karena alat tersebut dapat mengurangi insiden perdarahan uterus disfungsional dan karsinoma endometrium tanpa membuat wanita berisiko terkena progestin sistemik. Alat kontrasepsi Mirena melepaskan levonorgestrel dan dimasukkan ke dalam rahim oleh dokter dalam waktu 7 hari setelah menstruasi. Ini sama efektifnya dalam mengurangi hiperplasia endometrium seperti medroksiprogesteron asetat siklik dan dikaitkan dengan lebih sedikit hirsutisme. Ini tetap efektif hingga 5 tahun. Wanita parous umumnya lebih mampu untuk mentolerir alat kontrasepsi Mirena daripada wanita nulipara.

8. Modulator reseptor estrogen selektif (*Selective estrogen receptor modulators*) — SERM (misalnya,

raloxifene, ospemifene, tamoxifen) adalah alternatif pengganti estrogen untuk wanita hipogonad yang berisiko osteoporosis yang memilih untuk tidak menggunakan estrogen karena kontraindikasi mereka (misalnya, kanker payudara atau rahim) atau samping efek (lihat Osteoporosis, di atas). Raloxifene (Evista) tidak mengurangi hot flushes, kekeringan vagina, kerutan kulit, atau atrofi payudara; itu tidak meningkatkan kognisi. Namun, dalam dosis 60 mg / hari secara oral, ini menghambat pengeroposan tulang tanpa efek stimulasi pada payudara. Faktanya, ini mengurangi risiko kanker payudara invasif sekitar 50%. Raloxifene tidak menstimulasi endometrium dan sebenarnya mengurangi risiko karsinoma endometrium, jadi terapi progesteron bersamaan tidak diperlukan. Raloxifene sedikit meningkatkan risiko tromboemboli vena (meskipun kurang dari tamoxifen), jadi sebaiknya tidak digunakan oleh wanita yang beristirahat di tempat tidur dalam waktu lama atau rentan terhadap trombosis. Ospemifene (Osphena) adalah SERM yang memiliki efek khusus seperti estrogen pada epitel vagina dan diindikasikan untuk pengobatan dispareunia pascamenopause ketika

terapi lain tidak efektif. Diberikan secara oral dalam dosis 60 mg / hari, ini biasanya memperburuk rasa panas tetapi memiliki efek estrogenik pada tulang dan memperlambat keropos tulang saat menopause. Biasanya tidak menyebabkan hipertrofi endometrium. Ospemifene memiliki efek jangka panjang yang tidak diketahui pada payudara.

Tibolone (Livial) adalah SERM yang metabolitnya memiliki aktivitas androgenik campuran, progestogenik, dan estrogenik lemah. Ini sebanding dengan HRT untuk pengobatan keluhan terkait klimakterik. Tampaknya tidak secara signifikan merangsang proliferasi payudara atau jaringan endometrium. Terapi ini menekan trigliserida serum dan kolesterol HDL. Studi jangka panjang masih kurang. Ini tidak tersedia di Amerika Serikat.

9. Terapi penggantian androgen pada wanita

Pengukuran testosteron serum total dengan kromatografi dan spektrometri massa tandem akurat, sedangkan tes langsung untuk total serum dan testosteron bebas sangat tidak akurat pada rentang wanita normal. Pada wanita pramenopause, kadar testosteron serum menurun seiring

bertambahnya usia. Antara usia 25 dan 45 tahun, kadar testosteron wanita turun 50%. Setelah menopause alami, ovarium tetap menjadi sumber penting untuk testosteron dan kadar testosteron serum tidak turun secara tiba-tiba. Sebaliknya, kadar testosteron serum yang sangat rendah ditemukan pada wanita setelah ooforektomi bilateral, kegagalan ovarium autoimun, atau adrenalectomi, dan hipopituitarisme. Kekurangan testosteron berkontribusi pada timbulnya wajah yang memerah, rambut rontok, atrofi otot, osteoporosis, dan penurunan libido, yang juga dikenal sebagai gangguan hasrat seksual hipoaktif (lihat Bab 25). Wanita tertentu dapat diobati dengan testosteron dosis rendah yang menghasilkan kadar testosteron serum premenopause fisiologis. Pada wanita dengan gangguan hasrat seksual hipoaktif, terapi testosteron dosis rendah meningkatkan libido, daya tanggap seksual, dan fungsi orgasme. Methyltestosterone dapat dibuat menjadi kapsul dan dikonsumsi secara oral dengan dosis 1,25-2,5 mg setiap hari. Testosteron juga dapat dibuat menjadi krim yang mengandung 1 mg / mL, dengan 1 mL dioleskan ke abdomen setiap hari. Metiltestosteron juga tersedia dikombinasikan dengan estrogen yang diesterifikasi: 1,25

mg metiltestosteron/ 0,626 mg estrogen yang diesterifikasi atau 2,5 mg metiltestosteron/1,25 mg estrogen yang diesterifikasi. Formulasi yang terakhir nyaman tetapi membawa kerugian yang sama seperti estrogen oral — terutama peningkatan risiko tromboemboli.

Wanita yang menerima terapi androgen harus dipantau untuk munculnya jerawat atau hirsutisme, dan kadar testosteron serum ditentukan secara berkala jika wanita merasa diuntungkan dan terapi testosteron jangka panjang dilakukan. Efek samping terapi testosteron dosis rendah biasanya minimal tetapi mungkin termasuk eritrositosis, perubahan emosi, hirsutisme, jerawat, efek samping pada lipid, dan potensiasi terapi antikoagulasi warfarin. Terapi testosteron dosis rendah cenderung menurunkan kadar trigliserida dan kolesterol HDL. Neoplasma hepatoseluler dan peliosis hepatitis, komplikasi langka dari androgen oral pada dosis yang lebih tinggi, belum dilaporkan dengan dosis metiltestosteron oral 2,5 mg atau kurang setiap hari.

Androgen vagina adalah pilihan bagi wanita menopause yang mengalami kekeringan pada vagina dan

berkurangnya kepuasan seksual. Ini juga merupakan pilihan bagi wanita yang tidak dapat menggunakan estrogen sistemik atau vagina karena kanker payudara. Krim testosteron 150-300 mcg (diformulasikan) diberikan per vaginam setiap hari selama 2 minggu dan kemudian tiga kali seminggu. Ini meningkatkan kepuasan seksual sekaligus mengurangi kekeringan vagina dan dispareunia tanpa meningkatkan kadar estrogen atau testosteron sistemik. Prasterone 0,5% vaginal (Intrarosa), suatu formulasi DHEA, tersedia dalam bentuk tablet 6,5 mg yang dimasukkan per vaginam setiap malam sebelum tidur. Ini diindikasikan untuk menghilangkan dispareunia menopause sedang hingga berat. Namun, obat ini dikontraindikasikan pada wanita penderita kanker payudara.

Perhatian: Androgen tidak boleh diberikan kepada wanita dengan penyakit hati atau selama kehamilan atau menyusui. Terapi penggantian testosteron untuk wanita harus digunakan dengan bijaksana, karena uji klinis prospektif jangka panjang masih kurang. Analisis dari Nurses'Health Study menemukan bahwa wanita yang telah mengonsumsi estrogen kuda terkonjugasi plus

methyltestosterone mengalami peningkatan risiko kanker payudara, jadi skrining kanker payudara disarankan.

Davis SR. Menopausal hormone therapy: is there cause for concern? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Nov;7(11):825–7. [PMID: 31621587]

Davis SR et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Oct 1;104(10):4660–6. [PMID: 31498871]

Gartlehner G et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: evidence report and systemic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017 Dec 12;318(22):2234–49. [PMID: 29234813]

Grossman DC et al. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017 Dec 12;318(22):2224–33. [PMID: 29234814]

Pinkerton JV. Hormone therapy for postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2020 Jan 30;382(5):446–55. [PMID: 31995690]

Shufelt C et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen-alone therapy and invasive breast cancer incidence by dose, formulation, and route of delivery: findings from the WHI observational study. *Menopause.* 2018 Sep;25(9):985–91. [PMID: 29738414]

SINDROM TURNER (DISGENESIS GONAD)

ESSENSIAL

- Perawakan pendek dengan kadar GH normal.
- Amenore primer atau kegagalan ovarium dini.
- Lipatan epikantus, leher berselaput, metakarpal pendek keempat.
- Anomali ginjal dan kardiovaskular.

Sindrom Turner terdiri dari sekelompok kelainan kromosom X yang berhubungan dengan aborsi spontan, hipogonadisme primer, perawakan pendek, dan anomali fenotipik lainnya (Tabel 26-14). Ini mempengaruhi 1-2% janin, di mana sekitar 97% mengalami keguguran, terhitung sekitar 10% dari semua aborsi spontan. Namun demikian, hal itu mempengaruhi sekitar 1 dari setiap 2500 kelahiran wanita hidup. Pasien dengan sindrom klasik (sekitar 50% kasus) kekurangan salah satu dari dua kromosom X (45, kariotipe XO). Sekitar 12% pasien memiliki mosaik untuk rangkaian kromosom Y. Pasien lain dengan sindrom Turner memiliki kelainan kromosom X, seperti delesi cincin X atau Xq (X / abnormal X) atau kromosom X yang mempengaruhi semua atau beberapa

sel somatik (mosaik, XX / XO).

Tabel 26–14. Manifestasi sindrom Turner.

| | |
|---|---|
| <p>Perawakan pendek (98%)</p> <p>Tampilan kepala-leher</p> <p> Arkus Palatum tinggi (35%)</p> <p> Garis rambut rendah (40%)</p> <p> Mikrognatia (60%)</p> <p> Leher berselaput (40%)</p> <p>Abnormalitas mata</p> <p> Katarak, opasitas kornea</p> <p> Lipatan epikantus (20%), strabismus (15%), ptosis (10%)</p> <p>Abnormalitas gonad</p> <p> Disgenesis gonad (amenorea primer 80%), kegagalan ovarium dini (20%)</p> <p>Ekstremitas dan skeletal</p> <p> Dada lebar (30%) dengan jarak antar puting jauh</p> <p> Cubitus atau lengan valgus (50%) dan knock knees (35%)</p> | <p>Koartasio (14%) dan nekrosis medial sistik pada aorta</p> <p>Hipertensi (50%, idiopatik atau karena koartasio atau penyakit ginjal)</p> <p>Anomali parsial aliran balik vena pulmoner (18%)</p> <p>Kelainan gastrointestinal</p> <p> Aklordia</p> <p> Penyakit celiac (8%)</p> <p> Karsinoma kolon</p> <p> Peningkatan transaminase hati (65%)</p> <p> IBD (3%)</p> <p> Telangietaksia dengan perdarahan</p> <p>Abnormalitas ginjal (60%)</p> <p> Ginjal tapal kuda (10%), duplikasi atau letak abnormal dari pelvis renalis dan ureter (15%)</p> <p>Kelainan SSP</p> |
|---|---|

| | |
|--|--|
| <p>Limfedema tangan dan kaki (30%)</p> <p>Deformitas pergelangan tangan Madelung (5%)</p> <p>Osteopenia (65%)</p> <p>Skoliosis (10%)</p> <p>Metakarpal keempat pendek (40%)</p> <p>Abnormalitas telinga</p> <p>Tuli konduktif(30%) dan otitis media rekuren (60%)</p> <p>Letak telinga rendah dan rotasi posterior</p> <p>Abnormalitas kardiovaskular</p> <p>Dilatasi aorta dan aneurisma (25% dengan katup aorta bicuspid)</p> <p>Katup aorta bicuspid (30%) dengan stenosis atau regurgitasi aorta</p> | <p>Imaturitas emosional (40%)</p> <p>Disabilitas belajar dan ADHD (40%)</p> <p>SNHL</p> <p>Kelainan kulit dan kuku</p> <p>Kuku hiperkonveks</p> <p>Keloid</p> <p>Nevi pigmentosa</p> <p>Kondisi lainyang berkaitan</p> <p>Tiroiditis autoimun (Hashimoto) 37%</p> <p>Diabetes melitus (10%) atau intoleransi glukosa (35%)</p> <p>Dislipidemia</p> <p>Hiperurisemia</p> <p>Neuroblastoma (1%)</p> <p>Obesitas</p> <p>Artritis rheumatoid</p> |
|--|--|

1. Sindrom Turner Klasik (45, XO Disgenesis Gonad)

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Ciri-ciri sindrom Turner bervariasi dan mungkin tidak kentara pada anak wanita dengan mozaikisme. Sindrom Turner dapat didiagnosis pada bayi wanita saat lahir, karena mereka cenderung kecil dan mungkin menunjukkan limfedema yang parah. Evaluasi untuk perawakan pendek masa kanak-kanak sering mengarah pada diagnosis. Gadis dan wanita dengan sindrom Turner memiliki peningkatan risiko koarktasio aorta dan katup aorta bikuspid; kelainan jantung ini lebih sering terjadi pada pasien dengan leher berselaput. Manifestasi tipikal di masa dewasa termasuk perawakan pendek, hipogonadisme, leher berselaput, langit-langit tinggi melengkung, puting lebar, hipertensi, dan kelainan ginjal (Tabel 26-14). Gangguan emosi sering terjadi. Wanita yang terkena juga lebih rentan terhadap penyakit autoimun, terutama tiroiditis, penyakit radang usus, dan penyakit celiac.

Hipogonadisme muncul sebagai “masa remaja yang tertunda” (amenore primer, 80%) atau kegagalan ovarium dini (20%); gadis dengan 45, XO Turner (kariotipe darah) yang memasuki masa pubertas biasanya ditemukan memiliki mosaik jika jaringan lain mengalami kariotipe.

B. Temuan Laboratorium

Hipogonadisme dikonfirmasi pada anak wanita yang memiliki kadar FSH dan LH serum yang tinggi. Kariotipe darah yang menunjukkan 45, XO (atau kelainan kromosom X atau mozaikisme) menegakkan diagnosis. Tingkat GH dan IGF-1 normal.

C. Pencitraan

Ultrasonografi transtoraks dan pemindaian MRI pada dada dan abdomen harus dilakukan pada semua pasien dengan sindrom Turner untuk menentukan apakah terdapat kelainan jantung, aorta, dan ginjal.

Tatalaksana

Untuk perawakan pendek, terapi GH harus dimulai sejak dini, idealnya pada usia 4–6 dan sebelum usia 12 tahun. GH diberikan secara subkutan dalam dosis 50 mcg / kg / hari atau 4,5 unit internasional / m² / hari; dosis GH dititrasi untuk menjaga kadar IGF-I serum dalam 3 SD di atas rata-rata usia. Jarang, pengobatan GH menyebabkan pseudotumor cerebri. Oksandrolon androgen oral (0,03-

0,05 mg / kg / hari) ditambahkan setelah usia 10 tahun untuk anak wanita yang pertumbuhannya tidak adekuat dengan terapi GH saja. Setelah usia 12 tahun, terapi estrogen dimulai dengan estradiol transdermal dosis rendah, dengan peningkatan dosis secara bertahap selama 2-3 tahun. Progesteron ditambahkan setelah 2 tahun terapi estrogen atau jika terjadi perdarahan menstruasi. Untuk anak wanita usia 12 tahun atau lebih dengan mosaik Turner dan menstruasi spontan, pengambilan oosit dan kriopreservasi dini harus dipertimbangkan, sambil menimbang risiko kehamilan.

Komplikasi dan Surveilans

Wanita dengan sindrom Turner memiliki harapan hidup yang berkurang sebagian karena peningkatan risiko diabetes melitus (tipe 1 dan 2), hipertensi, dislipidemia, dan osteoporosis. Pasien cenderung mengalami pembentukan keloid setelah operasi atau tindik telinga. Surveilans tahunan harus mencakup pengukuran tekanan darah dan evaluasi laboratorium yang mencakup TSH serum, enzim hati, BUN, kreatinin, serta lipid dan glukosa serum puasa. Skrining penyakit celiac (serum TTG IgA

Ab) perlu dilakukan setiap 2-5 tahun untuk anak wanita usia sekolah dan kemudian setiap kali diindikasikan secara klinis. Tes pendengaran direkomendasikan dilakukan setiap 1–5 tahun. Densitometri mineral tulang harus diukur secara berkala untuk wanita di atas usia 18 tahun.

Katup aorta bikuspid sering ditemukan dan berhubungan dengan peningkatan risiko endokarditis infektif, stenosis atau regurgitasi katup aorta, dan dilatasi dan diseksi akar aorta asenden. Risiko diseksi aorta meningkat lebih dari 100 kali lipat pada wanita dengan sindrom Turner, terutama mereka yang memiliki jaringan leher dan dada pelindung. Pasien dengan pembesaran akar aorta biasanya diobati dengan penghambat beta dan pencitraan serial.

Sekitar 5% wanita dengan sindrom Turner dapat mengalami kehamilan secara alami dan bahkan lebih banyak lagi yang bisa hamil dengan sumbangan oosit. Kehamilan semacam itu berisiko sangat tinggi, dengan peningkatan morbiditas janin dan preeklamsia. Selama kehamilan, wanita dengan sindrom Turner memiliki risiko 2% mengalami diseksi atau ruptur aorta, sehingga

mereka memerlukan pemantauan ketat dengan ekokardiografi berulang; mereka dengan diameter akar aorta 4 cm atau lebih dilahirkan melalui operasi caesar elektif, sedangkan mereka dengan diameter akar aorta kurang dari 4 cm dapat melahirkan melalui vagina.

Sambungan vena pulmoner yang tidak normal sebagian dapat menyebabkan pira darah dari kiri ke kanan. Orang dewasa dengan sindrom Turner juga memiliki insiden kelainan EKG yang tinggi, seperti sindrom pemanjangan QT.

Pasien dengan kariotipe klasik 45, XO memiliki risiko tinggi mengalami kelainan struktural ginjal, sedangkan pasien dengan 46 X / abnormal X lebih rentan terhadap malformasi sistem pengumpulan urin.

2. Varian Sindrom Turner

A. Kariotipe 46, X (Abnormal X)

Pasien dengan penghapusan kromosom X (Xp-) lengan pendek distal kecil yang termasuk gen SHOX sering kali memiliki perawakan pendek dan kelainan kerangka tetapi memiliki risiko kegagalan ovarium yang rendah. Penularan sindrom Turner dari ibu ke anak bisa terjadi

karena bias terjadi peningkatan risiko trisomi 21 pada konsepsi wanita dengan sindrom Turner. Pasien dengan penghapusan lengan panjang kromosom X (distal ke Xq24) sering mengalami amenore tanpa perawakan pendek atau gambaran lain dari sindrom Turner. Kelainan atau delesi gen lain yang terletak pada bagian lengan panjang dan pendek kromosom X dapat menyebabkan disgenesis gonad dengan beberapa ciri somatik lainnya.

B. Mosaikisme 45, XO / 46, XX dan 45, XO / 46, XY

Hasil dari perubahan mosaik 45, XO / 46, XX adalah sindrom Turner yang dimodifikasi. Pasien cenderung menjadi lebih tinggi dan mungkin memiliki lebih banyak fungsi gonad yang normal dan lebih sedikit manifestasi sindrom Turner lainnya. 45, XO / 46, XY mosaicism dapat menghasilkan beberapa manifestasi sindrom Turner.

Pasien mungkin memiliki genitalia ambigu atau infertilitas pada pria dengan fenotipe normal. Tumor sel germinal, seperti gonadoblastoma dan seminoma, muncul pada sekitar 10% pasien dengan mosaik 45, XO / 46, XY; kebanyakan tumor ini bersifat jinak.

- Cintron D et al. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017 Feb;55(2):366–75. [PMID: 27473099]
- Gravholt CH et al; International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017 Sep;177(3):G1–70. [PMID: 28705803]
- Shah S et al. Care of the woman with Turner syndrome. *Climacteric*. 2018 Oct;21(5):428–36. [PMID: 30092652]

PENGGUNAAN KLINIS KORTIKOSTEROID

Pengobatan jangka panjang dengan kortikosteroid dosis tinggi menyebabkan efek toksik yang dapat mengancam nyawa. Selain pemberian oral dan parenteral, kortikosteroid transdermal dan inhalasi memiliki beberapa absorpsi sistemik dan dapat menyebabkan efek samping yang serupa. Pasien harus diinformasikan secara menyeluruh tentang kemungkinan efek samping utama pengobatan: insomnia, perubahan kognitif dan kepribadian, penambahan berat badan dengan obesitas

sentral, penipisan dan memar kulit, striae, kelemahan otot, poliuria, batu ginjal, diabetes melitus, glaukoma, katarak, jenis kelamin penekanan hormon, kandidiasis, dan infeksi oportunistik (Tabel 26-15). Kortikosteroid dosis tinggi yang berkepanjangan juga meningkatkan risiko hipertensi, dislipidemia, infark miokard, stroke, fibrilasi atrium atau flutter, dan gagal jantung. Ulserasi lambung lebih sering terjadi pada kortikosteroid dosis tinggi, terutama bila pasien menggunakan NSAID secara bersamaan. Kortikosteroid inhalasi dosis tinggi merupakan predisposisi terjadinya sariawan oral dan infeksi mikobakteri nontuberkulosis paru. Untuk mengurangi risiko, dosis dan durasi pemberian kortikosteroid harus diminimalkan. Segera setelah menghirup kortikosteroid, disarankan untuk mencuci mulut dan berkumur dengan benar dapat mengurangi penyerapan sistemik.

Tabel 26–15. Penatalaksanaan pasien yang menerima kortikosteroid sistemik.

Rekomendasi persepan

- Jangan berikan kortikosteroid sistemik kecuali diindikasikan secara mutlak atau tindakan yang lebih konservatif telah gagal.

- Jaga dosis dan durasi pemberian seminimal mungkin untuk pengobatan yang adekuat.

Rekomendasi pemantauan

- Skrining tuberkulosis dengan tes turunan protein murni (*purified protein derivative* [PPD]) atau uji pelepasan gamma interferon sebelum memulai terapi kortikosteroid jangka panjang.
- Skrining kehamilan pada wanita usia subur; merekomendasikan tindakan kontrasepsi.
- Skrining diabetes melitus sebelum pengobatan dan kemudian setiap 3–4 bulan.
- Skrining hipertensi sebelum pengobatan dan setiap 3–4 bulan.
- Skrining glaukoma dan katarak sebelum pengobatan, 3 bulan setelah dimulainya pengobatan, dan kemudian setidaknya setiap tahun.
- Pantau adanya hipokalemia kalium plasma dan obati sesuai indikasi.
- Lakukan pemeriksaan densitometri tulang sebelum pengobatan dan kemudian secara berkala. Obati osteoporosis.
- Timbang setiap hari. Gunakan tindakan diet untuk menghindari obesitas dan mengoptimalkan nutrisi.
- Ukur tinggi badan secara sering dan lakukan densitometri tulang dengan DXA setiap 1-2 tahun untuk mendokumentasikan derajat demineralisasi dan kompresi tulang belakang aksial.
- Waspada akan infeksi jamur atau jamur pada kulit, kuku, mulut, vagina, dan rektum, dan obati dengan tepat.

- Dengan pengurangan dosis, perhatikan tanda-tanda insufisiensi adrenal atau sindrom putus obat kortikosteroid.

- **Informasi pasien**

- Persiapkan pasien dan keluarga untuk kemungkinan efek buruk pada suasana hati, memori, dan fungsi kognitif.
- Ajari pasien tentang gejala hiperglikemia.
- Beri tahu pasien tentang kemungkinan efek samping lain, terutama penambahan berat badan, osteoporosis, dan nekrosis aseptik tulang.
- Nasihati pasien untuk menghindari merokok dan konsumsi etanol yang berlebihan.

Tindakan profilaksis

- Lakukan latihan fisik yang kuat dan rejimen isometrik yang disesuaikan dengan kemampuan atau kecacatan setiap pasien.
- Berikan kalsium (1 g unsur kalsium) dan vitamin D3, 400-800 unit per oral setiap hari.
- Periksa kadar kalsium pada urin pagi hari; ubah dosis untuk menjaga konsentrasi kalsium urin <30 mg / dL ($<7,5$ mmol / L).
- Jika pasien menerima diuretik tiazid, periksa hiperkalsemia, dan berikan kalsium elemental hanya 500 mg setiap hari.
- Jika pasien menderita osteoporosis sebelumnya atau telah menerima kortikosteroid selama ≥ 3 bulan, pertimbangkan profilaksis:
 - Bisphosphonate seperti alendronate (70 mg setiap minggu secara oral), asam zoledronic (5 mg setiap tahun secara intravena) sampai 3-5 tahun; Atau

- Teriparatide, 20 mcg subkutan setiap hari hingga 2 tahun
- Hindari tirah baring dalam waktu lama yang akan mempercepat kelemahan otot dan kehilangan mineral tulang. Ambulasi lebih awal setelah patah tulang.
- Hindari operasi elektif, jika memungkinkan. Vitamin A dalam dosis harian 20.000 unit secara oral selama 1 minggu dapat meningkatkan penyembuhan luka, tetapi tidak diresepkan pada kehamilan.
- Strategi pencegahan jatuh: bantuan berjalan (tongkat, alat bantu jalan, kursi roda, pegangan tangan) bila diperlukan karena masalah kelemahan atau keseimbangan; hindari aktivitas yang dapat menyebabkan jatuh atau trauma lainnya.
- Untuk profilaksis ulkus, jika pemberian kortikosteroid dengan obat antiinflamasi nonsteroid, resepkan penghambat pompa proton (tidak diperlukan untuk kortikosteroid saja). Hindari antasida dosis besar yang mengandung aluminium hidroksida (banyak merek populer) karena aluminium hidroksida mengikat fosfat dan dapat menyebabkan osteomalasia hipofosfatemik yang dapat menyebabkan osteoporosis kortikosteroid.
- Obati hipogonadisme.
- Obati infeksi secara agresif. Pertimbangkan patogen yang tidak biasa.
- Obati edema sesuai indikasi.

Terapi kortikosteroid oral, inhalasi, intravena, atau dosis tinggi dalam waktu lama biasanya menekan sekresi ACTH hipofisis, menyebabkan insufisiensi adrenal sekunder. Krisis adrenal terjadi pada 5–10% pasien tersebut setiap tahun dengan perkiraan kematian terkait 6%.

Kebanyakan kortikosteroid (deksametason, prednison, hidrokortison, deflazakort, budesonida) dimetabolisme oleh enzim CYP34A. Ketika obat-obatan yang menghambat CYP34A diberikan bersamaan dengan dosis kortikosteroid yang rendah sekalipun (oral, inhalasi, intravena), kadar kortikosteroid dalam darah meningkat dan dapat menyebabkan sindrom Cushing iatrogenik dan insufisiensi adrenal sekunder. Obat yang sangat menghambat CYP34A termasuk itraconazole, ketoconazole, nefazodone, protease inhibitor dan cobicistat.

Pada kehamilan, kortikosteroid yang dikonsumsi oleh ibu dapat ditransmisikan melalui plasenta ke janin, menyebabkan efek buruk pada pertumbuhan dan perkembangan janin serta kognisi dan perilaku masa kanak-kanak. Oleh karena itu, wanita yang menerima

kortikosteroid dosis tinggi harus diskriminasi untuk kehamilan dan dinasihati untuk menggunakan kontrasepsi.

Fraktur osteoporosis (terutama tulang belakang) akhirnya terjadi pada sekitar 40% pasien yang menerima terapi kortikosteroid jangka panjang. Fraktur osteoporosis dapat terjadi bahkan pada pasien yang menerima terapi kortikosteroid jangka panjang dengan dosis yang relatif rendah (misalnya, 5-7,5 mg prednison setiap hari). Risiko patah tulang belakang meningkat 14 kali lipat dan risiko patah tulang pinggul meningkat 3 kali lipat. Pasien yang berisiko tinggi mengalami patah tulang osteoporosis kortikosteroid termasuk mereka yang berusia di atas 60 tahun atau yang memiliki BMI rendah, osteoporosis sebelum pengobatan, riwayat keluarga osteoporosis, atau penyakit bersamaan yang membatasi mobilitas. Nekrosis avaskular tulang (terutama pinggul) berkembang pada sekitar 15% pasien yang menerima kortikosteroid dosis tinggi (misalnya, prednison 15 mg setiap hari atau lebih) selama lebih dari 1 bulan dengan dosis prednison kumulatif 10 g atau lebih.

Bifosfonat (misalnya, alendronat) mencegah perkembangan osteoporosis di antara pasien yang menerima kortikosteroid dalam waktu lama (Tabel 26-15). Untuk pasien yang tidak dapat mentolerir bifosfonat oral (karena esofagitis, hernia hiatus, atau gastritis), bifosfonat parenteral dapat digunakan. Denosumab menghambat resorpsi tulang tetapi dapat meningkatkan risiko infeksi dibandingkan dengan bifosfonat; oleh karena itu, penggunaan denosumab tidak dianjurkan pada pasien yang menerima terapi kortikosteroid dosis tinggi yang sudah mengalami peningkatan risiko infeksi.

Analog PTH/PTHrP teriparatide dan abaloparatide adalah agen anabolik yang juga efektif melawan osteoporosis yang diinduksi kortikosteroid. Mereka dapat diberikan selama 2 tahun dan meningkatkan kepadatan tulang lebih efektif daripada bifosfonat. Untuk pasien yang sedang menerima terapi kortikosteroid, bagaimanapun, analog ini dapat meningkatkan risiko hiperkalsemia dan harus digunakan dengan sangat hati-hati; obat ini paling berguna untuk pasien osteoporosis yang telah menghentikan terapi kortikosteroid dosis tinggi. Setelah terapi selama 2 tahun dengan analog ini,

kehilangan tulang dan patah tulang terjadi dengan cepat setelah penghentian, sehingga terapi tersebut biasanya diikuti dengan terapi bifosfonat pada pasien dengan riwayat patah tulang atau osteoporosis dengan densitometri tulang. (Lihat Osteoporosis.) Adalah bijaksana untuk mengikuti rencana pengobatan yang terorganisir seperti yang diuraikan pada **Tabel 26-15**.

Buckley L et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2018 Dec 27;379(26):2547–56. [PMID: 30586507]

Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine.* 2018 Jul;61(1):7–16. [PMID: 29691807]

Leong SH et al. Predicting recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis after prolonged glucocorticoid use. *Endocr Pract.* 2018 Jan;24(1):14–20. [PMID: 29368966]

Mebrahtu TF et al. Dose dependency of iatrogenic glucocorticoid excess and adrenal insufficiency and mortality: a cohort study in England. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Sep;104(9):3757–67. [PMID: 31009052]

Saag KG et al. Denosumab dibandingkan risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jun;6(6):445–54. [PMID: 29631782]

¹Tingkatan radioaktivitas RAI yang diberikan dalam suatu prosedur disebut sebagai radioaktivitas atau "aktivitas" dan dinyatakan sebagai Curies (Ci) atau Becquerels (Bq), sedangkan istilah "dosis" dicadangkan untuk menggambarkan jumlah radiasi yang diserap oleh organ atau tumor dan dinyatakan sebagai Gray (Gy) atau dosis serap radiasi (RAD).