

TUMOR HIPOFISIS

Dr ISKANDAR JAPARDI
Fakultas Kedokteran
Bagian Bedah
Universitas Sumatera Utara

PENDAHULUAN

Kelenjar hipofisis medula kelenjar yang sangat penting bagi tubuh manusia, kelenjar ini mengatur fungsi dari kelenjar tiroid, kelenjar adrenal, ovarium dan testis, kontrol laktasi, kontraksi uterine sewaktu melahirkan dan tumbuh kembang yang linear, dan mengatur osmolalitas dan volume dari cairan intravascular dengan memelihara resorpsi cairan di ginjal.

Kelenjar hipofisis terletak pada sella turcica, pada konvavitas berbentuk sadel dari tulang sphenoid. Superior dari kelenjar hipofisis terdapat diaphragma sella, yang merupakan perluasan secara transversal dari duramater dimana tungkai hipofisis menembusnya. Diatas diaphragma ini terletak nervus optikus, chiasma dan traktus. Pada dinding lateral dari sella terdapat dinding medial dari sinus kavernosus yang berisi N III, IV, VI, V1, V2 dan A.karotis interna.

Kelenjar hipofisis terdiri dari 2 lobus, lobus anterior dan lobus posterior, pada lobus anterior kelenjar ini terdapat 5 type sel yang memproduksi 6 hormon peptida. Sedangkan pada lobus posterior dilepaskan 2 macam hormon peptida. Sekresi hormon pada adenohipofisis diatur oleh hypothalamus dan oleh umpan balik negatif dari target organ. Sedangkan pada neurohipofisis vasopresin (ADH) dan oxytocin diproduksi oleh hypothalamus lalu dibawa dan ditimbun untuk akhirnya dilepaskan dari hipofisis. Berbagai faktor dari hypothalamus mempengaruhi lebih dari satu type sel pada lobus anterior dan mempengaruhi sekresi lebih dari satu macam hormon lobus anterior, miss TRH akan merangsang produksi TSH juga merangsang pelepasan prolactin.

Tumor pada kelenjar ini akan memberikan gejala oleh karena adanya efek masa atau gangguan produksi hormon pada penderitanya. Evaluasi endokrin diperlukan untuk mengkonfirmasi ada atau tidak adanya suatu endokrinopathy yang akan menolong menetapkan etiologinya.

TUMOR KELENJAR HIPOFISIS

Sekitar 10% dari seluruh tumor intrakranial merupakan tumor hipofisis, terutama terdapat pada usia 20-50 tahun, dengan insiden yang seimbang pada laki-laki dan wanita. Adenoma hipofisis terutama timbul pada lobus anterior hipofisis, pada lobus posterior (neurohipofisis) jarang terjadi, tumor ini biasanya jinak. Klasifikas.

Ada beberapa klasifikasi yang digunakan untuk tumor hipofisis, yaitu:

A. Klasifikasi berdasarkan gambaran patologi (mulai jarang digunakan)

1. chromophobe, asalnya dianggap sebagai non fungsional, walaupun pada kenyataannya memproduksi prolactin, GH atau TSH. Perbandingan insiden antara chromophobe dengan acidophil 4-20: 1

2. Acidophil (eosinophilic), memproduksi prolactin, TSH dan GH yang menyebabkan acromegaly dan gigantisme
3. basophil, memproduksi LH, FSH, beta lipoprotein dan terutama ACTH yang menyebabkan caushing's disease.

B. Klasifikasi berdasarkan gambaran radiology

1. Grade 0: tumor tidak terlihat secara radiologi
 2. Grade I dan II: adenoma yang terbatas dalam sella turcica
 3. Grade III dan IV: adenoma yang menginvasi ke jaringan sekitarnya
- Berdasarkan penyebarannya tumor ke extrasellar maka dibagi lagi dalam subklasifikasi berikut:
1. A,B,C yaitu penyebaran langsung ke suprasellar
 2. D yaitu perluasan secara asimetrik ke sinus kavernosus
 3. E yaitu perluasan secara asimetrik ke sinus intrakranial

C. Klasifikasi berdasarkan hormon yang diproduksi, tumor pada kelenjar ini dibedakan menjadi 2 jenis:

1. Adenoma hipofisis non fungsional (tidak memproduksi hormon)
2. Tumor hipofisis fungsional yang terdiri dari:
 - a. adenoma yang bersekresi prolaktin
 - b. adenoma yang bersekresi growth hormon (GH)
 - c. adenoma yang bersekresi glikoprotein (TSH, FSH, LH)
 - d. adenoma yang bersekresi adrenokortikotropik hormon (ACTH)

1. Adenoma Hipofisis non fungsional

Tumor ini berkisar sekitar 30% dari seluruh tumor pada hipofisis. Biasanya muncul pada dekade ke 4 dan ke 5 dari kehidupan, dan biasanya lebih sering ditemukan pada laki-laki daripada wanita. Nama lain dari tumor ini yaitu Null cell tumor, undifferentiated tumor dan non hormon producing adenoma.

Karena tumor ini tidak memproduksi hormon, maka pada tahap dini seringkali tidak memberikan gejala apa-apa. Sehingga ketika diagnosa ditegakkan umumnya tumor sudah dalam ukuran yang sangat besar, atau gejala yang timbul karena efek masanya. Tumor biasanya solid walaupun bisa ditemukan tumor dengan campuran solid dan kistik.

Gejala klinis:

- a. nyeri kepala
- b. karena perluasan tumor ke area supra sella, maka akan menekan chiasma optikum, timbul gangguan lapang pandang bitemporal. Karena serabut nasal inferior yang terletak pada aspek inferior dari chiasma optik melayani lapang pandang bagian temporal superior (Wilbrand's knee), maka yang pertama kali terkena adalah lapang pandang quadrant bitemporal superior. Selanjutnya kedua papil akan menjadi atrophi.
- c. Jika tumor meluas ke sinus cavernosus maka akan timbul kelumpuhan NIII, IV, VI, V2, V1, berupa ptosis, nyeri wajah, diplopia. Oklusi dari sinue akan menyebabkan proptosis, chemosis dan penyempitan dari a. karotis (oklusi komplit jarang)
- d. Tumor yang tumbuh perlahan akan menyebabkan gangguan fungsi hipofisis yang progressif dalam beberapa bulan atau beberapa tahun berupa:
 - Hipotiroidism, tidak tahan dingin, myxedema, rambut yang kasar

- Hypoadrenalism, hipotensi ortostatik, cepat lelah
- Hypogonadism, amenorrhea (wanita), kehilangan libido dan kesuburan
- Diabetes insipidus, sangat jarang

Walaupun gangguan lapang pandang bitemporal dan hypopituitarism yang berjalan progresif merupakan gejala klinik yang khas pada tumor ini, kadang-kadang adenoma hipofisis yang besar memberikan gejala yang akut akibat adanya perdarahan atau Infark. Tumor intrakranial yang paling sering menimbulkan perdarahan adalah adenoma hipofisis. Adanya perdarahan yang besar ke dalam tumor hipofisis akan menyebabkan gejala nyeri kepala yang tiba-tiba, penurunan kesadaran gangguan penglihatan dan insufisiensi adrenal yang akut. Pasien yang menderita abscess pada hipofisis akan memberi gejala yang sama disertai demam. Menurut Wilson sekitar 3% makroadenoma menunjukkan Pituitary apoplexi.

Pemeriksaan:

- a. pada rontgen foto lateral tengkorak terlihat sella turcica membesar, lantai sella menipis dan membulat seperti balon. Jika pertumbuhan adenomanya asimetrik maka pada lateral foto tengkorak akan menunjukkan double floor. Normal diameter AP dari kelenjar hipofisis pada wanita usia 13-35 tahun < 11 masing-masing, sedang pada yang lainnya normal < 9 masing-masing.
- b. MRI dan CT scan kepala, dengan MRI gambaran a.carotis dan chiasma tampak lebih jelas, tetapi untuk gambaran anatomi tulang dari sinus sphenoid CT scan lebih baik.
- c. Test stimulasi fungsi endokrin diperlukan untuk menentukan gangguan fungsi dari kelenjar hipofisis.

Diagnosa banding:

- a. Tubercullum sella meningiomas, mirip dengan adenoma hipofisis, tetapi pada foto lateral tengkorak tidak menunjukkan pembesaran dari sella. Tubercullum sella meningioma mungkin akan menyebabkan penipisan dari tubercullum
- b. Aneurisma a. carotis interna yang besar akan mengisi sella turcica, dengan MRI dan arteriografi akan tampak lebih jelas
- c. Craniopharyngioma walaupun biasanya supra sellar tetapi kadang-kadang terdapat pada sella turcica.
- d. Tumor metastase ke sella, biasanya berhubungan dengan adanya paresis otot extra ocular dan diabetes insipidus, pada adenoma hipofisis gejala ini jarang terdapat.
- e. Kista celah kantung Rathke's kadang berupa masa yang besar di supra sellar atau sellar
- f. Tuberculoma
- g. Giant cell hypophysitis
- h. Sarcaidosis

Terapi:

a. Operasi

- Operasi secara mikroskopik transsphenoidal, dengan indikasi adanya visual loss dan hypopituitarism yang progressif
- Pada pasien dengan gangguan fungsi tiroid atau ACTH, operasi ditangguhkan 2-3 mg sampai pasien mendapat terapi tiroid atau terapi pengganti hidrocortison

- Pada pasien dengan visual loss yang akut atau adenoma yang berhubungan dengan perdarahan atau abscess maka operasi segera perlu dipikirkan
- Tujuan utama dari operasi transphenoidal yaitu mengangkat adenoma sekomploit mungkin, tetapi adanya invasi ke dura dan sinus kavernosusu menyulitkan hal tersebut.

b. Radiasi

Indikasi: pada pasien dengan usia yang lanjut dengan kesehatan yang tidak stabil, pada pasien post operasi dengan residual tumor yang besar atau tumor yang tumbuh kembali.

Dosis: 4000-5000 c Gy selama 5-6 minggu.

Komplikasi terapi radiasi bisa menyebabkan nekrosis jaringan dan selanjutnya timbul gangguan penglihatan yang progresif dan gangguan fungsi endokrin yang progresif sampai panhypopituitarism yang memerlukan terapi hormonal oleh seorang endokrinologist.

Pada keadaan tumor menginvasi ke dural, pada kebanyakan kasus, tanpa terapi radiasi pasien tetap sehat untuk jangka lama. Terapi dengan teknik radiasi berfokus seperti Gamma Knife, Proton beam dan Linac acceleration sudah dilakukan dan hasilnya masih belum bisa ditentukan.

c. Obat-obatan

Dimasa mendatang terapi obat-obatan akan berperan pada penderita adenoma non fungsional, dimana pada kenyataannya ternyata adenoma ini memproduksi hormon glikoprotein atau subarakhnoid unit dari salah satu hormon tersebut. Terapi dengan somatostatin dan Gonadotropin releasing hormon antagonis mungkin menjadi kenyataan.

d. Evaluasi

- Evaluasi dengan MRI dan CT scan sebaiknya dilakukan 4-6 mg post optikus, sesudah perdarahan dan intra seluler akan diikuti dengan perbaikan lapang pandang
- Sekitar 20% pasien post optikus transphenoidal akan mengalami rejurensi, jika terapi ditambah dengan terapi radiasi rekurensi akan menurun sampai sekitar 13%
- Sesudah operasi dekompresi, fungsi penglihatan akan membaik pada sekitar 80% pasien dan kembali normal pada sekitar 50% pasien, sedangkan status endokrin kadang-kadang membaik (miss kesuburan akan kembali pada sekitar 70% pasien)

2. Tumor Hipofisis fungsional

Pada penelitian dari 800 pasien yang menderita tumor hipofisis, 630 pasien merupakan tipe functioning pituitary tumors yang terdiri dari:

- 52% merupakan tumor yang mengsekresikan prolactin
- 27% tumor yang mengsekresikan GH
- 20% tumor yang mengsekresikan ACTH
- 0,3% tumor yang mengsekresikan TSH

kelenjar hipofisis bagian anterior berperan dalam sekresi dan pengaturan dari berbagai hormon peptida dan stimulating factor. Tumor yang berasal dari bagian ini akan memproduksi secara berlebihan beberapa atau salah satu dari hormon poptida, jika ini terjadi maka dinamakan fungsional atau secreting adenoma

Kelenjar hipofisis bagian anterior berada dibawah kontrol stimulasi hypoyhalamus, berturut-turut ACTH, GH, Prolactin, TSH, LH dan FSH dikontrol oleh hormon hypothalamus corticotropin releasing hormon (CRH), growth hormon

ereleasing factor (GRF), Dopamin, Thyroid releasing hormon (TRH) dan gonadotropin releasing hormon (GnRH). Pengaturan ini berjalan melalui sistim pembuluh darah portal yang menghubungkan hypothalamus dengan kelenjar hipofisis bagian anterior. Hypothalamic releasing factor semuanya berdasarkan kontrol umpan balik negatif dari produksi target organ.

Adanya adenoma kelenjar hipofisis anterior bisa dideteksi dengan melihat aktifitas endokrin dan dengan immunohisto chemical staining. Immunohistochemical staining bisa menunjukkan adenoma yang memproduksi hormon peptida, termasuk adenoma yang sebelumnya diduga tidak bersekresi ternyata memproduksi peptida inactive, salah satu yang paling sering yaitu alpha subarakhnoid unit yang efeknya terhadap sistemik tidak diketahui.

Berdasarkan ukurannya adenoma dibagi sebagai berikut:

a. Mikroadenoma

- Ukuran kurang dari 1 cm
- Lokasi selalu masih dalam sella turcica dan belum menginvasi struktur yang berdekatan seperti sphenoid dan sinus cavernosus
- Ditemukan karena adanya endokrinopathy
- Seringkali ketika diagnosa ditegakkan ukuran tumor 50% < 5mm

b. Makroadenoma

- Ukuran lebih dari 1 cm
- Biasanya sudah meluas dari sella turcica dan sudah menginvasi struktur yang berdekatan
- Ditemukan karena adanya efek kompresi dari tumor, seperti bitemporal hemianopsi selain adanya gangguan endokrin, bisa hyper atau hypo sekresi.

Pasien dengan gangguan endokrin yang tidak jelas, tetapi tumornya ada kadang-kadang memerlukan tindakan angiography untuk menyingkirkan adanya aneurisma a. karotis.

2.1 Adenoma yang bersekresi Prolaktin

Prolactin diperlukan untuk laktasi normal pada wanita post partum, dimana pada wanita menyusui kadarnya 150-200 ng/ml. Normal kadar prolactin pada laki-laki kurang dari 15 ng/ml, pada wanita tidak hamil kurang dari 20 ng/ml. Selain oleh karena adanya adenoma kadar prolactin akan meningkat pada keadaan kehamilan, stress, hipoglikemi, gagal ginjal, hypothyroidism dan terapi dengan phenothiazine. Kadar prolactin yang berlebihan akan menyebabkan dilepaskannya dopamin /PIF oleh hypothalamus, kontrol inhibisi ini penting dalam terapi medis dari prolactinomas

Insiden tumor ini berkisar sekitar 40% dari semua adenoma hipofisis dan biasanya bersifat simtomatik pada wanita. Tumor ini merupakan mikroadenoma yang paling sering ditemukan.

Gejala:

Hyperprolactinemia pada wanita didahului amenorrhoe, galactorhoe, kemandulan dan osteoporosis. Pada laki-laki biasanya asimtomatik atau timbul impotensi atau daya seksual yang menurun. Karena perbedaan gejala tersebut maka tumor ini pada laki-laki biasanya ditemukan jika sudah menimbulkan efek kompresi pada struktur yang berdekatan.

Diagnosa:

Penilaian kadar serum prolactin, kadar serum lebih dari 150 ng/ml biasanya berkorelasi dengan adanya prolactinomas. Kadar prolactin antara 25-150 ng/ml terjadi pada adanya kompresi tangkai hipofisis sehingga pengaruh inhibisi dopamin berkurang, juga pada stalk effect (trauma hypothalamus, trauma

tungkai hipofisis karena operasi), akibat obat-obatan miss phenothiazines dan pada hipotiroidisme primer.

Diagnosa banding:

Penyebab non patologik:

- Kehamilan
- Stress
- Menyusui

Penyebab primer dari hipofisis:

- Proclatinomas
- Depresi tangkai hipofisis oleh nonpralcatin secreting adenoma
- Trauma tangkai hipofisis
- Empty sella syndroma
- Tekanan sistematik
- Gagal ginjal
- Penyakit hati
- Operasi dinding dada atau trauma

Penyebab pharmakologik

- Gol phenothiazinne
- MAO inhibitor
- MAO depleters
- Oral kontrasepsi

Obat-obatan

Bromocriptine (parlodel) suatu dopamin agonist, merupakan terapi pilihan untuk prolactin secreting adenoma, menggantikan terapi operasi. Obat ini secara langsung akan merangsang dopamin reseptor pada lactotrops (prolactin secreting cells). Respon terhadap terapi bromocriptin sangat jelas, kadar prolactin akan menurun dalam beberapa hari, disertai dengan membaiknya lapang pandang, fungsi endokrin akan kembali normal, siklus mens kembali teratur dan fungsi libido pada laki-laki membaik. Selain kehamilan dan perburukan yang cepat dari fungsi penglihatan, tidak ada kontra indikasi lain dari pemakaian obat ini. Bromocriptine bukan merupakan tumoricidal sehingga kemungkinan tumor tumbuh kembali bisa terjadi setelah terapi dihentikan, sehingga setelah terapi berlangsung beberapa tahun perlu dievaluasi apakah terapi perlu dilanjutkan. Efek samping, mual dan muntah, efek teratogenik pada wanita hamil. Wanita yang mempunyai ukuran tumor > 12 masing-masing sebaiknya menjalani operasi reseksi sebelum dia hamil, untuk mencegah rangsangan pembesaran tumor oleh karena kehamilannya.

Operasi

Indikasi: pasien yang intoleran atau respon yang minimal terhadap bromocriptine, pasien dengan perburukan yang cepat dari fungsi penglihatan dan pasien sesudah 2 bulan terapi medis tidak ada kemajuan. Terapi awal dengan bromocriptine untuk mengecilkan tumor lalu dioperasi, tidak memberikan hasil yang baik, karena sesudah pemakaian yang lama dari bromocriptin akan menimbulkan fibrosis yang menyulitkan dalam operasi.

Radiasi

Indikasi primer: pasien usia lanjut atau debil yang mempunyai tumor yang besar yang mengancam struktur neurovaskuler dimana dengan terapi medis tidak menolong. Sebagai terapi tambahan sesudah operasi, dimana masih terdapat residual tumor yang tidak membaik dengan bromocriptin.

Pada pasien dengan microprolactinoma yang asimtomatik apakah perlu diterapi masih kontraversil. Beberapa pasien tanpa terapi ternyata ukuran tumor dan kadar prolactinnya menurun setelah beberapa tahun.

2.2 Adenoma yang bersekresi growth hormon

Kelebihan hormon ini pada orang dewasa menyebabkan acromegaly sedang pada anak yang epiphysealnya belum menutup akan menyebabkan gigantisme. Hormon ini diproduksi dan disekresikan dari sel-sel somatotropik pada lobus anterior hipofisis sebagai respon terhadap GRF hypothalamus dan di inhibisi oleh somatostatin. Adanya GH dalam sirkulasi akan merangsang dilepaskannya somatomedia C yang diproduksi di hati, berperan sebagai umpan balik negatif terhadap produksi GH.

Hal lain yang menyebabkan hipersekresi dari GH selain adenoma hipofisis yaitu adanya ektopik adenoma yang berasal dari sisa embryonik divertikulum hipofisis, tumor payudara, tumor paru dan tumor ovarium. Acromegali jarang disebabkan karena produksi GRF yang berlebihan karena tumor hypothalamus atau dari sumber perifer tumor carcinooid dari abdomen. Insiden acromegali pada laki-laki dan wanita terjadi secara seimbang, biasanya timbul pada dekade ke 5 kehidupan.

Gejala:

Gejala timbul secara gradual karena pengaruh meningkatnya kadar GH secara kronik. Dari sejumlah kasus menunjukkan bahwa gejala yang timbul lebih karena efek kompresi lokal dari masa tumor, bukan karena gangguan somatiknya.

Gejala dini berupa ukuran sepatu dan baju membesar, lalu timbul visceromegali, sindroma jeratan saraf, hiperhidrosis, macroglossia, muka yang kasar dan skin tags yaitu perubahan pada cutis dan jaringan subcutis yang lambat berupa fibrous hyperplasia terutama ditemukan pada jari-jari, bibir, telinga dan lidah. Adanya skin tags ini penting karena hubungannya dengan keganasan pada kolon, sekitar 40% pasien dengan akromegali disertai polip kolon dimana lebih dari 50% adalah adenomatous. Dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa insiden Ca kolon lebih tinggi pada penderita akromegali dari pada populasi umumnya. Oleh karena itu pada penderita akromegali yang berusia > 50 tahun, pada pasien yang menderita acromegali > 10 tahun, penderita akromegali dengan lebih dari 3 skin tags sebaiknya menjalani skrining untuk penyakit kolon.

Diagnosa:

Pengukuran kadar GH tidak bisa dipercaya karena sekresi hormon ini yang berupa cetusan, walaupun pada keadaan adenoma. Normal kadar basal Gh <1 ng/ml, pada penderita acromegali bisa meningkat sampai > 5 ng/ml, walaupun pada penderita biasanya tetap normal. Pengukuran kadar somatomedin C lebih bisa dipercaya, karena kadarnya yang konstan dan meningkat pada acromegali. Normal kadarnya 0,67 U/ml, pada acromegali mebningkat sampai 6,8 U/ml. Dengan GTT kadar GH akan ditekan sampai < 2 ng/ml sesudah pemberian glukosa oral (100 gr), kegagalan penekanan ini menunjukkan adanya hipersekresi dari GH. Pemberian GRF atau TRH perdarahan infus akan meningkatkan kadar GH, pada keadaan normal tidak. Jika hipersekresi telah ditentukan maka pastikan sumbernya dengan MRI, jika dengan MRI tidak terdapat sesuatu adenoma hipofisis harus dicari sumber ektopik dari GH.

Terapi:

Penderita acromegali yang tidak diterapi umumnya akan berakibat fatal, pasien akan menderita kegagalan jantung, DM, disfigurement dan kemungkinan kebutaan yang semuanya ini akan memperpendek umur harapan hidupnya. Dengan operasi diharapkan adanya perbaikan klinik, kadar GH < 5 ng/ml dan level somatomedin C yang normal. Beberapa jam atau hari post optikus 95% kadar GH akan kembali normal, tetapi untuk somatomedin C memerlukan beberapa minggu sampai bulan untuk kembali normal.

Dengan terapi obat-obatan seperti estrogen, klorpromazin dan anti serotonergic agents menunjukkan efek yang sedikit

Pada pemberian bromokriptin dengan dosis yang lebih tinggi dari pada yang diperlukan untuk mengontrol prolactinomas, bisa menurunkan kadar GH 5-10 ng/ml pada > 20% pasien, keluhan somatik membaik, pembengkakan jaringan lunak berkurang dan jumlah keringat menurun.

Idealnya hipersekresi dari GH ini bisa ditekan dengan pemberian somatostatin, tetapi ini memerlukan dosis yang multipel karena half life dari somatostatin yang sangat pendek. Sekarang dipakai analog somatostatin yaitu octreotide (sandostatin) yang mempunyai half life yang lebih panjang sehingga pemberian bisa dilakukan 3x/heroin 100-200 mg SC, pada acromegaly obat ini 90% efektif, efek sampingnya yaitu diareha dimana insidennya meningkat seiring dengan bertambah lamanya pemakaian.

Terapi radiasi pada pasien ini mempunyai resiko yang besar, dimana > 25% akan menyebabkan hypopituitarism, gangguan pada N opticus dan chiasma. Lethargy, gangguan daya ingat, cranial nerve palsies dan nekrosis tumor disertai perdarahan. Banyak pasien kadar Ghnya tetap tinggi sesudah terapi radiasi.

2.3 Adenoma yang bersekresi glikoprotein (TSH, FSH, LH)

TSH berperan dalam pengaturan kecepatan metabolik melalui hormon tiroid, sedang LH dan FSH berperan dalam pematangan seksual dan fungsi reproduksi. Insidensi tumor ini sangat jarang sekitar 1% dari seluruh tumor hipofisis.

Gejala:

- Kecuali untuk tumor yang bersekresi TSH, yang menunjukkan hipertiroidism glycoprotein secreting adenoma tidak memberikan gejala yang spesifik sehubungan dengan hipersekresinya, sehingga adenoma ini biasanya baru ditemukan sesudah memberikan efek kompresi pada struktur didekatnya seperti chiasma optikum atau tangkai hipofisis
- Hipertiroid yang disebabkan oleh TSH adenoma berbeda dengan Graves disease, graves disease merupakan penyakit yang diturunkan, dimana terdapat resistensi yang efektif terhadap hormon tiroid yang menyebabkan pengaruh umpan balik negatif dari hormon tiroid atau TSH lemah, sehingga timbul hipersekresi TSH. Kelainan ini sering bersamaan dengan bisu tuli, stipled epiphyse dan goiter, ini yang membedakan dengan hipertiroid akibat adanya adenoma.
- Pada hipertiroid akibat TSH adenoma, biasanya lebih banyak mengenai wanita, gejala lainnya yaitu gangguan lapang pandang, pretibial edema dan kadar serum immunoglobulin stimulasi tiroid jumlahnya sedikit.

Diagnosa

Hormon TSH, LH dan FSH masing-masing terdiri dari alpha dan beta subarakhnoid unit, alpha subarakhnoid unitnya sama untuk ketiga hormon, sedang beta subarakhnoid unitnya berbeda. Dengan teknik immunohistokimia yang spesifik bisa diukur kadar dari alpha subarakhnoid unit atau kadar alpha

dan beta subarakhnoid unit. Pada tumor ini terdapat peninggian kadar alpha subarakhnoid unit, walaupun pada adenoma non fungsional 22% kadar alpha subarakhnoid unitnya juga meningkat.

MRI dengan gadolinium, pada pemeriksaan ini tidak bisa dibedakan antara adenoma yang satu dengan yang lainnya

Terapi:

Operasi sebaiknya dikombinasikan dengan terapi radiasi, walaupun hasilnya tidak menggembirakan sehingga indikasi terapi radiasi tetap kontroversi. Terapi percobaan dengan somatostatin analog dan bromocriptin hasilnya tidak sebaik pada prolactinoma atau pada acronegali.

2.4 Adenoma yang bersekresi ACTH

Definisi: Cushing disease adalah suatu keadaan hypercortisolemi yang disebabkan karena produksi ACTH yang berlebihan dari adenoma hipofisis. Sedang yang dimaksud Cushing's syndrome adalah kondisi hypercortisolemia yang disebabkan dari berbagai sumber selain hipofisis.

Hal lain yang timbul oleh karena kelebihan ACTH yaitu Nelson's syndrome berpigmentasi oleh karena adanya stimulasi melanin stimulating hormon yang bereaksi silang dengan ACTH, terjadi pada 10-20% pasien yang menjalani operasi adrenalectomy sebagai terapi dari cushing's syndromanya.

Banyak tumor kelenjar hipofisis yang bersekresi, ternyata juga memproduksi amophilic ACTH (Cushing's disease). Ini merupakan tantangan untuk diagnosa dan terapi karena biasanya tumor ini gejalanya tidak khas dimana dengan MRI dan CT scan jelas terlihat tetapi pilihan terapi tetap sulit. Dilainpihak hypercortisolemia ini akan menimbulkan problem yang berat, kondisi pasien akan semakin memburuk dengan kelemahan dan nyeri otot yang difus, emosi menjadi labil, timbul aterosklerosis, hipertensi, DM, osteoporosis, kegemukan, kemungkinan infeksi ulkus peptikum dan trombosis yang memerlukan identifikasi dan penanganan yang segera.

Pada kebanyakan kasus hypercortisolemia pada orang dewasa disebabkan oleh:

- a. mikroadenoma hipofisis bagian anterior (60-80% kasus) yang sering kali tidak terlihat pada pemeriksaan dengan MRI dan CT scan
- b. Adanya ektopik over produksi ACTH dan atau CRH dari suatu benign atau malignant tumor kelenjar adrenal yang mensintesa cortisol secara otonom (10-20% kasus)
- c. Adanya produksi ACTH ektopik dari tumor paru-paru (terutama) pankreas (1-10% kasus)
- d. Hal lainnya yaitu iatrogenik, alkoholik atau depresif pseudo cushing state; membedakan antara cushing's disease dengan cushing's syndrome merupakan problem diagnostik tersendiri.

Pada cushing hipofisis primer (dengan single adenoma) sebaiknya dilakukan adenomectomy secara selektif, pada hyperplasia sebaiknya dioperasi dengan hypophysectomy komplit atau menggunakan obat-obatan untuk mengatur stimulasi tersebut. Pada intermediate lobe cushing's mungkin masih berespon terhadap bromokriptin, dimana pada cushing's type yang lain terapi medis tidak berefek.

Gejala:

- Biasanya menyerang wanita sekitar usia 40 tahun
- Khas ditandai dengan truncal obesity, hipertensi, hirsutisme (waita), hyperpigmentasi, diabetes atau glukosa intoleran, amenorrhea, acne, striae abdominal, buffalo hump dan moon facies

- Kelainan endokrinologik yang berat ini sudah muncul pada tahap sangat dini dari tumornya yang menyulitkan dalam mendeteksi dan identifikasi sumbernya.

Diagnosa:

- CRH dilepaskan dari hipotalamus dan akan merangsang sekresi ACTH dari adenihipofisis, ACTH akanmeningkatkan produksi dan sekresi cortisol dari adrenal cortex yang selanjutnya dengan umpan balik negatif akan menurunkan ACTH. Pada kondisi stres fisik dan metabolik kadar cortisol meningkat, secara klinik sulit mengukur ACTH, maka cortisol dalam sirkulasi dan metabolitnya dalam urine digunakan untuk status diagnosa dari keadaan kelebihan adrenal. Cushing's syndroma secara klinik mudah dikenal tapi sulit untuk menentukan etiologinya.
- Pengukuran plasma kortisol, kortisol urine dan derifatnya seacra basal maupun dalam respon terhadap dexametason, maupun penentuan plasma ACTH, bisa dipakai untuk menentukan apakah penyakitnya primer adrenal , hipofisis atau sumber keganasan ektopi.
- Jika datatsb seimbang maka diperlukan pengukuran CRH dan test perangsangan CRH dengan pengukuran ACTH dan cortisol perifer atau pada aliran vena sinus petrosus bilateral untuk membuktikan adanya Cushing's disease. Jika sudah ditentukan sumbernya hipofisis, akan lebih sulit lagi menentukan bagian hipofisis yang mana yang memproduksi hipersereksi ACTH.

Testnya sebagai berikut:

1. untuk screning tentukan kadar cortisol pada jam 8 pagi, normal kadarnya 6-18 ug/100 ml. Jika meningkat, hiperkortikolisme. Jika menurun hipoadrenalisme (primer atau sekunder)
2. jika hiperkortikolisme terjadi, tentukan etiologinya dengan test supresi deksametason dosis rendah, dimana deksametason akan menekan pelepasan ACTH tapi pada tumor adrenal atau pada produksi ACTH ektopik (terutama Ca bronkhus) supresi tidak terjadi, caranya sebagai berikut:
 - a. test dosis rendah semalam, beri dexametason 1 mg po pada jam 11 malam, ukur kadar kortisol pada jam 8 keesokan harinya.
Cortisol < 5ug/dl ; bukan Cushing's syndrome
Cortisol 5-10 ug/dl ; meragukan, ulangi test
Cortisol > 10 ug/dl; kemungkinan Caushing's syndrome, fals positif terjadi pada pseudo caushing states yaitu pada:
 - 15% pasien gemuk
 - penderita sakit kronik
 - pada kadar estrogen yang meninggi
 - uremia
 - depresi
 - alkoholik
 - pasien yang mendapat terapi phenobarbital atau phenitoin
 - b. test dosis rendah 2 hari
digunakan jika tes dosis rendah semalam hasilnya equivocal. Berikan dexameason 0,5 mg po tiap 6 jam selama 2 hari dimulai jam 6 pagi. Ambil urine 24 jam sebelum tes dan pada hari kedua tes, normal dexametason akan menekan 17 hydorxycorticosteroids kurang dari 4 mg/24 jam. Pada Caushing's syndrome hasilnya akan meningkat.

- c. Untuk membedakan Cushing's disease dengan ektoik ACTH atau tumor adrenal dilakukan tes supresi dexametason dosis tinggi (>20% pasien dengan Cushing's disease tidak akan disupresi dengan dexametason dosis tinggi, phenitoin akan mempengaruhi test ini) sebagai berikut:

- Ambil plasma cortisol pada jam 8 pagi, lalu berikan 8 mg dexametason po pada jam 11 malam, ukur plasma cortisol pada jam 8 keesokan harinya. 95% Cushing's disease plasma cortisolnya akan rendah (50% kurang dari basal). Pada ektoik ACTH atau tumor adrenal tidak berubah
- CRH test, beri CRH 0,1 ug/kg IV bolus, pada Cushing's disease plasma ACTH dan level cortisol akan meningkat, sedangkan pada ektoik ACTH dan tumor adrenal tidak
- Karena banyak dari kasus ini tidak terbukti dengan pemeriksaan MRI, maka teknik sampling sinus petrosus digunakan untuk memastikan diagnosa dan mengarahkan operasi sekresi kerean bisa dipakai untuk menentukan sisi dimana makroadenoma hipofisis berada. Pasien dengan Cushing's disease mempunyai level ACTH yang tinggi yang diproduksi langsung dari kelenjar hipofisis dan levelnya mengarah pada sisi dimana adenoma berada. Perbedaan antara kadar ACTH perifer dengan ACTH hipofisis yaitu kadar di perifer tidak tetap, pada sekresi ACTH yang ektoik dimana kelenjar hipofisis diinhibisi, kadar ACTH perifer maupun hipofisis nya keduanya tidak tetap, juga tidak ada perbedaan antara kedua sisi pada pengukuran secara sampling sinus petrosus.

Pada hyperplasia corticotrophs kadar ACTH sentral meningkat pada kedua sisi kelenjar.

Indikasi pemeriksaan pengukuran kadar ACTH pada aliran vena sinus petrosus bilateral:

1. pasien dengan data lab yang seimbang, dimana sumber pasti produksi ACTH yang berlebihan sulit ditentukan dan pemeriksaan MRI negatif.
2. pasien dengan data lab jelas mengarah ke kel hipofisis, tetapi MRI negatif, maka arah operasi reseksi hemihyposectomy jika adenoma tidak terlihat pada waktu operasi, ditentukan dari pemeriksaan ini, yaitu pada arah dimana kadar ACTHnya meningkat sesudah dirangsang CRH. Hal ini perlu diperhatikan terutama jika pasien muda terutama wanita yang masih subur.
3. pasien yang tidak ada perbaikan sesudah operasi, maka perlu dievaluasi kembali apakah betul menderita Cushing's disease atau kelebihan ACTHnya akibat dari produksi ektoik.

Terapi:

1. Operasi

Operasi mikro transphenoidal explorasi dari kelenjar hipofisis dengan selektif adenomectomy atau partial atau hemihyposectomy. pada tumor yang sangat besar atau invasive maka sesudah operasi dilanjutkan dengan terapi radiasi, terapi obat-obatan dan kadang-kadang adrenalectomy. Angka kesembuhan penyakit ini sesudah menjalani terapi operasi < 90%. Kurang dari 10% pasien dengan ACTH hipofise yang berlebihan disebabkan karena basophilik hiperplasia yang meliputi seluruh kelenjar. 3,7-9,3% pasien akan mengalami

rekurensi, karena sel-sel sekitar peritumor tidak terangkat atau etiologi primernya bukan pada tumornya tetapi karena stimulasi yang berlebihan dari CRH nya sehingga ACTHnya tetap berlebih. Insiden kekambuhan besar pada pasien yang menjalani operasi selektif adenomectomy.

Pasien yang tidak membaik sesudah menjalani operasi selektif terjadi pada:

- a. pasien dengan adenoma yang invasive
- b. pasien dengan microadenoma yang tidak teridentifikasi
- c. pasien dengan hyperplasia corticotrop
- d. pasien dengan ektopik sekresi ACTH atau CRH

Pada operasi pengangkatan tumor secara komplis maka akan timbul hypocortisolemia untuk 3-6 bulan, jika kortisolnya tetap normal maka akan cenderung mengalami rekurensi.

2. Radiasi

Steretactic radiasi digunakan secara tersendiri atau kombinasi dengan operasi, dilaporkan angka kesembuhannya bervariasi antara 50-100%. Karena diperlukan waktu yang lama untuk mencapai efek kesembuhan dan karena tingginya insiden hipopituitarism maka indikasi terapi radiasi hanya ditujukan jika operasi gagal.

3. Obat-obatan

Terapi dengan obat-obatan bertujuan untuk memblok ACTH atau produksi cortisol, dimana terapi hanya mengobati gejalanya saja tanpa menghilangkan tumornya. Hal ini seringkali perbaikan yang didapat tidak lengkap dan sangat potensial untuk timbulnya efek samping yang berbahaya. Obat-obatan yang digunakan sebagai berikut:

a. Ketoconazole

Merupakan obat anti jamur yang poten, akan menghambat adrenal steroidogenesis dengan memblok 11 beta hidroksilase (dan enzim lain yang terlibat pada produksi cortisol dan endosteron) umumnya ditoleransi dengan baik, walaupun kadang-kadang timbul sedasi jika mungkin dosis dinaikkan secukupnya sampai tercapai eucortisolemia, ini sulit. Sering ada maksudnya untuk mencapai sukresi adrenal tapi suatu saat tambahan terapi steroid terus dimakan karena berbagai step dalam produksi steroid berhenti, pengaruh terhadap kolesterol, vitamin D, mineralocorticoid, produksi estrogen dan endogren memerlukan evaluasi yang ketat sebelum ketoconazole digunakan untuk jangka panjang. Obat ini digunakan jika diagnosa sudah tegak tapi terapi operasi terapi ditanggguhkan, atau pada keadaan dimana etiologi yang pasti dari Caushing's disese masih kabur dan terapi sementara ini cocok.

b. Cyproheptadin

Merupakan obat anti serotonin (maupun anti histamin dan anti cholinergic), diduga menurut Kriger et al bisa digunakan untuk mengatur pelepasan ACTH, tetapi dari berbagai laporan obat ini mengecewakan.

c. Bromocriptine

Obat ini digunakan terutama untuk menurunkan produksi prolactin, dilaporkan penggunaan obat ini dengan atau tanpa cyproheptadin akan menormalkan produksi cortisol pada penderita Caushing's syndrome, terutama pada pasien dengan intermediate lobe Caushing's disese dimana sering bersama dengan meningginya kadar prolactin. Efek samping yang terjadi yaitu kelemahan, mual, anoreksia dan pening kepala.

LOBUS POSTERIOR HIPOFISIS

Lobus posterior hipofisis atau neuro hipofisis, merupakan perluasan langsung dari juluran sel-sel saraf disupra optik dan inti para ventrikuler hypothalamus. Sel-sel saraf di hypothalamus memproduksi 2 hormon peptida ADH (vasopresin) dan oxytocin, kedua hormon ini lalu dialirkan ke bawah dengan memakai carrier protein, neurophysin melalui tangkai hipofisis ke lobus posterior lalu ditimbun dan disekresikan. Defisit dari hormon ini jarang yang disebabkan karena tumor hipofisis. Sekresi ADH meningkat pada keadaan sebagai berikut:

1. penurunan volume plasma atau peningkatan osmolalitas plasma
2. beta adrenergic dan cholinergic agonist akan merangsang pelepasan ADH, sedang alpha adrenergic agonist dan atropin akan menghambat sekresinya
3. nyeri dan stress
4. nicotin, morphin dan barbiturat akan meningkatkan ADH, sedang alkohol, phenytoin dan narcotic antagonis akan menurunkan ADH

Oxytocin berperan dalam merangsang kontraksi uterus pada waktu melahirkan dan pada waktu pengeluaran ASI pada ibu menyusui.

SIADH (syndrome Inappropriate Anti Diuretic Hormone)

Adalah keadaan dimana sekresi ADH yang berlebihan, bisa dari hypothalamus atau sumber ektopik. ADH yang berlebih akan menyebabkan retensi air yang berlebihan karena ketidakmampuan untuk mengekskresikan urine, sehingga timbul hiponatremia dan hypotonicity dari plasma.

Etiologi SIADH:

- Adanya ektopik produksi ADH oleh tumor terutama Oat cell carcinoma
- TBC paru
- Trauma kepala
- SAB
- Meningitis
- Carbamazepine
- Chlorpropamide
- Tricyclic anti depressant
- Sesudah operasi transphenoidal

Gejala:

- Penambahan berat badan
- Kelemahan
- Lethargy
- Mental confusion
- Penurunan kesadaran sampai koma dan bangkitan

DIABETES INSPIDUS

Adalah penyakit yang disebabkan oleh karena kadar ADH yang rendah

Etiologi:

- Sellar dan para sellar tumor
- Hypothalamic sarcaidosis
- Sesudah operasi hipofisis atau hypothalamic
- Trauma kepala
- Ruptur aneurisma intrakranial
- Idiopatik

Gejala:

- Polyuria, haus yang berlebihan
- Polydipsi dan nocturia
- Volume urine dari beberapa liter sampai 15 liter/hari
- Jika volume air dibatasi maka akan menyebabkan dehidrasi, demam dan hipotensi dan kematian.

KESIMPULAN

Pasien dengan adenoma hipofisis fungsional menunjukkan adanya beberapa problem dan diagnostik dan penatalaksanaannya, apakah pasien akan diterapi dengan obat-obatan saja atau operasi seperti halnya pada adenoma non fungsional. Juga harus dipertimbangkan faktor-faktor usia, kondisi kesehatan dan ukuran tumor sebelum memilih terapi yang diinginkan. Dalam penatalaksanaan pasien ini penting harus diperhatikan follow up yang ketat terhadap kemungkinan timbulnya rekurensi dari tumornya

DAFTAR PUSTAKA

- Charles RN. Anatomi susunan saraf manusia, alih bahasa A. Munandar. Jakarta : EGC, 1982: 275-289
- Douglas W. Principle of neurosurgery. London : Mosby, 1994: 32.2-34.19
- John G. basic neurology. 2nd ed. New York: McGraw Hill, 1992: 236
- Lindsay. Neurology and neurosurgery illustrated. 2nd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1991: 325-335
- Mark S. Handbook of neurosurgery. 3rd ed. Florida: Greenberg Graphics, 1993: 631-644
- Martin AS. Manual of neurologic therapeutics. 5th ed. Boston : Little Brown, 1995: 235-237
- Raymond D. Principles of neurology. 4th ed. New York: McGraw Hill, 1989: 540-543
- Walton. Brain's disease of the nervous system. 9th ed. New York: Oxford University Press, 1985: 164-166
- Woodruff. Fundamentals of neuroimaging. Philadelphia : WB Saunders, 1993: 275-289