

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**SUSUNAN PENGELOLA MAJALAH INDONESIAN JOURNAL OF
CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY**

Pelindung (Patron)

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Penasehat (Advisor)

Prof. Marsetio Donosepoetro dr., SpPK(K)
Prof. Siti Budina Kresna dr., SpPK(K)
Prof. Dr. Herman Hariman dr., SpPK(K)
Dr. R. Darmawan Setijanto drg., Mkes

Penelaah Ahli/Mitra Bestari (Editorial Board)

Prof. Hardjoeno dr., SpPK(K)
Prof. Dr. Indro Handoyo dr., SpPK(K)
Prof. Dr. J B Soeparyatmo dr., SpPK(K)
Prof. Dr. A A G Sudewa dr., SpPK(K)
Prof. Rahayuningsih, dr., SpPK(K), DSc
Prof. Chatar dr., SpPK(K)
Prof. Tiki Pang, PhD
Prof. Dr. Krisnowati drg., SpPros.

Penyunting Pelaksana (Managing Editors)

Dr. Prihatini dr., SpPK(K), Marzuki Suryaatmadja dr., SpPK(K), Dr. Adi Prijana dr., SpPK(K),
Budiman dr., SpPK(K), Dr. Kusworini Handono Kalim dr., Mkes, Adi Koesoema Aman dr., SpPK(K),
Dr. Rustadi Sosrosuhardjo, dr., DMM, MS., SpPK(K), Yuli Kumalawati dr., SpPK(K),
Lia Gardenia Partakusuma dr., SpPK, Dr. Ida Parwati dr., SpPK, Dr. FM Yudayana dr., SpPK(K),
Yuli Soemarsono dr., SpPK, Brigitte Rina Aninda Sidharta dr., SpPK, Tjokorde Gde Oka dr., SpPK

Asisten Penyunting (Assistants to the Editors)

Dr. Harsono Notopoero dr., SpPK(K), Yolanda dr., SpPK(K),
Dr. Sidarti Soehita FHS., dr., MS, SpPK(K), Dr. Jusak Nugraha, dr., MS, SpPK,
Endang Retnowati dr., MS, SpPK, Aryati, dr., MS., SpPK

Pelaksana Tata Usaha

Leonita Aniwati dr., SpPK, Yetti Hernaningsih dr., SpPK:
Tab. Siklus Bank Jatim Cabang RSUD Dr. Soetomo Surabaya; No AC: 0323551651;
Email: pdspatklin_sby@telkom.net. (PDSPATKLIN Cabang Surabaya),
Bendahara PDSPATKLIN Pusat, RS PERSAHABATAN, Jakarta Timur, Tlp. 62-021-4891708, Fax. 62-021-47869943
Email: Pds_patklin@yahoo.com

Alamat Redaksi (Editorial Address)

Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya Tlp/Fax. (031) 5042113,
Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unair, Jl. Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya, Tlp (031) 5020251-3
Fax (031) 5022472, Email: pdspatklin_sby@telkom.net.

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

| | |
|--|-------|
| 1. Efek Hepatotoksik Anti Tuberkulosis terhadap Kadar Aspartate Aminotransferase dan Alanine Aminotransferase Serum Penderita Tuberkulosis Paru Delita Prihatni, Ida Parwati, Idaningroem Sjahid, Coriejati Rita | 1-5 |
| 2. Gambaran Mikrobiologi ISPA (Infeksi Saluran Pernapasan Atas) di Sekelompok Jamaah Haji Surabaya Tahun 2004 <i>(The Microbiology of Upper Respiratory Tract Infection on Surabaya's Pilgrim Group 2004)</i> Prihatini | 6-8 |
| 3. Penentuan Defisiensi Besi Anemia Penyakit Kronis Menggunakan Peran Indeks sTfR-F <i>(Determination of iron deficiency in chronic disease anemia by the role of sTfR-F index)</i> Adang Muhammad dan Osman Sianipar | 9-15 |
| 4. Molecular Pathology of Cerebrovascular Atherosclerosis Marsetio Donosepoetro | 16-18 |
| 5. Hipokalemik Periodik Paralisis Anik Widjajanti, S.M. Agustini | 19-22 |
| 6. Sindroma Cushing pada Kehamilan Yetti Hernaningsih, Sidarti Soehita | 23-30 |
| 7. Kemampuan Uji Tabung Widal Menggunakan Antigen Import dan Antigen Lokal <i>(Widal Tube Test Capability Using Imported Antigens and Local Antigens)</i> Puspa Wardhani, Prihatini, Probahoosodo, M.Y. | 31-37 |
| 8. Peningkatan Mutu Pemeriksaan di Laboratorium Klinik Rumah Sakit Hartono Kahar | 38-40 |
| Informasi Laboratorium Medik Terbaru | 41-43 |

SINDROMA CUSHING PADA KEHAMILAN

Yetti Hernaningsih, Sidarti Soehita*

ABSTRACT

A 32 years old woman, pregnant 24-25 weeks, was admitted to the hospital with complaints of weakness, 6 years amenorrhoe, bruises on the skin and hair loss. Physical examination showed full moon face, buffalo hump, striae lividae, and echymosis.

She was diagnosed as Cushing Syndrome with possible etiology adrenal tumor based on laboratory results: glucose intolerance, hypokalemia, increment of plasma cortisol before and after dexamethason suppression tests (1352 and 1297 nmol/l), also decreement of plasma ACTH (5 pg/ml). During 22 days hospitalization, the patient's condition became worse (heart failure, sepsis and shock).

Key words: Cushing syndrome, cortisol, ACTH

Korespondensi (correspondence): Yetti Hernaningsih, dr, SpPK, Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unair/RSU Dr.Soetomo, Surabaya; Email: Yettif@yahoo.com

PENDAHULUAN

Sindroma *Cushing* merupakan istilah yang digunakan untuk menyatakan keadaan akibat peningkatan konsentrasi glukokortikoid di sirkulasi darah.¹ Sindroma *Cushing* ditandai peningkatan berat badan secara cepat, obesitas sentral, hipertensi, wajah kemerahan (*plethora*), kelemahan otot proksimal, gangguan toleransi glukosa atau diabetes melitus, penurunan libido atau impotensi, depresi atau psikosis, osteopenia atau osteoporosis, mudah timbul memar (*bruising*), hiperlipidemia, gangguan menstruasi, *striae* keunguan dengan luas lebih dari 1 cm, infeksi bakteri atau oportunistik, jerawat dan *hirsutism*.⁸

Diagnosis sindroma *Cushing* pada kehamilan tidak mudah, sebab pada kehamilan juga menunjukkan gejala klinik peningkatan kadar kortisol seperti *striae*, edema, hipertensi, obesitas sentral, dan intoleransi glukosa. Gejala mudah timbul memar, kelemahan otot proksimal dan *striae* yang keunguan tidak termasuk gejala kehamilan normal, dan gejala ini memberikan petunjuk kecurigaan adanya sindroma *Cushing*.^{2,13}

Kehamilan jarang terjadi pada penderita sindroma *Cushing* yang tidak diterapi, karena sebanyak 70%–85% penderita yang tidak diterapi akan mengalami amenore dan oligomenore. Hiperkortisolisme menyebabkan gangguan ovulasi dan infertil. Sebanyak lebih dari 100 kasus kehamilan dengan sindroma *Cushing* telah dilaporkan hingga saat ini.^{2,13}

Penyebab sindroma *Cushing* pada kehamilan antara lain 45–50% karena adenoma adrenal, 30% adenoma pituitari, 10% karsinoma adrenal dan 2% sindroma ACTH ektopik. Penyebab yang terakhir ini jarang didapatkan pada wanita hamil karena

sindroma ACTH ektopik ditemukan pada penderita usia rata-rata 53 tahun. Prevalensi sindroma *Cushing* diperkirakan 1:10.000 di antara populasi perempuan dan 1:30.000 di antara populasi laki-laki.¹

Angka kematian ibu yang tinggi pada sindroma *Cushing* disebabkan oleh hipertensi berat (67%), diabetes gestasional (30%), *superimposed* preeklamsia (10%) dan gagal jantung sekunder karena hipertensi berat (10%). Kematian ibu telah dilaporkan sebanyak 3 kasus dari 65 kehamilan dengan sindroma *Cushing*, 2 kasus disebabkan gagal jantung dan 1 kasus infeksi.^{2,13}

Pada kehamilan dengan sindroma *Cushing* telah dilaporkan kelahiran bayi prematur sebanyak 33%–60%, *intra uterine growth retardation* sebanyak 26%, abortus spontan dan lahir mati sebanyak 17%. Seorang bayi dilaporkan berkelainan kongenital berupa celah palatum (*cleft palate*).¹³

KASUS

Ny. S, 32 tahun, Gresik, datang ke IRD (Instalasi Rawat Darurat) dikirim oleh bidan pada tanggal 20-6-2002 dengan keterangan PEB (Pre Eklamsia Berat).

Anamnesis

Badan lemah dan mudah lelah dirasakan penderita sejak 1 minggu. Badan sering gemetar sejak 2 tahun. Saat ini sedang hamil anak ke-3 dengan umur kehamilan 5 bulan. Perawatan antenatal selama hamil di Puskesmas Driyorejo dilanjutkan ke dokter ahli kandungan. Selama rawat jalan dinyatakan menderita tekanan darah tinggi (terakhir 180/150 mmHg). Mata kabur sejak 2 bulan sebelum rawat

* Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unair/RSU Dr.Soetomo Surabaya

inap; rambut rontok sejak 2 tahun; selama 4 tahun penglihatan tidak membaik dengan kacamata yang telah dipakainya; punggung terasa nyeri dan sulit untuk membungkuk; kedua kaki sering bengkak.

Riwayat KB

Mengikuti KB suntik setelah melahirkan anak ke-2 selama 1 tahun, kemudian beralih pil KB selama 1 tahun, selanjutnya penderita tidak mengikuti KB. Selama mengikuti KB suntik penderita tidak pernah haid, setelah berganti pil KB penderita haid, darah yang keluar hanya sedikit dan berlangsung hanya 3 hari. Setelah pil KB dihentikan penderita tidak haid hingga 3 bulan menjelang kehamilan penderita haid lagi setiap bulan, jumlah darah sedikit dan berlangsung hanya 3 hari.

- Haid terakhir tanggal 3-1-2002.

Riwayat Persalinan

- Hamil I (1992): keguguran pada umur kehamilan 2 bulan, dilakukan *curretage*.

- Hamil II (1994): bayi lahir spontan dengan umur kehamilan 9 bulan, ditolong oleh bidan.

Riwayat Penyakit Dahulu

Hipertensi selama 4 tahun, minum obat *captopril*.

PEMERIKSAAN FISIK

Tanggal 20-6-2002 (saat datang ke IRD)

- Keadaan sadar (Compos mentis), TD: 210/140 mmHg, N: 88×/menit, RR: 20×/menit, t: 37°C
- Kepala/Leher: anemia (-)/ikterus (-)/sianosis (-)/dispneu (-), *full moon face* (+), rambut halus di seluruh wajah, jerawat (-)
- Toraks: *buffalo hump* (+), benjolan di punggung setinggi vertebra Th XII-L I, nyeri tekan (-).
- Jantung : S₁S₂ tunggal, murmur (-)

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Laboratorium

Hematologi

| Tanggal pemeriksaan: | 20-Juni | 2-Juli | 11-Juli |
|---------------------------------|---------|-------------------|---------|
| HGb (g/dl) | 12,2 | 9,9 | 9,0 |
| Leukosit (x10 ⁹ /l) | 15,1 | 11,3 | 19,0 |
| Trombosit (x10 ⁹ /l) | 254 | 300 | 218 |
| Hct (%) | 12,2 | 30,5 | 28,0 |
| MCV (fl) | 88,0 | 90 | |
| MCH (pg) | 29,3 | 29,2 | |
| MCHC (g/dl) | 33,3 | 32,5 | |
| Lymph % | 10,3 | | |
| Mxd % | 8,8 | | |
| Neut % | 80,9 | | |
| Lymph # (x10 ³ /ul) | 1,6 | | |
| Mxd # (x10 ³ /ul) | 1,3 | | |
| Neut # (x10 ³ /ul) | 12,2 | | |
| RDW (%) | 14,5 | 15,1 | |
| LED (mm/jam) | 45 | 65 | |
| Diff count | | neg/neg/2/81/13/4 | |
| PPT pend.(detik) | 9,7 | | 11,9 |
| kontrol (detik) | 10,6 | | 10,2 |
| APTT pend.(detik) | 28,5 | | 34,0 |
| kontrol (detik) | 33,7 | | 32,3 |

Hapusan Darah Tepi

Eritosit: normokrom normositer

Leukosit: kesan jumlah meningkat, didominasi sel netrofil, toksik granul (-)

Trombosit: kesan jumlah normal

- Paru : rh -/-, wh -/-
- Abdomen:
triae keunguan di payudara dan perut bagian bawah, his (-), fundus uteri (FU): 2 jari bawah pusat, detak jantung janin (DJJ): (+) menggunakan Doppler.
- Ekstremitas: hematoma kebiruan luas di tempat bekas injeksi.

PERJALANAN PENYAKIT

11 Juli 2002

05.50 WIB : Penderita melahirkan bayi perempuan dengan berat 600 g, panjang 25 cm, Apgar Score 2-0.

11.00 WIB : Penderita presyok (T: 90/60; N: 120 ×/m; RR: 36 ×/m; t: 39°C), sesak, gelisah, berbicara nglantur

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Kimia Klinik

| Parameter | 20-Jun | 24-Jun | 26-Jun | 27-Jun | 28-Jun | 01-Jul | 02-Jul | 03-Jul | 07-Jul | 11-Jul |
|-----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------------------|--------|--------|--------|--------|
| GDP (mg/dl) | 78 | | | | | | | 118 | | |
| GD 2 jam pp (mg/dl) | 232 | | | | | | | 124 | | |
| GD sewaktu (mg/dl) | | | | | | | | | | 153 |
| TTGO (75 g glukosa) (mg/dl) | | | | | | | | | | |
| puasa (mg/dl) | | | 116 | | | | | | | |
| 2 jam sesudah beban (mg/dl) | | | 186 | | | | | | | |
| SGOT (U/l) | 26 | | | 16 | | | | | | |
| SGPT (U/l) | 10 | | | 15 | | | | | | |
| Bilirubin direk (mg/dl) | 0,24 | | | | | | | | | |
| Bilirubin total (mg/dl) | 0,97 | | | | | | | | | |
| Albumin (g/dl) | 3,41 | | | 3,3 | | | | 3,1 | | |
| Globulin (g/dl) | 2,57 | | | | | | | 2,7 | | |
| Kolesterol total (mg/dl) | 286 | | | | | | | 297 | | |
| Trigliserida (mg/dl) | 436 | | | | | | | 344 | | |
| BUN (mg/dl) | 9 | | | | | | | 11 | | 14 |
| S. Cr. (mg/dl) | 0,48 | | | | | | | 0,71 | | 0,86 |
| Asam Urat (mg/dl) | 6,87 | | | 5,3 | | | | 5,9 | | |
| K (mmol/l) | 2,7 | | | 3,1 | | | | 4,6 | | 3,06 |
| Na (mmol/l) | 135 | | | 130 | | | | 144 | | 135 |
| Cl (mmol/l) | 100 | | | | | | | | | 95 |
| Ca (mg/dl) | 9,73 | | | | | | | 9,6 | | |
| P (mg/dl) | 2,51 | | | | | | | 3,1 | | |
| Mg (mg/dl) | 2,5 | | | | | | | | | |
| Kortisol (nmol/l) | | 1352 | | | | 1297 | | | | |
| | | | | | | (tes supresi deksta metason) | | | | |
| ACTH (pg/ml) | | | | | | | | | | 5 |

Lanjutan Tabel 2

| Urinalisis | 20-Jun | 24-Jun | 26-Jun | 27-Jun | 28-Jun | 01-Jul | 02-Jul | 03-Jul | 07-Jul | 11-Jul |
|-----------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------------|--------|--------|
| Warna | kuning jernih | | | | | | | kuning keruh | | |
| SG | 1.020 | | | | | | | 1.015 | | |
| pH | 8 | | | | | | | 8,0 | | |
| Leu | neg | | | | | | | 100/ul (++) | | |
| Nit | neg | | | | | | | neg | | |
| Pro | 150 mg/dl (++) | | | | | | | 25 mg/dl (+) | | |
| Glu | neg | | | | | | | neg | | |
| Ket | neg | | | | | | | neg | | |
| UBG | neg | | | | | | | neg | | |
| Bil | neg | | | | | | | neg | | |
| Ery | 25/ul (+) | | | | | | | 10/ul (-) | | |
| Sedimen: | | | | | | | | | | |
| Leu (/lpb) | 0-1/lp | | | | | | | 8-10/lp | | |
| Eri (/lpb) | 1-2/lp | | | | | | | neg | | |
| Epitel (/lpk) | 0-1/lp | | | | | | | banyak | | |
| Kristal (/lpk) | neg | | | | | | | neg | | |
| Silinder (/lpk) | neg | | | | | | | neg | | |
| Protein rebus | pos 2 | | | | | | | | | |

Tabel 3. Hasil Analisis Gas Darah

| Analisis Gas Darah | Tanggal pemeriksaan | |
|--------------------|---------------------|----------|
| | 1Juli | 11-Juli |
| pH | 7,496 | 7,438 |
| pCO2 (mmHg) | 33,3 | 30,6 |
| pO2 (mmHg) | 65,8 | 100,0 |
| HCO3 (mmol/l) | 25,1 | 20,2 |
| BE (mmol/l) | 1,9 | -3,9 |
| O2 sat (%) | 94,6 | 97,8 |
| Ct CO2 (mmol/l) | 26,2 | 21,2 |
| Ket. | tdk memakai O2 | O2 6 l/m |

HASIL PEMERIKSAAN RADIOLOGI

MRI kepala tanpa dan dengan kontras:

- Parenkim otak normal, tak tampak tumor hipofisis.
- Sinusitis *ethmoidalis* dan *sphenoidalis* bilateral
- Kesan mastoiditis kanan
- Foto sela tursika (27-6-2002):

- Sela tursika dalam batas normal.
- USG abdomen (27-6-2002):
- Tak tampak masa di daerah suprarenal kanan. Gravidia tunggal hidup.
- Foto toraks AP (11-7-2002):
- Cardiomegali dengan *early edema*.
- Tampak fraktur lama pada costa 6,7,8 kiri belakang

HASIL KONSULTASI

Konsul Mata:

Didapatkan ODS hipertensi retinopati KW III dengan eksaserbasi akut dan ODS hipertensi okuli.

Konsul Jantung

- 20-6-2002: Didapatkan hipertensi *stage* I (JNC VI) + s. ASD tanpa dekompensasi kardis.
- 11-7-2002 : Syok dengan penyebab kardiak belum dapat disingkirkan

PEMBAHASAN

Kelenjar adrenal terdapat pada bagian atas ginjal tersusun atas korteks dan medula. Korteks kelenjar adrenal memiliki 3 lapisan berturut-turut dari luar ke dalam yaitu zona glomerulosa, zona fasikulata dan zona retikularis. Ketiga lapisan ini mensekresi hormon steroid yaitu mineralokortikoid yang dihasilkan oleh zona glomerulosa, serta glukokortikoid dan androgen yang disekresi oleh zona fasikulata dan zona retikularis. Kortisol merupakan produk utama dari glukokortikoid, berperan dalam mengatur metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Konsentrasi kortisol yang tinggi juga menunjukkan aktivitas mineralokortikoid.¹

Semua sindroma Cushing endogen disebabkan oleh peningkatan produksi kortisol oleh adrenal apapun etiologinya.¹⁷ Penyebab sindroma Cushing dibagi menjadi tergantung ACTH dan tidak tergantung ACTH (Tabel 4). Tipe tergantung ACTH disebabkan oleh kadar ACTH berlebih dan mengakibatkan hiperplasia adrenal bilateral. Tipe ini mempunyai 2 penyebab, yaitu adenoma pituitari dan tumor nonpituitari. Hipersekresi ACTH oleh tumor pituitari disebut Cushing's disease, merupakan penyebab utama sindroma Cushing. Kasus ini lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 7 : 1 atau 8 : 1, sebagian besar terjadi pada usia dekade tiga atau empat.^{1,7} Lebih dari 90% pada pasien dengan hiperplasia adrenal tergantung pituitari ditemukan tumor. Kemungkinan lain defek terjadi pada hipotalamus atau sistem saraf yang lebih tinggi yang menghasilkan CRH tidak sesuai dengan kadar kortisol sirkulasi sehingga dibutuhkan kortisol dengan kadar yang lebih tinggi untuk mengurangi sekresi ACTH menjadi normal. Keadaan tersebut akan menyebabkan hiperstimulasi pituitari selanjutnya menjadi hiperplasia atau pembentukan tumor. Semakin lama tumor ini menjadi tidak tergantung lagi pada kendali regulasi sistem saraf pusat dan kadar kortisol, dengan kata lain tumor tersebut resisten terhadap mekanisme umpan balik kortisol. Pola diurnal sekresi kortisol juga hilang pada kelainan ini.^{7,17}

Pada sindroma Cushing tidak tergantung ACTH, kadar ACTH serum rendah karena umpan balik negatif sebagai akibat dari peningkatan produksi kortisol oleh kelainan adrenal primer seperti karsinoma atau adenoma adrenal. Peningkatan sekresi kortisol akan menekan sintesis CRH dan sekresi ACTH, mengakibatkan atrofi kelenjar adrenal nontumor.^{1,7}

Tabel 4. Penyebab sindroma Cushing⁷

| Penyebab | Insidens Relatif (%) |
|------------------------------|----------------------|
| Tergantung ACTH | 75 |
| Cushing's disease | 60 |
| Sekresi ACTH ektopik | 15 |
| Sekresi CRH ektopik | <1 |
| Tidak tergantung ACTH | 25 |
| Endogen | |
| Karsinoma adrenal | 15 |
| Adenoma adrenal | 10 |
| Mikronodular adrenal disease | <1 |
| Eksogen | |
| Buatan | <1 |
| Iatrogenik | sangat sering |

Glukokotikoid bekerja sebagai hormon katabolik, menyebabkan pemecahan protein dan lemak serta menghambat sintesis protein di otot, jaringan penyangga, jaringan lemak dan sel limfoid. Hormon ini juga mempunyai efek anabolik pada metabolisme di hepar.¹

Pemecahan protein mengakibatkan otot menjadi lemah, struktur tulang menipis dan membuat kulit tidak mampu melawan tahanan yang terjadi pada aktivitas normal sehingga menyebabkan terjadinya *striae* dan penyembuhan luka yang lama. Pembuluh darah menjadi rapuh sehingga mudah timbul ekimosis.¹⁷ Regangan kulit di atas tempat penimbunan lemak baru ditambah hilangnya elastisitas karena katabolisme protein mengakibatkan ruptur permukaan pembuluh darah. Darah merembes melalui celah yang terjadi akibat katabolisme kolagen sehingga dapat dilihat adanya *striae* keunguan.⁹ Menurut Lucky AW (1994), paparan glukokortikoid yang lama menyebabkan atrofi seluruh kulit. *Striae* menunjukkan atrofi dermis dan epidermis yang terjadi pada kulit yang teregang. Pembuluh darah subkutan dan dermis terlihat melalui kulit yang atrofi dan translusen sehingga kulit tampak merah hingga kebiruan. Pada pasien ini didapatkan keluhan lemah dan mudah lelah, mudah timbul memar bila terkena benturan, dan pada pemeriksaan ditemukan *striae* keunguan di payudara, perut bagian bawah serta hematoma luas di bekas tempat suntikan.

Kortisol mempunyai efek antagonis terhadap insulin sehingga meningkatkan konsentrasi glukosa melalui glukoneogenesis di hepar, selain itu kortisol

juga mempunyai efek antagonis terhadap kerja insulin dalam uptake glukosa di perifer. Asam amino dan gliserol yang dihasilkan dari pemecahan protein dan lemak akibat efek katabolisme kortisol digunakan sebagai bahan glukoneogenesis. Kortisol meningkatkan sintesis dan aktivitas sejumlah enzim di hepar yang terlibat dalam proses metabolisme glukosa dan asam amino.^{1,9} Resistensi terhadap insulin serta peningkatan glukoneogenesis hepar dapat menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Diabetes melitus timbul pada kurang dari 20% penderita dan kemungkinan penderita tersebut telah mempunyai faktor predisposisi.^{7,17} Pada penderita ini didapatkan gangguan toleransi glukosa setelah dibuktikan dengan tes toleransi glukosa dengan beban glukosa 75 g.

Kortisol mempunyai efek potensiasi terhadap hormon lain seperti somatotropin dan katekolamin dalam proses lipolisis di jaringan lemak.^{9,12} Pada penderita ini didapatkan hiperlipidemia yang ditandai dengan peningkatan trigliserida dan kolesterol.

Hiperkortisolisme menyebabkan penumpukan jaringan lemak pada tempat yang khas seperti pada wajah (*moon face*), area interskapular (*buffalo hump*) dan dasar mesenterik (obesitas tubuh). Penyebab distribusi jaringan lemak yang khas ini belum diketahui, tetapi diperkirakan berhubungan dengan resistensi insulin dan atau peningkatan kadar insulin.¹⁷ Pada penderita ini didapatkan *full moon face*, *buffalo hump* dan obesitas tubuh.

Pada penderita ini didapatkan hipertensi. Hipertensi pada penderita sindroma Cushing disebabkan oleh peningkatan produksi angiotensin II sebagai akibat dari peningkatan produksi angiotensinogen oleh hepar, peningkatan aktivitas pembuluh darah terhadap hormon vasokonstriksi, penurunan *reuptake* hasil degradasi katekolamin, atau hambatan pada vasodilator seperti kinin dan prostaglandin.⁵

Konsentrasi kortisol yang tinggi mempunyai efek seperti mineralokortikoid antara lain retensi air dan natrium dan menyebabkan hipokalemia. Kortisol berinteraksi secara cepat dengan reseptor mineralokortikoid. Kadar kortisol bebas serum $150 \times$ lebih tinggi daripada kadar aldosteron serum, akibatnya reseptor mineralokortikoid jenuh oleh kortisol pada sebagian besar jaringan kecuali ginjal. Sel-sel ginjal mengubah kortisol menjadi kortison (bentuk inaktif kortisol) dengan cepat, menjadikan aldosteron sebagai regulator utama pada reabsorpsi natrium dan ekskresi kalium.¹ Pada penderita ini didapatkan kadar kalium yang rendah pada saat MRS dan mengalami peningkatan pada hari selanjutnya setelah mendapatkan terapi tablet Aspar K.

Glukokortikoid meningkatkan ekskresi fosfat di ginjal dan menurunkan reabsorpsi fosfat di tubulus proksimal, tetapi mekanismenya belum diketahui.

Akibatnya terjadi hipofosfatemia.¹⁶ Pada penderita ini didapatkan kadar fosfat rendah.

Osteoporosis pada sindroma Cushing terjadi karena kombinasi yang tidak seimbang antara peningkatan resorpsi tulang, gangguan mineralisasi, dan tidak terbentuknya lapisan osteoid karena fungsi osteoblas terhambat.¹¹ Osteoporosis dapat menyebabkan kolaps tulang vertebra dan fraktur patologis dari tulang-tulang lainnya).¹⁷ Benjolan tulang setinggi vertebra Th XII-LI yang ditemukan pada pasien ini kemungkinan disebabkan kolaps tulang vertebra. Foto radiologi yang menunjukkan gambaran fraktur lama pada kosta 6, 7, 8 kiri belakang kemungkinan disebabkan fraktur patologis karena pada anamnesis tidak didapatkan riwayat jatuh atau trauma. Penderita ini sudah direncanakan dikonsulkan ke bagian ortopedi tetapi belum terlaksana karena penderita pulang paksa.

Hormon androgen yang diproduksi oleh korteks adrenal terutama bentuk *dehydroepiandrosterone (DHEA)*. Hormon ini disekresi dalam jumlah besar hanya bila korteks adrenal hiperaktif. Peningkatan androgen adrenal pada wanita dapat menyebabkan *hirsutism*, jerawat, dan rambut kepala rontok. Jerawat terjadi karena stimulasi androgen pada sekresi sebum oleh kelenjar sebaceous.⁹ Pada penderita ini ditemukan rambut halus di kulit wajah, tetapi tidak ditemukan jerawat dan didapatkan keluhan rambut rontok. Ditemukannya gejala yang menunjukkan peningkatan androgen pada penderita ini mengarahkan dugaan bahwa penyebab sindroma Cushing adalah tumor adrenal terutama karsinoma adrenal.

Amenore dan infertilitas disebabkan supresi aksis pituitari-ovarium karena glukokortikoid yang berlebih, peningkatan kadar androgen dan prolaktin dan sekresi abnormal GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormon*).¹³ Pada penderita ini didapatkan keluhan amenore sejak kurang lebih 6 tahun yang lalu.

Sistem imun menjadi kurang efisien, memudahkan timbulnya infeksi bakteri maupun oportunistik. Kepekaan terhadap infeksi seiring dengan tingginya kadar kortisol. Efek kortisol terhadap respons imunologis dan inflamasi antara lain menurunkan pembentukan antibodi, menurunkan jumlah limfosit, eosinofil dan monosit sirkulasi, menurunkan produksi dan menghambat kerja interleukin dan interferon, menstabilkan lisosom, menghambat migrasi leukosit dan menghambat fagositosis. Semua efek ini membuat tubuh tidak mampu melokalisasi infeksi dan mengakibatkan tingginya angka kematian. Pada penderita ini diduga telah terjadi sepsis dan mengakibatkan syok septik. Diagnosis ini juga didukung adanya leukositosis dan peningkatan suhu pada penderita.^{1,7,15}

Perubahan emosi dapat ditemukan mulai iritabilitas dan emosi yang labil hingga depresi berat, bingung atau bahkan psikosis yang nyata, manik

hingga usaha untuk bunuh diri.^{1,17} Pada penderita ini didapatkan tanda-tanda psikosis.

Tes supresi deksametason dapat membantu menegakkan diagnosis sindroma Cushing. Tes ini untuk menilai apakah mekanisme umpan balik glukokortikoid-ACTH masih baik. Penderita dengan sekresi ACTH atau kortisol tinggi resisten terhadap supresi deksametason. Tes dilakukan dengan memberikan 1 mg deksametason pada tengah malam selanjutnya kortisol plasma diukur pada jam 8 pagi. Dosis deksametason ini cukup untuk menekan sekresi ACTH atau kortisol pada orang normal, tetapi tidak berlaku pada penderita sindroma Cushing. Pada orang normal kadar kortisol akan tertekan hingga $< 5 \mu\text{g/dl}$ sedangkan pada penderita sindroma Cushing kadarnya $> 5 \mu\text{g/dl}$ bahkan sering $> 10 \mu\text{g/dl}$.^{5,6} Kadar kortisol awal pada penderita ini adalah 1352 nmol/l ($48,99 \mu\text{g/dl}$) dan setelah tes supresi deksametason tetap tinggi yaitu 1297 nmol/l ($46,99 \mu\text{g/dl}$). Kadar kortisol pada kehamilan meningkat setinggi $35 \mu\text{g/dl}$ karena terjadi peningkatan *cortisol binding globulin*.¹³

Kadar ACTH dapat digunakan untuk membedakan penyebab sindroma Cushing, tergantung ACTH atau tidak tergantung ACTH. Sebagian besar tumor adrenal (tipe tidak tergantung ACTH) menyebabkan kadar ACTH rendah atau tidak terukur. Apabila kadar yang terukur $< 10 \text{ pg/ml}$ berarti sindroma Cushing tidak tergantung ACTH, antara $10\text{--}20 \text{ pg/ml}$ berarti indeterminate dan tes harus diulang. Apabila kadarnya $> 20 \text{ pg/ml}$ berarti sindroma Cushing tergantung ACTH.⁵ Pada penderita ini kadar ACTH di bawah normal yaitu 5 pg/ml (N: $6\text{--}39 \text{ pg/ml}$), memperkuat dugaan bahwa penyebab sindroma Cushing pada pasien ini adalah tumor adrenal, ditambah hasil pemeriksaan MRI kepala tidak menunjukkan adanya tumor hipofisis. Pada penderita ini seharusnya dilakukan pemeriksaan *CT scan* abdomen untuk memastikan adanya tumor adrenal tetapi keluarga penderita menolak.

Sesak yang terjadi pada penderita ini kemungkinan disebabkan oleh gagal jantung dengan edema paru akut yang merupakan akibat dari hipertensi kronis. Hipertensi okuli mengakibatkan penglihatan penderita menjadi berkurang.

Pendekatan agresif untuk terapi sindroma Cushing selama kehamilan diperlukan untuk menghindari akibat yang buruk pada ibu dan janinnya. Pada sebuah laporan kasus telah dibuktikan adanya hubungan antara terapi hiperkortisolisme dengan penurunan morbiditas dan mortalitas janin, tetapi belum pernah diungkapkan pengaruhnya terhadap ibu. Pengobatan sindroma Cushing meliputi adrenalectomi bilateral atau unilateral, adenomektomi pituitari dan terapi medis dengan metirapon, aminoglutetimid dan ciproheptadin. Angka kelahiran prematur sebanyak $47,1\%$ pada kasus yang diterapi dibandingkan $72,1\%$

pada kasus yang hanya mendapatkan terapi suportif. Angka kematian perinatal $18,6\%$ pada kelompok yang tidak diterapi dibandingkan $11,8\%$ pada kelompok yang diterapi. Komplikasi perinatal yang lain seperti *intra uterine growth retardation*, kematian neonatal dan kejadian lahir mati menurun dengan pengobatan hiperkortisolisme.¹³

RINGKASAN

Telah dilaporkan seorang penderita wanita, 32 tahun yang menderita sindroma Cushing dengan kehamilan ($24/25$ minggu). Diagnosis sindroma Cushing ini didasarkan pada gejala lemah dan mudah lelah, amenore 6 tahun, kulit mudah memar, rambut rontok serta pada pemeriksaan fisik didapatkan *full moon face*, rambut halus di wajah, *buffalo bump*, *striae* keunguan, ekimosis di tempat bekas injeksi, hipertensi dan tanda-tanda psikosis. Pemeriksaan laboratorium yang menunjang ditemukannya gangguan toleransi glukosa, hiperlipidemia, hipokalemia, peningkatan kadar kortisol darah sebelum dan setelah tes supresi deksametason 1 mg serta penurunan ACTH darah. Penyebab sindroma Cushing pada penderita ini mengarah pada tumor adrenal.

Selama perawatan rumah sakit yang berlangsung 22 hari keadaan penderita makin memburuk. Penderita jatuh dalam keadaan gagal jantung, sepsis, syok, dan muncul gejala psikosis. Penderita melahirkan bayi prematur ($24/25$ minggu) dengan berat janin 600 gram dan Apgar skor 2–0. Kondisi ini tidak memungkinkan bayi bertahan hidup di luar rahim. Bayi meninggal beberapa saat setelah dilahirkan. Penderita pulang paksa dalam kondisi penyakitnya yang parah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pudek, M.R., 1996, Adrenal Hormones and Hypertension. In: Kaplan LA, Pesce AJ (eds.). *Clinical Chemistry*, 3rd ed., Mosby Inc., St. Louis, 913–22.
2. Abraham, M.R., 2003, Adrenal Disease and Pregnancy. <http://www.emedicine.com/med/topic3266.htm>, last updated: January 29.
3. Demers, L.M., Whitley, R.J., 2001, Adrenocortical Function. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, 5th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 867–9.
4. Findling, J.W., Raff, H., 2001, Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 30(3).
5. Harris GD, Fawcett GF (2002). Hypertensive Endocrine Disorders. *Clinics in Family Practice* 4(3).
6. Jordan, R.M., Kohler, P.O., 1994, Laboratory Diagnosis in Endocrinology. In: Stein JH (ed). *Internal Medicine*, 4th ed., Mosby Inc., St Louis, 1242–5.
7. Kendal, J., Loriaux, D.L., 1994, Disorders of Adrenal Cortex. In: Stein JH (ed). *Internal Medicine*, 4th ed., Mosby Inc., St Louis, 1350–6.

8. Kirk Jr, L.F., Hash, R.B., Katner, H.P., et al.. 2000, Cushing's Disease: Clinical Manifestations and Diagnostic Evaluation. *American Family Physician* 62(5).
9. Laycock, J., Wise Peter, 1983, *Essential Endocrinology*. 2nd ed., Oxford University Press, Oxford, 94–111.
10. Lucky, A.W., 1994, Dermatologic Manifestations of Endocrine Disorders. In: Lavin N (ed). *Manual of Endocrinology and Metabolism*. 2nd ed. Little, Brown.
11. Paisz, L.G., 1994, Osteoporosis. In: Stein JH (ed). *Internal Medicine*, 4th ed., Mosby Inc., St Louis, 1516.
12. Rhoades, R., Pflanzer, R., 1996, *Human Physiology*. 3rd ed. Saunders College Publishing, Orlando, 430.
13. Sam, S., Molitch, M.E., 2003, Timing and Special Concerns regarding Endocrine Surgery during Pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 32(2).
14. Samuels, M.H., 1998, Cushing's Syndrome. In: Mc Dermott MT (ed). *Endocrine Secrets*. 2nd ed. Hanley & Belfus Inc. Colorado, 139–46.
15. Sarlis, N.J., Chanock, S.J., Nieman, L.K., 2000, Cortisolemic Indices Predict Severe Infections in Cushing Syndrome due to Ectopic Production of Adrenocorticotropin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85(1); 42–7.
16. Vincent, W.D., 1996, Phosphate Disorders. In: Kokko JB, Tannen RL (eds). *Fluids and Electrolytes*. 3rd ed. WB Saunders Company. Philadelphia, 371–6.
17. Williams, G.H., Dluhy, R.G., 1998, Diseases of the Adrenal Cortex. In: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher KJ (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed., McGraw-Hill Book Co., Singapore, 2042–4.