

**FUNGSI KELENJAR ADRENAL DAN  
KELAINANNYA**

**RUSWANA ANWAR**



**SUBBAGIAN FERTILITAS DAN ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI  
BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNPAD  
BANDUNG  
2005**

## FUNGSI KELENJAR ADRENAL DAN KELAINANNYA

### Pendahuluan

Korteks adrenal menghasilkan beberapa hormon steroid, yang paling penting adalah kortisol, aldosteron dan androgen adrenal. Kelainan pada kelenjar adrenal menyebabkan endokrinopati yang klasik seperti sindroma Cushing, penyakit Addison, hiperaldosteronisme dan sindroma pada hiperplasia adrenal kongenital.

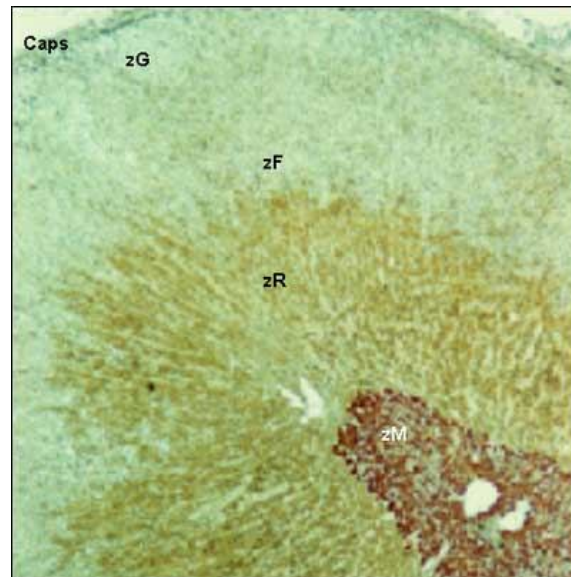
Kemajuan dalam prosedur diagnosis telah memudahkan evaluasi kelainan adrenokortikal, terutama penentuan plasma glukokortikoid, androgen dan ACTH telah memungkinkan diagnosis yang lebih cepat dan tepat. Saat ini kemajuan pengobatan kedokteran telah dapat memperbaiki nasib sebagian besar penderita dengan kelainan ini.

### Anatomi dan fisiologi.

Korteks adrenal terdiri dari daerah yang secara anatomi dapat dibedakan :

1. Lapisan luar *zona glomerulosa*, merupakan tempat dihasilkan mineralokortikoid (aldosteron), yang terutama diatur oleh angiotensin II, kalium, dan ACTH. Juga dipengaruhi oleh dopamin, atrial natriuretic peptide (ANP) dan neuropeptid ..
2. *Zona fasciculata* pada lapisan tengah, dengan tugas utama sintesis glukokortikoid, terutama diatur oleh ACTH. Juga dipengaruhi oleh beberapa sitokin (IL-1, IL-6, TNF) dan neuropeptida
3. Lapisan terdalam *zona reticularis*, tempat sekresi androgen adrenal (terutama dehydroepiandrosteron [DHEA], DHEA sulfat dan androsteron) juga glukokortikoid (kortisol and corticosteron).

Tidak terdapat perbedaan yang jelas secara anatomi antara korteks dan medula yang menghasilkan katekolamin oleh sel chromafin. Bukti terakhir hal ini memungkinkan adanya interaksi parakrin diantara keduanya <sup>(1,2,3)</sup>

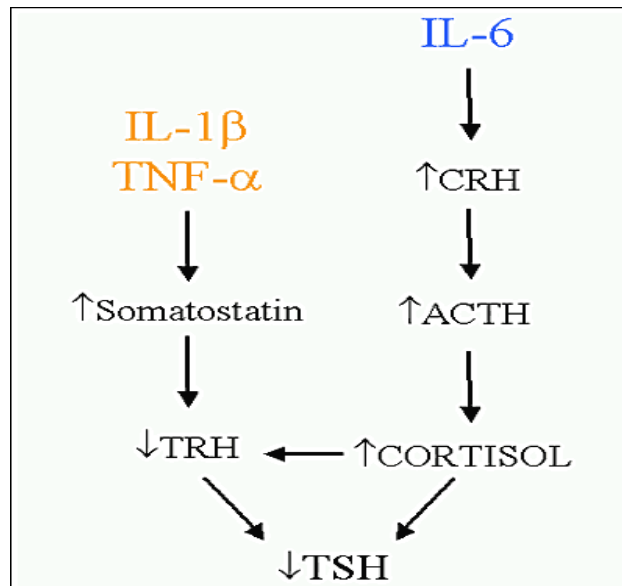


**Gambar 1.** Gambar potongan melintang kelenjar adrenal . zM = adrenal medulla, zR = zona reticularis, zF = zona fasciculata, zG = zona glomerulosa, Caps = kapsel adrenal

### Sel-sel Immun

Makrofag tersebar pada korteks adrenal. Sebagai tambahan pada aktifitas fagositosis, juga mengsekresikan sitokin (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6) dan peptida (VIP), yang berinteraksi dengan sel adrenokortikal dan berpengaruh pada fungsinya <sup>[4]</sup>. Limfosit juga tersebar pada korteks adrenal, dan diketahui menghasilkan substansi mirip ACTH . Juga telah terbukti bahwa interaksi immuno-endokrin antara limfosit dan sel zona retikulis dapat menstimulasi dihasilkannya dehidroepiandrosteron <sup>[5]</sup>. Jadi, kontak yang erat antara sel chromafin, pembuluh darah dan sel-sel immunitas secara bersama-sama mengatasi adanya respon stres. Dalam melakukan eksplorasi pengaruh sitokin pada hypothalamus-hypofise, pada penelitian invitro diperlihatkan bahwa IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  akan menghambat

pelepasan TSH dari hypofise melalui stimulasi terhadap pelepasan somatostatin dari hypothalamus <sup>(6)</sup> . IL-6 sendiri berperan melalui poros hypothalamus-hypofise-adrenal, tidak melalui tiroid.<sup>(7)</sup>



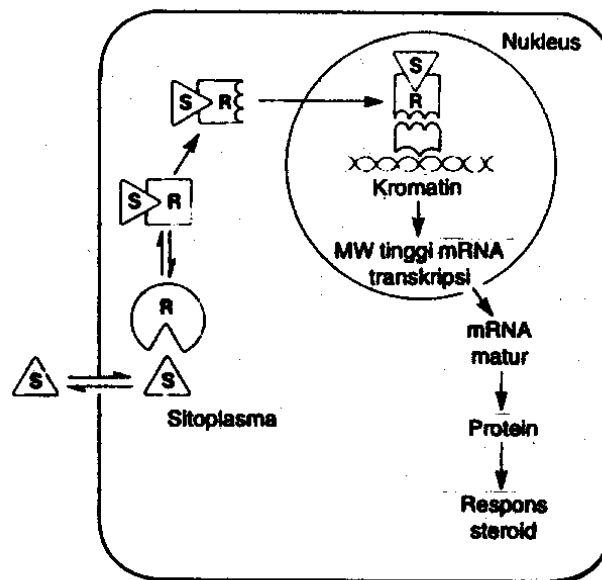
**Gambar 2.** Penurunan TSH yang dimediasi oleh sitokin

### Efek Biologik Glukokortikoid

Walaupun mula-mula nama glukokortikoid diubungkan dengan pengaruhnya terhadap metabolisme glukosa sekarang ini didefinisikan sebagai steroid yang bekerja dengan pengikatan pada reseptor sitosolik yang spesifik yang merupakan perantara dari kerja hormon-hormon ini. Reseptor glukokortikoid ini dijumpai pada hampir semua jaringan, dan interaksi dari reseptor glukokortikoid ini yang bertanggung jawab terhadap mekanisme kerja sebagian besar steroid-steroid tersebut.

### Mekanisme Molekular

**A. Reseptor Glukokortikoid** : Cara kerja glukokortikoid diawali dengan masuknya steroid ini ke dalam sel dan berikatan dengan protein reseptor glukokortikoid sitosolik (Gambar 3). Setelah terjadi pengikatan, kompleks hormon reseptor yang aktif masuk dalam inti dan bereaksi dengan sisi reseptor kromatin inti.



Gambar 3 . Tahap-tahap dalam kerja hormon. Aktivasi oleh reseptor intraselular oleh hormon steroid diikuti oleh pengikatan nuklear dari kompleks dan stimulasi sintesis mRNA (Catt KJ, Dufau ML: Hormon action: Control of target-cell function by peptide, tirid: and steroid hormones. In: *Endocrinology and Metabolism*. Felig P et al [editor]. McGraw-Hill, 1991;p 1881.)

Kompleks reseptor-glukokortikoid terikat pada tempat spesifik pada nukleus DNA, elemen pengaturan glukokortikoid. Protein yang terjadi mempengaruhi respons glukokortikoid, yang dapat bersifat inhibitor atau stimulator tergantung dari jaringan spesifik yang dipengaruhi. Walaupun reseptor glukokortikoid adalah sama pada kebanyakan jaringan, protein yang disintesis berbeda jauh dan merupakan hasil ekspresi gen yang spesifik pada tipe sel yang berbeda. Walaupun domain pengikat steroid dari reseptor glukokortikoid memberikan spesifitas untuk pengikatan glukokortikoid, glukokortikoid seperti kortisol dan

kortikosteron terikat pada reseptor mineralokortikoid dengan afinitas sama seperti dengan aldosteron.

**B. Mekanisme yang Lain :** Walaupun interaksi dari glukokortikoid dengan reseptor sitosolik dan rangsangan selanjutnya dari ekspresi gen adalah hasil kerja utama glukokortikoid, pengaruh lain dapat terjadi melalui mekanisme berbeda. Contoh yang penting adalah pengaruh inhibisi balik dari glukokortikoid terhadap sekresi ACTH . Pengaruh ini terjadi dalam beberapa menit setelah pemberian glukokortikoid dan reaksi yang cepat ini mungkin sekali bukan disebabkan oleh sintesis RNA dan protein tetapi terutama disebabkan oleh perubahan fungsi sekresi atau membran sel yang diinduksi glukokortikoid.

### **Glukokortikoid Agonis dan Antagonis**

Pengertian mengenai reseptor glukokortikoid memberikan petunjuk tentang definisi glukokortikoid agonis dan antagonis. Pengertian ini juga membuktikan sejumlah steroid dengan efek campuran yang disebut sebagai agonis parsial, antagonis parsial atau agonis parsial-antagonis parsial.

**A. Agonis :** Pada manusia, kortisol, glukokortikoid sintetis (misal, prednisolon, deksametason), kortikosteron, dan aldosteron adalah agonis glukokortikoid. Glukokortikoid sintetis mempunyai afinitas yang kuat terhadap reseptor glukokortikoid, dan juga mempunyai afinitas glukokortikoid yang lebih besar dari pada kortisol bila terdapat pada konsentrasi ekuimolar. Kortikosteron dan aldosteron mempunyai afinitas yang kuat terhadap reseptor glukokortikoid, tetapi, konsentrasi di dalam plasma biasanya lebih rendah dari pada kortisol, jadi steroid ini tidak menunjukkan efek fisiologis glukokortikoid yang berarti.

**B. Antagonis :** Antagonis glukokortikoid mengikat reseptor glukokortikoid tetapi tidak mengakibatkan peristiwa yang terjadi dalam nukleus yang dibutuhkan untuk menyebabkan respons glukokortikoid. Steroid ini bersaing dengan reseptor steroid agonis seperti kortisol sehingga menghalangi respons agonis. Steroid-steroid lain mempunyai aktivitas agonis parsial bila didapat tersendiri; mis, menyebabkan respons glukokortikoid parsial. Tetapi di dalam konsentrasi yang cukup terjadi kompetisi dengan steroid agonis untuk reseptor, hingga terjadi

kompetisi menghalangi respons agonis; misalnya agonis parsial dapat berfungsi sebagai antagonis parsial dengan adanya glukokortikoid yang aktif. Jenis steroid seperti progesteron, 11deoksikortikoid, DOC, testosteron, dan  $17\beta$ -estradiol mempunyai efek antagonis atau agonis parsial-antagonis parsial; tetapi, peranannya secara fisiologi mungkin tidak berarti, karena konsentrasi di dalam sirkulasi sangat sedikit. Agen antiprogesteron RU 486 (mifepristone) mempunyai sifat antagonis glukokortikoid kuat dan digunakan untuk memblokir kerja glukokortikoid pada pasien dengan sindroma Cushing.

### **Metabolisme Intermedier**

Glukokortikoid pada umumnya menghambat sintesis DNA. Pada sebagian besar jaringan menghambat sintesis RNA dan protein dan mempercepat katabolisme protein.

**A. Metabolisme Glukosa Hepatik** Glukokortikoid meningkatkan glukoneogenesis hepatic dengan merangsang enzim glukoneogenik yaitu fosfoenolpiruvat karboksikinase dan glukosa-6-fosfatase. Glukokortikoid juga mempunyai pengaruh meningkatkan respons hepar terhadap hormon glukoneogenik (glukagon, katekolamin) dan juga mempengaruhi peningkatan pembesaran substrat dari jaringan perifer terutama otot. Pengaruh akhir ini ditingkatkan oleh glukokortikoid yang menyebabkan pengurangan ambilan asam amino di perifer dan sintesis protein. Glukokortikoid juga meningkatkan pelepasan gliserol dan asam lemak bebas dengan lipolisis dan meningkatkan pembebasan asam laktat dari otot. Steroid ini juga meningkatkan sintesis glikogen hepatic dan penyimpanan dengan stimulasi aktivitas glikogen sintase dan dengan sedikit mengurangi pemecahan glikogen. Efek ini tergantung pada insulin.

**B. Metabolisme Glukosa di Perifer :** Glukokortikoid juga mempengaruhi metabolisme karbohidrat dengan jalan menghalangi ambilan glukosa di perifer dalam otot dan jaringan adiposa.

**C. Pengaruh Terhadap Jaringan Adipose :** Dalam jaringan adiposa pengaruh utama adalah peningkatan lipolisis dengan pembebasan gliserol dan asam lemak bebas. Sebagian disebabkan oleh stimulasi langsung lipolisis oleh

glukokortikoid, tetapi juga atas pengaruh penyerapan glukosa yang berkurang dan peningkatan oleh glukokortikoid terhadap pengaruh hormon lipolitik. Walaupun glukokortikoid bersifat lipolitik, terjadi peningkatan penimbunan lemak yang merupakan manifestasi klasik dari kelebihan glukokortikoid. Keadaan yang paradoksal ini dapat diterangkan dengan meningkatnya selera makan yang disebabkan oleh karena kadar steroid yang tinggi, dan karena pengaruh lipogenik dari keadaan hiperinsulinemia yang terjadi pada keadaan ini.

Pengaruh glukokortikoid terhadap metabolisme intermedier dapat dirangkum sebagai berikut : (1) Dalam keadaan kenyang pengaruhnya sangat minim. Tetapi pada keadaan puasa, glukokortikoid ikut mengatur kadar glukosa dalam plasma dengan cara meningkatkan glukoneo-genesis, deposisi glikogen, dan pembebasan substrat di perifer. (2) Peningkatan produksi glukosa hepatic sebagaimana juga sintesis hepatic RNA dan protein. (3) Pengaruhnya terhadap otot bersifat katabolik; misalnya mengurangi penyerapan dan metabolisme glukosa, mengurangi sintesis protein, dan meningkatkan pembebasan asam amino. (4) Pada jaringan adiposa memangsang lipolisis. (5) Pada defisiensi glukokortikoid, dapat terjadi hipoglikemia, sedangkan pada glukokortikoid berlebihan dapat terjadi hiperglikemia, hiperinsulinemia, pengecilan otot, dan peningkatan berat badan dengan distribusi lemak yang abnormal.

### **Efek pada Fungsi dan Jaringan-Jaringan Lain**

**A. Jaringan Ikat :** Glukokortikoid dalam jumlah yang berlebihan menghambat fungsi fibroblas, yang akan menyebabkan kehilangan jaringan kolagen dan jaringan ikat, sehingga mengakibatkan penipisan kulit, mudah mengelupas, pembentukan striae dan kesulitan penyembuhan luka.

**B. Tulang :** Glukokortikoid secara langsung menghambat pembentukan tulang dengan menurunkan proliferasi sel dan sintesis RNA, protein, kolagen dan hialuronat. Glukokortikoid secara langsung juga menstimulasi sel-sel yang meresorpsi di tulang, menyebabkan osteolisis dan meningkatkan ekskresi hidroksiprolin di urin. Sebagai tambahan, juga memperkuat efek PTH pada tulang, dan hal tersebut akan berpengaruh lebih lanjut pada resorpsi akhir pada tulang.



**C. Metabolisme Kalsium :** Glukokortikoid juga mempunyai efek utama pada homeostasis mineral. Glukokortikoid jelas akan mengurangi absorpsi kalsium dari usus, yang menyebabkan penurunan kadar kalsium serum. Hal ini menyebabkan peningkatan sekunder sekresi PTH, yang akan mempertahankan kadar kalsium serum dalam batasbatas normal dengan menstimulasi resorpsi dari tulang. Glukokortikoid juga meningkatkan ekskresi kalsium di urin. Juga mengurangi reabsorpsi fosfor di tubulus, yang menyebabkan fosfaturia dan penurunan kadar fosfor dalam serum.

Jadi, glukokortikoid berlebihan menyebabkan keseimbangan kalsium yang negatif, dengan penurunan absorpsi dan peningkatan ekskresi di urin. Kadar kalsium dalam serum tetap bertahan normal, tetapi ini akan merugikan karena terjadi resorpsi dari tulang. Penurunan pembentukan tulang dan peningkatan resorpsi akhirnya akan menyebabkan osteoporosis yang mungkin menjadi komplikasi utama dari glukokortikoid berlebihan spontan ataupun iatrogenik .

**D. Pertumbuhan dan Perkembangan :** Glukokortikoid mempercepat perkembangan sejumlah sistem dan organ-organ pada fetus dan jaringan-jaringan yang berdiferensiasi. Contoh dari efek-efek yang mempercepat pertumbuhan ini adalah peningkatan produksi surfaktan di paru-paru pada fetus dan peningkatan perkembangan sistem-sistem enzim pada hepar dan gastrointestinal.

Glukokortikoid dalam jumlah yang berlebihan akan menghambat pertumbuhan pada anak-anak, dan efek yang merugikan ini merupakan komplikasi utama terapi dengan obat tersebut. Hal ini mungkin terjadi sebagai akibat adanya efek langsung pada sel-sel tulang, walaupun disini juga dipengaruhi oleh penurunan sekresi hormon pertumbuhan (GH) dan pembentukan somatomedin .

#### **E. Sel-sel Darah dan Fungsi Imunologis :**

**1. Eritrosit--** Glukokortikoid hanya sedikit berpengaruh pada eritropoiesis dan konsentrasi hemoglobin. Walaupun mungkin terdapat polisitemia dan anemia yang ringan berturut-turut pada sindroma Cushing dan penyakit Addison, perubahan-perubahan ini lebih mungkin terjadi sekunder akibat perubahan pada metabolisme androgen.

**2. Lekosit--** Glukokortikoid mempengaruhi pergerakan dan fungsi lekosit, meningkatkan lekosit polimorfonuklear intravaskular dengan meningkatkan pelepasan sel-sel tersebut dari sumsum tulang, dengan meningkatkan waktu-paruh sel-sel PMN dalam sirkulasi, dan dengan menurunkan pergerakan kompartemen vaskular ke luar. Pemberian glukokortikoid menurunkan jumlah limfosit-limfosit, monosit-monosit dan eosinofil-eosinofil dalam sirkulasi berkurang, terutama akibat peningkatan pergerakannya ke luar dari sirkulasi. Keadaan sebaliknya ini yaitu terjadinya netropenia, limfositosis, monositosis dan eosinofilia-ditemukan pada insufisiensi adrenal. Glukokortikoid juga menurunkan migrasi sel-sel inflamasi (sel-sel PMN, monosit-monosit dan limfosit-limfosit) ke lokasi terjadinya perlukaan, hal ini mungkin merupakan mekanisme utama dari kerja anti-inflamasi dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi yang terjadi akibat pemberian yang bersifat kronis. Glukokortikoid juga menurunkan produksi limfosit dan mediator serta fungsi-fungsi efektor sel-sel tersebut.

**3. Efek imunologis--** Glukokortikoid mempengaruhi berbagai aspek respons imunologis dan inflamasi, termasuk mobilisasi dan fungsi lekosit. Mereka menghambat fosfolipase A<sub>2</sub>, suatu enzim kunci dalam sintesis prostaglandin. Mereka juga mengganggu pelepasan substansi efektor seperti limfokin interleukin-1, produksi dan bersihan antibodi, serta derivat spesifik sumsum tulang lainnya dan fungsi limfosit yang berasal dari timus. Kemudian, sistem imun mempengaruhi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal; interleukin-I merangsang sekresi CRH dan ACTH.

**F. Fungsi Kardiovaskular :** Glukokortikoid mungkin dapat meningkatkan curah jantung, dan juga meningkatkan tonus vaskular di perifer, mungkin dengan meningkatkan efek vasokonstriktor-vasokonstriktor lain misalnya: katekolamin. Glukokortikoid juga mengatur ekspresi reseptor adrenergik. Jadi, dapat terjadi syok refraktori bila individu yang mengalami defisiensi glukokortikoid terkena stres. Glukokortikoid yang berlebihan sendiri dapat menyebabkan hipertensi yang berasal dari efek mineralokortikoidnya. Walaupun insidens dan penyebab yang pasti problem ini masih belum jelas, tampaknya mekanisme yang terlibat

dalam sistem renin-angiotensin; glukokortikoid mengatur substrat renin, prekursor angiotensin I.

**G. Fungsi Ginjal** Steroid-steroid akan mempengaruhi keseimbangan cairan dan elektrolit dengan bekerja melalui reseptor-reseptor mineralokortikoid (retensi natrium dan air, hipokalemia, dan hipertensi) atau melalui reseptor glukokortikoid (meningkatkan kecepatan filtrasi glomerulus dengan meningkatkan curah jantung atau dengan efek langsung pada ginjal). Kortikosteroid seperti betametason atau deksametason mempunyai aktivitas mineralokortikoid ringan, meningkatkan ekskresi natrium dan air. Penderita penderita defisiensi glukokortikoid mengalami penurunan kecepatan filtrasi glomerulus dan tidak mampu mengekskresi beban cairan yang berlebihan. Hal ini dapat dipengaruhi dari akibat peningkatan sekresi ADH, yang dapat terjadi pada defisiensi glukokortikoid.

**H. Fungsi Susunan Saraf Pusat:** Glukokortikoid dapat masuk ke dalam otak, dan walaupun peranan fisiologis pada pada susunan saraf pusat belum diketahui, kelebihan dan defisiensinya jelas dapat mempengaruhi fungsi kognitif dan tingkah laku.

**1. Glukokortikoid yang berlebihan--** Pada keadaan berlebihan, mula-mula glukokortikoid akan menyebabkan euforia; namun selanjutnya bila pajanan berlangsung lama, terjadilah sejumlah kelainan psikologis mencakup iritabilitas, labilitas emosi, dan depresi. Banyak pasien yang mengalami kegagalan fungsi kognitif, sebagian besar mengenai ingatan dan konsentrasi. Efek-efek sentral lainnya adalah peningkatan nafsu makan, penurunan libido, dan insomnia.

**2. Penurunan glukokortikoid--** Pasien-pasien dengan penyakit Addison bersifat apatis dan depresi, cenderung mudah terangsang, negativistik. Mereka juga mengalami penurunan selera makan.

### **I. Efek terhadap Hormon-Hormon lainnya :**

**1. Fungsi tiroid-** Glukokortikoid dalam jumlah berlebihan akan mempengaruhi fungsi tiroid. Walaupun kadar TSH basal biasanya tetap normal, respons TSH terhadap *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) sering subnormal. Kadar tiroksin (T<sub>4</sub>) total dalam serum biasanya kurang dari normal, thyroxin

binding globulin menurun, dan kadar T<sub>4</sub> bebas normal. Kadar T<sub>3</sub> (triiodotironin) total dan bebas mungkin rendah, karena glukokortikoid yang berlebihan menurunkan konversi T<sub>4</sub> menjadi T<sub>3</sub> dan meningkatkan konversi menjadi T<sub>3</sub> reverse. Walaupun terjadi perubahan-perubahan tersebut, manifestasi hipotiroidisme tidak jelas terlihat.

**2. Fungsi gonad-** Glukokortikoid juga mempengaruhi fungsi gonad dan fungsi gonadotropin. Pada pria glukokortikoid menghambat sekresi gonadotropin terbukti dengan menurunnya respons terhadap pemberian *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) dan kadar testosteron plasma yang subnormal. Pada wanita, glukokortikoid juga akan menekan respons LH terhadap GnRH, yang menyebabkan terjadinya supresi estrogen dan progesterin berakibat inhibisi ovulasi dan terjadinya amenorea.

#### **J. Efek-efek Lainnya:**

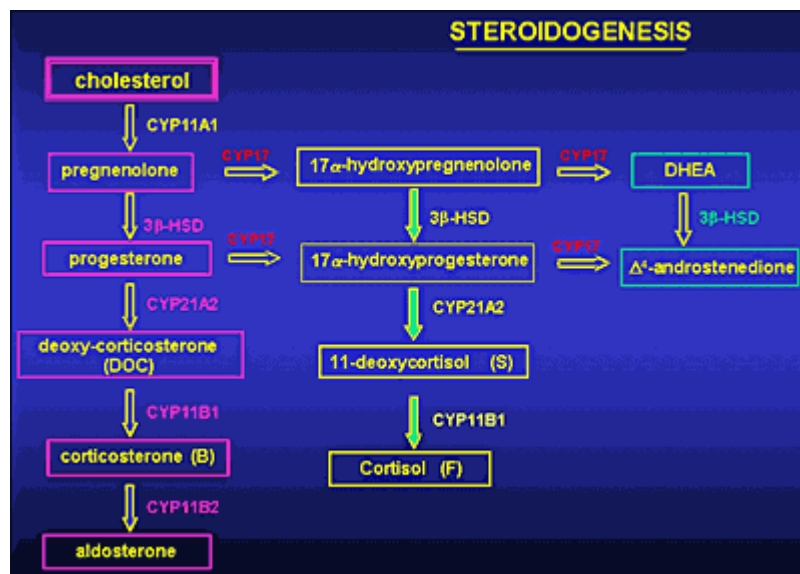
**1. Ulkus peptikum--** Peranan steroid yang berlebihan pada terjadinya atau reaktivasi ulkus peptikum masih kontroversial. Ulkus-ulkus pada sindroma Cushing spontan dan pada kontak dengan terapi glukokortikoid dosis sedang tidak sering terjadi, walau data-data terakhir menimbulkan dugaan bahwa pasien-pasien yang telah mempunyai ulkus dan diterapi dengan steroid dan yang mendapat terapi steroid dosis tinggi mungkin akan meningkatkan risiko.

**2. Efek-efek oftalmologis-** Tekanan intraokuler bervariasi sesuai dengan kadar glukokortikoid yang beredar dan paralel dengan variasi sikadian kadar kortisol plasma. Sebagai tambahan, glukokortikoid yang berlebihan akan meningkatkan tekanan intraokuler pada pasien-pasien glaukoma sudut terbuka. Terapi glukokortikoid dapat pula menyebabkan terbentuknya katarak.

#### **Fungsi Klinis dan laboratoris androgen adrenal**

Aktivitas biologis langsung dari androgen-androgen adrenal (androstenedion, DHEA dan DHEA sulfat) adalah minimal dan berfungsi terutama sebagai prekursor-prekursor untuk konversi di perifer menjadi hormon-hormon androgenik aktif, testosteron dan dihidrotestosteron. Jadi, DHEA sulfat disekresikan oleh adrenal mengalami konversi menjadi DHEA dalam jumlah

terbatas; DHEA yang dikonversi di perifer ini dan yang disekresi oleh kortek adrenal dapat dikonversi lebih lanjut di jaringan perifer menjadi androstenedion yang merupakan prekursor siap pakai menjadi androgen androgen aktif.



**Gambar 5.** Biosintesa androgen adrenal  
Singkatan : CYP11A1, kolesterol side-chain cleavage enzyme; desmolase; CYP17, 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase; 3 $\beta$ -HSD, 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase; CYP21A2, 21-hydroxylase; CYP11B1, 11 $\beta$ -hydroxylase; CYP11B2, aldosterone synthase, corticosterone 18-methylcorticosterone oxidase/lyase.

### Efek pada Pria

Pada pria dengan fungsi gonad normal, konversi androstenedion adrenal menjadi testosteron hanya berjumlah kurang dari 5% kecepatan produksi hormon ini, dan jadi efek fisiologis yang ditimbulkan dapat diabaikan. Pada pria dewasa, sekresi androgen adrenal yang berlebihan tidak menimbulkan pengaruh klinis; namun, pada anak pria, akan menyebabkan pembesaran penis prematur dan perkembangan dini ciri-ciri seks sekunder.

### Efek pada Wanita

Pada wanita, fungsi adrenal abnormal seperti yang terjadi pada sindroma Cushing, karsinoma adrenal dan hiperplasia kongenital menyebabkan sekresi androgen-androgen dalam jumlah berlebih, dan konversi perifernya

menyebabkan terbentuknya androgen berlebihan, yang bermanifestasi sebagai akne, hirsutisme, dan virilisasi.

### **Evaluasi Laboratorium hormon korteks adrenal**

Kortisol dan androgen-androgen adrenal diukur dengan assay spesifik plasma yang telah berhasil menyederhanakan cara evaluasi disfungsi adrenal. Beberapa assay urin, terutama yang berupa pengukuran kadar kortisol bebas dalam urin 24 jam, juga dapat membantu. Sebagai tambahan, kadar ACTH dalam plasma juga dapat ditentukan. Metode pengukuran steroid plasma biasanya mengukur kadar hormon total sehingga angka yang dihasilkan dipengaruhi oleh perubahan-perubahan pada protein terikat dalam plasma. Lebih lanjut, karena ACTH dan konsentrasi hormon-hormon adrenal dalam plasma mempunyai fluktuasi yang tinggi, pengukuran tunggal belaka dalam plasma sering tidak dapat dipercaya. Jadi, kadar dalam plasma harus dinilai dengan hati-hati, informasi yang lebih spesifik biasanya didapat dengan melakukan uji supresi dan stimulasi yang tepat.

#### **ACTH Plasma**

**A. Metode Pengukuran :** Pengukuran ACTH plasma sangat berguna untuk mendiagnosa adanya disfungsi hipofisis-adrenal. Batas normal ACTH plasma, menggunakan *immunoradiometric assay* sensitif, adalah 10-50 pg/mL (2,2-11,1 pmol/L).

**B. Interpretasi :** Kadar ACTH plasma sangat berguna untuk membedakan disfungsi adrenal yang disebabkan oleh kelainan hipofisis atau adrenal: (1) Pada insufisiensi adrenal yang disebabkan oleh penyakit primer di adrenal, kadar ACTH plasma meningkat, biasanya lebih dari 250 pg/mL. Sebaliknya pada defisiensi ACTH hipofisis dan hipoadrenalisme sekunder, kadar ACTH plasma kurang dari 50 pg/mL. (2) Pada sindroma Cushing yang disebabkan oleh tumor-tumor adrenal primer yang mensekresi glukokortikoid, kadar ACTH plasma tersupresi, dan kadar yang kurang dari 1 pg/mL (2,2 pmol/L) adalah diagnostik. Pada pasien-pasien penyakit Cushing (hipersekreasi ACTH hipofisis), ACTH

plasma normal atau meningkat sedang (20-200 pg/mL [4,4-44 pmol/L]). (3) Kadar ACTH juga meningkat nyata pada pasien dengan hiperplasia adrenal kongenital bentuk umum dan berguna dalam diagnosis dan penanganan kelainan-kelainan ini

### **$\beta$ -Lipotropin Plasma dan $\beta$ -Endorfin**

$\beta$ -Lipoprotein ( $\beta$ -LPH) disekresikan dalam jumlah yang ekuimolar dengan ACTH dan diukur dengan *radioimmunoassay*. Karena stabilitasnya yang lebih besar dan memudahkan pengukuran, pemeriksaan ini mempunyai beberapa keunggulan dibanding pengukuran ACTH. Kebanyakan assay  $\beta$ -LPH juga mengukur  $\beta$ -endorfin, lalu pemisahan hormon-hormon ini dibutuhkan untuk pengukuran  $\beta$ -endorfin lebih tepat. Hal ini dapat dicapai dengan kromatografi; namun, kegunaan klinis pengukuran  $\beta$ -endorfin belum diketahui pasti.

### **Kortisol Plasma**

**A. Metode Pengukuran :** Metode pengukuran kortisol plasma yang paling sering dipakai adalah *radioimmunoassay*. Metode ini mengukur kortisol total (baik terikat maupun bebas) dalam plasma. Metode yang mengukur kortisol bebas dalam plasma belum tersedia untuk kegunaan klinis.

**B. Interpretasi :** Manfaat dari pemeriksaan tunggal kadar kortisol plasma untuk diagnosis terbatas karena adanya sekresi alamiah kortisol yang berlangsung episodik dan terjadinya pengikatan selama adanya stres. Seperti dijelaskan di bawah, informasi yang lebih baik didapat dengan melakukan uji dinamis pada aksis hipotalamus-hipofisisadrenal.

1. **Nilai-nilai normal-** Kadar kortisol plasma normal bervariasi tergantung metode yang digunakan. Dengan *radioimmunoassay* dan *competitive protein-binding assay*, kadar pada jam 8 pagi berkisar dari 3 sampai 20  $\mu\text{g/dL}$  (0,08-0,55  $\mu\text{mol/L}$ ) dan rata-rata 10-12  $\mu\text{g/dL}$  (0,28-0,33  $\mu\text{mol/L}$ ).
2. **Kadar selama stres-** Sekresi kortisol meningkat pada pasien-pasien yang mengalami penyakit akut, selama pembedahan dan setelah

trauma. Konsentrasi plasma dapat mencapai 40-60  $\mu\text{g/dL}$  (1,1-1,7  $\mu\text{mol/L}$ ).

**3. Keadaan tinggi estrogen** Konsentrasi plasma total juga meningkat dengan meningkatnya kapasitas pengikatan CBG, yang paling sering terjadi pada keadaan estrogen yang tinggi dalam sirkulasi, misal selama kehamilan dan pemberian estrogen eksogen atau kontraseptif oral. Pada keadaan ini, kortisol plasma dapat mencapai 2 atau 3 kali lebih tinggi dari normal.

**4. Kondisi-kondisi lain-** Kadar CBG dapat meningkat ataupun menurun pada keadaan-keadaan lain, seperti yang telah dibahas di atas pada bagian sirkulasi dan metabolisme. Konsentrasi total kortisol plasma mungkin juga meningkat pada ansietas berat, depresi endogen, kelaparan, anoreksia nervosa, alkoholisme dan gagal ginjal kronis.

## **Kortikosteroid dalam Urin**

### **A. Kortisol Bebas :**

**1. Metode-metode pengukuran-** Assay untuk ekskresi kortisol yang tidak terikat dalam urin merupakan metode yang sangat baik untuk mendiagnosis Sindroma Cushing. Normalnya, kurang dari 1% kortisol yang disekresi dalam urin adalah kortisol yang diekskresikan tanpa banyak perubahan. Pada keadaan sekresi berlebihan, kapasitas ikatan CBG meningkat, sehingga kortisol bebas plasma meningkat seperti juga ekskresinya dalam urin. Kortisol bebas urin diukur dari urin 24 jam dengan *radioimmunoassay* atau *high-performance liquid chromatography*.

**2. Nilai normal-** Kisaran normal dari assay ini ialah 25-95  $\mu\text{g/g}$  kreatinin (8-30  $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin), dan peningkatan konsentrasi dijumpai pada 90% pasien dengan sindroma Cushing spontan.

**3. Kegunaan diagnostik-** Metode ini terutama berguna untuk membedakan obesitas biasa dengan sindroma Cushing, karena kadarnya tidak meningkat pada obesitas, seperti 17hidroksikortikosteroid dalam urin, kadarnya dapat meningkat pada keadaan-keadaan serupa yang meningkatkan kortisol plasma, termasuk peningkatan ringan selama kehamilan. Uji ini tidak bermanfaat pada



insufisiensi adrenal, karena hilangnya sensitivitas pada kadar yang rendah dan karena ekskresi kortisol yang rendah sering pula ditemukan pada orang normal.

**B. 17-Hidroksikortikosteroid** : Steroid-steroid dalam urin lebih jarang diukur pada saat ini, karena adanya kegunaan pengukuran kortisol plasma dan kortisol bebas urin. yang lebih besar.

**1. Metode pengukuran-** 17-hidroksikortikosteroid urin diukur dengan reaksi kolorimetrik *Porter-Silber*, yang mendeteksi kortisol dan metabolit-metabolit kortison.

**2. Nilai normal-** Nilai normal adalah 3-15 mg/ 24 jam (8,3-41,4  $\mu\text{mol}/24$  jam) atau 3-7 mg/g (0,9-2.2 mmol/mol) kreatinin urin.

**3. Perubahan ekskresi-** Ekskresi total meningkat pada individu obesitas namun, nilai-nilai ini normal bila dikoreksi terhadap ekskresi kreatinin. 17-Hidroksisteroid meningkat pada hipertiroidisme dan menurun pada hipotiroidisme, ke.laparan, penyakit hepar, gagal ginjal dan kehamilan. Obat-obatan yang akan menginduksi ~~enzim~~ enzim mikrosomal hati akan meningkatkan konversi kortisol menjadi 6 $\beta$ -hidroksikortisol, yang tidak terukur dengan metode 17-hidroksikortikosteroid. Sehingga mengurangi ekskresi 17-hidroksikortikosteroid (lihat pada bagian mengenai metabolisme).

**4. Pengaruh obat-obatan-** Pengaruh langsung antara obat-obatan dengan reaksi kolorimetrik terjadi dengan spironolakton, klordiazepozid, hidroksizin, meprobamat, fenotiazin dan kuinin.

### Uji Supresi dengan Deksametason

**A. Uji dengan Dosis Rendah** : Prosedur ini digunakan untuk menetapkan adanya sindroma Cushing tanpa memperhatikan penyebabnya. Deksametason, suatu glukokortikoid poten, normal akan mensupresi pelepasan ACTH hipofisis dengan akibat penurunan kortikosteroid dalam urin dan plasma jadi akan menyebabkan inhibisi umpan balik terhadap aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal. Pada sindroma Cushing, mekanisme ini sudah abnormal, dan sekresi steroid gagal disupresi melalui cara yang normal. Deksametason dalam dosis yang

digunakan tidak akan mengganggu pengukuran kortikosteroid di plasma dan urin.

**1. Uji supresi dengan deksametason 1 mg semalaman-** Uji ini merupakan uji skrining yang sesuai untuk sindroma Cushing. Deksametason, 1 mg per oral diberikan sebagai dosis tunggal pada jam 11 malam, dan pagi harinya diambil contoh plasma untuk ditentukan kadar kortisolnya. Sindroma Cushing disingkirkan bila kadar kortisol plasma kurang dari 5 µg/dL (0,137 µmol/L). Bila kadarnya lebih besar dari 10 µg/dL (0,276 µmol/L) pada tidak adanya keadaan-keadaan yang dapat menyebabkan respons positif palsu-mungkin hal itu disebabkan sindroma Cushing, dan diagnosis harus dikonfirmasi dengan prosedur-prosedur lainnya.

Hasil positif palsu terjadi pada 15% pasien dengan obesitas dan pada 25% pasien yang dirawat dan berpenyakit kronis. Penyakit-penyakit akut, depresi, ansietas, alkoholisme, keadaan-keadaan tinggi estrogen, dan anemia dapat memberikan hasil positif palsu. Pasien-pasien yang mendapat fenitoin, barbiturat, dan zat-zat penginduksi enzim mikrosomal hati lainnya mungkin dapat mempercepat metabolisme deksametason dan menyebabkan kegagalan untuk mencapai kadar yang adekuat di plasma untuk dapat menekan ACTH.

**2. Uji dosis rendah dua hari** Uji ini dilakukan dengan memberikan deksametason, 0,5 mg setiap 6 jam selama 2 hari. Urin 24 jam diambil sebelum dan pada hari kedua pemberian deksametason. Walaupun uji ini memberikan informasi yang sama seperti pada uji 1 mg tapi membutuhkan waktu lebih banyak dan pengumpulan urin. Namun ini sangat berguna bila hasil uji lain meragukan. Sebagai respons terhadap prosedur ini, pasien-pasien yang tidak menderita sindroma Cushing mensupresi 17-hidroksikortikosteroid urin menjadi kurang dari 4 mg/24 jam (10,1 µ/24 jam) atau kurang dari 1 mg (0,3 mmol/mol) kreatinin urin pada hari kedua pemberian deksametason. Respons pada kortisol bebas dalam urin kurang distandarisasi; namun, penurunan ekskresi sampai kurang dari 25 µg/24 jam (0,068 µmol/24 jam) agaknya dapat menyinkirkan kemungkinan adanya sindroma Cushing. Walau respons kortisol kurang banyak diteliti, kadar kortisol plasma pagi hari kurang dari 5 µg/dL (0,137

$\mu\text{mol/L}$ ) (diperoleh pada saat 6 jam setelah pemberian dosis terakhir deksametason) dipertimbangkan sebagai respons normal.

**B. Uji Dosis Tinggi :** Uji deksametason dosis tinggi membedakan penyakit Cushing (hipersekreasi ACTH, ektopik) dari sindroma ACTH ektopik dan tumor adrenal, karena aksis hipotalamus-hipofisis pada penyakit Cushing dapat ditekan dengan dosis suprafisiologis glukokortikoid, sementara sekresi kortisol bersifat otonom pada pasien-pasien dengan tumor-tumor adrenal atau sindroma ACTH ektopik sehingga tidak dapat tersupresi. Pengecualian terhadap respons-respons ini dibahas pada bagian diagnosis sindroma Cushing.

**1. Uji supresi dengan deksametason dosis tinggi semalaman-** Uji ini lebih cepat dan lebih sederhana untuk dilakukan dibandingkan dengan uji standar 2 hari yang akan dijelaskan di bawah ini. Setelah spesimen dasar untuk pemeriksaan kortisol pagi hari diambil, diberikan deksametason dosis tunggal 8 mg peroral yang diberikan pada jam 11 malam, dan kortisol plasma diukur pada jam 8 pagi hari berikutnya. Pada penyakit Cushing, kadar kortisol plasma akan berkurang sampai kurang dari 50% nilai dasar pada 95% pasien, sedangkan sekresi steroid pada pasien-pasien dengan sindroma ACTH ektopik atau tumor-tumor adrenal yang memproduksi kortisol tidak tersupresi sampai sejumlah itu dan biasanya tidak berubah. Uji dosis tunggal ini lebih terpercaya dibandingkan dengan uji dosis tinggi selama 2 hari dan dapat dipertimbangkan sebagai suatu prosedur terpilih.

**2. Uji dosis tinggi selama 2 hari--** Uji ini dilakukan dengan memberikan deksametason 2 mg peroral setiap 6 jam selama 2 hari. Pengumpulan contoh urin 24 jam sebelum dan pada hari kedua pemberian deksametason. Pasien-pasien penyakit Cushing mengalami penurunan ekskresi 17-hidroksikortikosteroid dalam urin sampai kurang dari 50% nilai dasar, sedangkan pasien-pasien tumor-tumor adrenal dan sindroma ACTH ektopik biasanya hanya mengalami sedikit atau tidak mengalami penurunan 17-hidroksikortikosteroid dalam urin

### **Cadangan Hipofisis-Adrenal**

Penentuan cadangan hipofisis-adrenal digunakan untuk mengevaluasi sumber-sumber dari hipofisis dan adrenal pasien dan untuk menilai kemampuan

aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal terhadap stres. Pemberian ACTH langsung akan menstimulasi sekresi adrenal; metirapon menghambat sintesis kortisol sehingga akan menstimulasi sekresi ACTH oleh hipofisis; dan hipoglikemia yang diinduksi oleh insulin akan menstimulasi pelepasan ACTH dengan meningkatkan sekresi CRH.

#### **A. Uji Stimulasi ACTH:**

**1. Prosedur dan nilai-nilai normal-** Uji stimulasi ACTH yang cepat mengukur respons akut adrenal terhadap ACTH dan digunakan untuk mendiagnosis adanya insufisiensi adrenal primer maupun sekunder. Digunakan  $\alpha^{1-24}$ -ACTH suatu zat sintetis dari manusia yang disebut sebagai tetrakosaktrin atau kosintropin. Tidak dibutuhkan puasa, dan uji ini dapat dilakukan setiap saat sepanjang hari. Sampel kortisol sebagai nilai dasar ditentukan; kosintropin diberikan dengan dosis 0,25 mg secara intramuskuler atau intravena; dan sampel plasma tambahan diambil dalam waktu 30 dan 60 menit setelah injeksi dilakukan. Respons disebut normal bila kadar kortisol puncak lebih besar dari 15-18  $\mu\text{g/dL}$  (0,41-0,50  $\mu\text{mol/L}$ ) dengan peningkatan yang lebih dari 5  $\mu\text{g/dL}$  (0,137  $\mu\text{mol/L}$ ). Jika kadar 20  $\mu\text{g/dL}$  (0,55  $\mu\text{mol/L}$ ) diperoleh, maka respons itu normal tanpa memperhatikan peningkatannya.

**2. Respons subnormal-** Bila respons kortisol terhadap uji stimulasi ACTH yang cepat tidak adekuat, maka terdapat insufisiensi adrenal. Pada insufisiensi adrenal primer, destruksi sel-sel korteks akan mengurangi sekresi kortisol dan meningkatkan sekresi ACTH hipofisis. Sehingga, adrenal sudah distimulasi secara maksimal, dan tidak terdapat lagi peningkatan kortisol lebih lanjut bila diberikan ACTH eksogen; jadi, terdapat penurunan cadangan adrenal. Pada insufisiensi adrenal sekunder akibat defisiensi ACTH; terdapat atrofi zona fasikulata dan retikularis, jadi adrenal tidak berespons terhadap stimulasi akut pemberian ACTH eksogen. Baik pada tipe primer ataupun sekunder, suatu respons yang subnormal terhadap uji stimulasi ACTH yang cepat secara akurat menunjukkan adanya defisiensi respons aksis terhadap keadaan hipoglikemia yang disebabkan insulin, metirapon dan stres akibat pembedahan.

**3. Respons yang normal-** Respons normal terhadap uji stimulasi ACTH yang cepat menyingkirkan kemungkinan adanya insufisiensi adrenal primer (dengan secara langsung mengukur cadangan adrenal) dan insufisiensi adrenal sekunder yang nyata disertai adanya atrofi adrenal. Namun, respons normal tidak menyingkirkan kemungkinan adanya defisiensi ACTH parsial (pemeriksaan cadangan hipofisis) pada pasien-pasien yang sekresi ACTH basal cukup untuk mencegah atrofi adrenokortikal. Pasien-pasien ini mungkin tidak sanggup untuk meningkatkan sekresi ACTH lebih lanjut sehingga mungkin menunjukkan respons ACTH hipofisis yang subnormal terhadap stres atau hipoglikemia. Pada pasien-pasien tersebut, uji-uji lebih lanjut dengan metirapon atau hipoglikemia mungkin perlu dilakukan. Untuk pembahasan lebih lanjut, lihat bagian mengenai diagnosis insufisiensi adrenokortikal.

**4. Sekresi aldosteron-** Uji stimulasi ACTH cepat juga akan menyebabkan peningkatan sekresi aldosteron sehingga digunakan untuk mendiagnosis insufisiensi adrenokortikal primer dan sekunder. Pada bentuk primer yang disertai destruksi pada korteks, kortisol dan juga aldosteron telah berespons terhadap pemberian ACTH eksogen. Tetapi pada insufisiensi adrenal sekunder, zona glomerulosa, yang dikontrol oleh sistem renin-angiotensin, biasanya normal. Sehingga, respons aldosteron terhadap ACTH eksogen normal. Peningkatan normal aldosteron dalam plasma melebihi 4 ng/dL (111 pmol/L).

**B. Uji dengan Metirapon :** Uji dengan metirapon dilakukan untuk mendiagnosis adanya insufisiensi adrenal dan untuk menilai cadangan hipofisis-adrenal. Prosedur melakukan uji ini dibahas terperinci pada Bab 2. Metirapon menghambat sintesis kortisol dengan cara menghambat enzim 11 $\beta$ -hidroksilase yang mengubah 11-deoksikortisol menjadi kortisol. Hal ini akan menyebabkan stimulasi sekresi ACTH, yang pada akhirnya akan meningkatkan sekresi dan kadar 11-deoksikortisol plasma. Kadar 17-hidroksikortikostteroid dalam urin juga meningkat karena meningkatnya ekskresi metabolit-metabolit 11-deoksikortisol yang terukur dengan metode ini. Uji metirapon semalaman sering digunakan dan paling cocok dilakukan untuk pasien-pasien yang diduga mengalami defisiensi ACTH hipofisis; pasien-pasien yang mengalami kegagalan adrenal primer

biasanya dievaluasi dengan uji stimulasi ACTH yang cepat seperti yang dibahas di atas dan dituturkan pada bagian mengenai diagnosis insufisiensi adrenokortikal. Respons normal terhadap uji metirapon semalaman adalah kadar 11-deoksikortisol plasma yang lebih dari 7  $\mu\text{g/dL}$  (0,19  $\mu\text{mol/L}$ ) dan ini menunjukkan sekresi ACTH serta fungsi adrenal yang normal. Respons yang subnormal memastikan adanya insufisiensi adrenokortikal tetapi tidak dapat membedakan bentuk yang primer atau sekunder. Respons normal terhadap metirapon dengan akurat menunjukkan respons normal terhadap stres dari aksis hipotalamus hipofisis dan berhubungan erat pula dengan respons terhadap hipoglikemia yang diinduksi oleh insulin.

**C. *Insulin-Induced Hypoglycemia Testing*** : Perincian mengenai prosedur ini dibahas pada Bab 2. Hipoglikemia akan menginduksi respons stres di susunan saraf pusat, meningkatkan pelepasan CRH, dan dengan cara ini akan meningkatkan sekresi kortisol dan ACTH. Jadi hal tersebut akan mengukur integritas aksis dan kemampuannya untuk berespons terhadap adanya stres. Respons kortisol plasma yang normal akan meningkat sampai lebih dari 8  $\mu\text{g/dL}$  (0,22  $\mu\text{mol/L}$ ,) dan mencapai kadar puncak lebih dari 18-20  $\mu\text{g/dL}$  (0,50-0,50  $\mu\text{g/L}$ ). Respons ACTH plasma terhadap hipoglikemia belum dapat distandarisasi dengan memuaskan. Respons kortisol plasma yang normal terhadap hipoglikemia berarti menyingkirkan adanya insufisiensi adrenal dan penurunan cadangan hipofisis. Jadi, pasien-pasien yang berespons normal tidak membutuhkan terapi kortisol selamamasa sakit atau pembedahan.

**D. Uji CRH** : Respons-respons meningkat pada pasien dengan kegagalan adrenal primer dan tidak ada pada pasien dengan hipopituitarisme. Respons lambat dapat terjadi pada pasien-pasien dengan kelainan hipotalamus.

### **Uji laboratorium Androgen Adrenal**

Kelebihan androgen biasanya dievaluasi dengan mengukur kadar basal hormon-hormon tersebut, karena uji-stimulasi dan supresi tidak bermanfaat seperti yang didapat pada kelainan-kelainan yang mengenai glukokortikoid.

**A. Kadar di Plasma :** Assay yang sekarang dapat dilakukan mencakup kadar DHEA, DHEA sulfat, androstenedion, testosteron dan dihidrotestosteron total dalam plasma; uji-uji ini mempunyai manfaat diagnostik yang lebih besar dibandingkan pengukuran metabolit-metabolit androgen di urin secara tradisional yang diukur sebagai 17-ketosteroid di urin.

Karena terdapat dalam jumlah besar, DHEA sulfat dapat diukur secara langsung dalam plasma tanpa ekstraksi. Namun, karena mempunyai struktur yang mirip dan kadar plasma yang rendah, androgen-androgen lain memerlukan ekstraksi dan tindakan pemurnian lebih dahulu sebelum kadarnya dapat diukur. Hal ini dilakukan dengan menambahkan pelarut ekstraksi diikuti dengan pemeriksaan kromatografi, dan steroid-steroid yang telah dimurnikan kemudian diukur dengan *radioimmunoassay* atau *competitive protein-binding radioassay*. Metode-metode ini memungkinkan kita untuk mengukur steroid-steroid multipel dalam volume yang kecil di plasma.

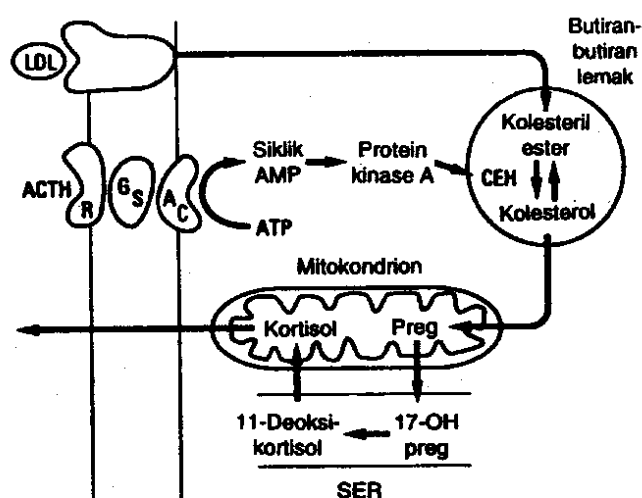
**B. Testosteron Bebas :** Testosteron bebas dalam plasma (yaitu yang tidak terikat dengan SHBG) dapat diukur dan ini merupakan pengukuran yang lebih langsung terhadap testosteron yang aktif secara biologis dalam sirkulasi daripada kadar total di plasma. Metode ini sebelumnya memerlukan pemisahan dari pada kadar total di plasma. Kadar testosteron bebas dalam plasma pada wanita-wanita normal rata-rata 5 pg/mL (17,3 pmol/L), yang merupakan sekitar 1% kadar testosteron total. Pada wanita-wanita dengan hirsutisme, kadarnya rata-rata 16 pg/mL (55,4 pmol/L) dengan batas variasi yang luas .

**C. Kapasitas Ikatan SHBG :** Kapasitas ikatan SHBG dapat diukur, walaupun metode ini tidak lazim digunakan. Kapasitas ikatan SHBG lebih tinggi pada wanita; meningkat pada kehamilan, pada wanita-wanita yang menerima terapi estrogen eksogen, sirosis hepatitis dan hipertiroidisme, serta menurun pada wanita dengan hirsutisme dengan androgen-androgen yang meningkat dan pada pasien-pasien akromegali.

## **Regulasi Sekresi Kelenjar Adrenal**

**A. Sekresi CRF dan ACTH:** ACTH adalah hormon tropik dari zona fasikulata dan retikularis dan merupakan pengatur utama dari produksi kortisol serta androgen di korteks adrenal. Sebaliknya ACTH diatur oleh hipotalamus dan susunan saraf pusat melalui neurotransmitter dari corticotropin releasing factor (CRF).

**B. Pengaruh ACTH pada Korteks Adrenal:** Adanya aliran ACTH ke korteks adrenal menyebabkan sintesis dan sekresi steroid dengan cepat ; kadar hormon ini dalam plasma meningkat dalam beberapa menit setelah pemberian ACTH. ACTH meningkatkan RNA, DNA, dan sintesis protein. Stimulasi kronis menyebabkan hiperplasia dan hipertrofi korteks adrenal; sebaliknya kekurangan ACTH menyebabkan berkurangnya steroidogenesis disertai dengan atrofi korteks adrenal, berkurangnya berat kelenjar dan berkurangnya kadar protein serta asam nukleat.



Gambar 6 . Mekanisme kerja ACTH terhadap sel-sel yang mensekresi kortisol pada dua zone bagian dalam dari korteks adrenal. Ketika ACTH terikat pada reseptornya (R), adenilil siklase (AC) diaktivasi melalui G<sub>s</sub>. Berakibat peningkatan cAMP yang mengaktivasi protein kinase A, dan kinase fosforilasi kolesterol ester hidrolase (CEH), meningkatkan aktivitasnya. Akibatnya, lebih banyak kolesterol bebas dibentuk dan diubah menjadi pregnenolon dalam mitokondria. (Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, ed Mill. Appleton & Lange, 1993.)



**C. ACTH dan Steroidogenesis :** ACTH berikatan dengan afinitas yang kuat pada reseptor plasma membran sel korteks adrenal, dari ini akan mengaktifkan adenilat siklase, meningkatkan cAMP, yang seterusnya mengaktifkan fosfoprotein kinase intraselular (Gambar 6). Proses ini merangsang langkah dasar dari perubahan kolesterol menjadi  $\Delta^5$ -pregnenolon dan mengawali steroidogenesis. Mekanisme pasti perangsangan ACTH dari enzim pemecahan rantai samping (P450<sub>scc</sub>) belum diketahui, sebagaimana juga kepentingannya secara relatif; namun, ACTH mempunyai sejumlah efek termasuk meningkatkan pembentukan kolesterol bebas sebagai akibat dari meningkatnya aktivitas kolesterol esterase dan menurunnya kolesterol ester sintetase; meningkatnya ambilan lipoprotein oleh korteks adrenal; meningkatnya kadar dari fosfolipid tertentu, yang akan meningkatkan terurainya rantai samping dari kolesterol; dan meningkatkan pengikatan dari kolesterol pada sitokrom P-450<sub>scc</sub>, enzim dalam mitokondria.

**D. Kontrol Neuroendokrin :** Sekresi kortisol sangat erat hubungannya dengan pengaturan ACTH, dan kadar plasma kortisol paralel dengan kadar ACTH. Didapat 3 mekanisme kontrol neuroendokrin: (1) episode fungsi dan irama sirkadian dari ACTH (2) respons aksis hipotalamus hipofisis terhadap stres (3) umpan balik yang menghambat dari kortisol terhadap sekresi ACTH.

**1. Irama Sirkadian -** Irama sirkadian yang didahului oleh sekresi episode ini adalah hasil kerja susunan saraf pusat yang mengatur jumlah dan banyaknya sekresi episodik dari CRF dan ACTH. Sekresi kortisol pada petang hari rendah dan terus menurun selama beberapa jam pertama/waktu tidur, di mana pada waktu itu kadar kortisol plasma dapat tidak terdeteksi. Selama jam ketiga dan kelima waktu tidur, terjadi peningkatan sekresi kortisol; tetapi waktu sekresi maksimal dimulai pada masa tidur jam keenam sampai jam kedelapan dan kemudian mulai menurun setelah bangun tidur. Sekitar setengah dari keluaran kortisol harian disekresikan pada saat ini. Sekresi kemudian menurun selama siang hari, dengan episode sekretori lebih jarang dan jumlahnya berkurang, namun ada peningkatan sekresi kortisol sebagai respons terhadap makanan dan latihan.

Walau ini adalah pola umum terus-menerus, namun ada variabilitas intra individu dan interindividu, dan irama sirkadian dapat berubah oleh perubahan pola tidur; cahaya agak gelap, dan waktu pemberian makan. Irama ini juga diubah oleh (1) stres fisik seperti

penyakit berat, pembedahan, trauma, atau kelaparan; (2) stres psikologis, termasuk ansietas berat, depresi endogen, dan fase manik pada psikosa manik-depresif; (3) kelainan susunan saraf pusat dan hipofisis; (4) sindroma Cushing; (5) penyakit hati dan kondisi lain yang mempengaruhi metabolisme kortisol; (6) gagal ginjal kronis; dan (7) alkoholisme. Kriptohepatin menghambat irama sirkadian, mungkin oleh efek antiserotonergik, sementara obat-obat lain biasanya tidak mempunyai efek.

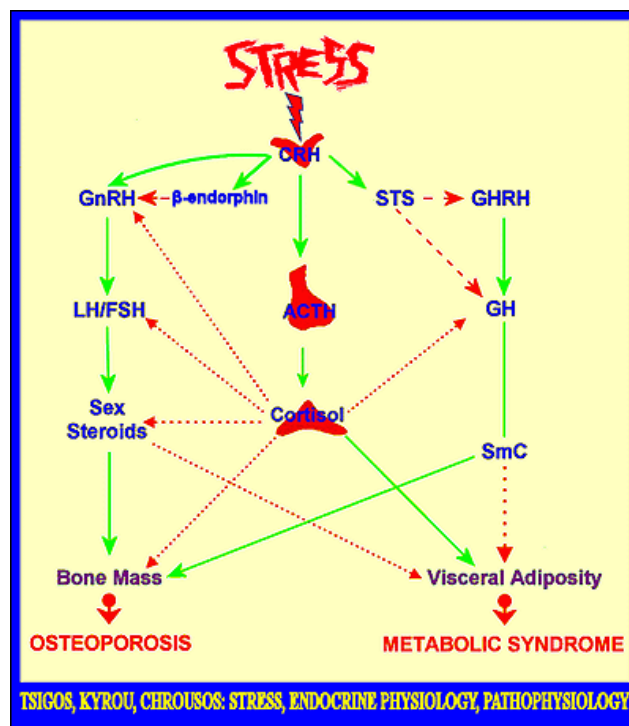
**2. Respons terhadap stres** Sekresi ACTH dan kortisol plasma juga secara karakteristik mempunyai respons terhadap stres fisik. Jadi sekresi ACTH dan kortisol plasma dimulai dalam beberapa menit setelah terjadi stres seperti pada pembedahan dan hipoglikemia, dan respons ini menghilangkan periodisitas sirkadian jika stres ini berlangsung terus. Respons terhadap stres yang berasal dari susunan saraf pusat menunjukkan sekresi CRH dan juga sekresi ACTH hipofisis. Respons stres terhadap ACTH dan kortisol dihilangkan dengan pemberian glukokortikoid dosis tinggi sebelumnya dan juga pada sindroma Cushing yang spontan; sebaliknya respons sekresi ACTH meningkat bila dilakukan adrenal ektomi. Pengaturan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal terikat kepada sistem imun. Contohnya, interleukin-1 (IL-1) merangsang sekresi ACTH, dan kortisol menghambat sintesis IL-2.

Jalur reproduksi dihambat pada berbagai tingkat poros HPA (Gambar 7). CRH akan menekan pelepasan GnRH melalui pelepasan  $\beta$ -endorphin neuron arkuata. Di lain pihak glukokortikoid akan memberikan efek penghambatan pada neuron GnRH, hipofise dan gonadnya sendiri dan juga adanya resistensi steroid terhadap hormon-hormon tersebut<sup>(8,9)</sup>. Jadi, steroidogenesis dihambat baik pada ovarium maupun pada testis, disertai dengan penghambatan pada pulsa GnRH hipotalamus. Sitokin juga berperan pada berbagai tingkat<sup>(10)</sup>.

**3. Inhibisi umpan-balik**- Regulasi utama yang ketiga dari sekresi ACTH dan kortisol adalah pengaruh inhibisi umpan-balik dari sekresi glukokortikoid oleh CRF, ACTH dan kortisol. Pengaruh inhibisi umpan balik dari glukokortikoid terjadi pada tingkat hipofisis dan hipotalamus dan mempengaruhi dua mekanisme yang berbeda-pengaruh inhibisi umpan-balik yang cepat dan lambat.

Inhibisi umpan balik cepat dari sekresi ACTH sebanding dengan kecepatan meningkatnya glukokortikoid dan bukan oleh dosis yang diberikan. Fase ini

cepat, sekresi basal dan stimulasi sekresi ACTH mengurang dalam waktu beberapa menit setelah kadar glukokortikoid dalam plasma meningkat. Pengaruh efek inhibisi umpan balik ini hanya sementara dan berlangsung kurang dari 10 menit, sangat mungkin efek ini tidak melewati reseptor sitosol



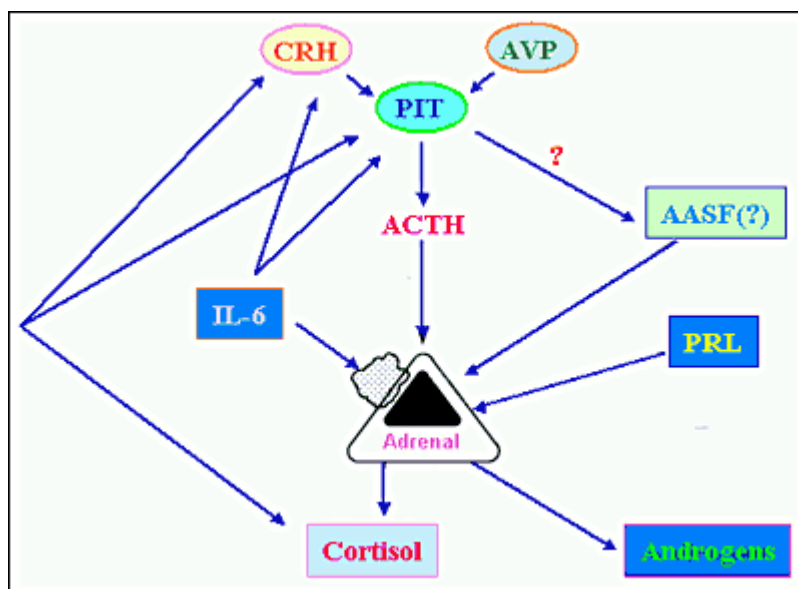
**Gambar 7.** Skema hubungan antara poros hypothalamic-pituitary-adrenal dengan pertumbuhan dan reproduksi . Hiperaktivasi stress yang berkepanjangan akan mengarah ke osteoporosis dan sindroma metabolik. CRH: corticotropin-releasing hormone, GnRH: gonadotropin-releasing hormone, ACTH: adrenocorticotrophic hormone, LH: luteinizing hormone, FSH: follicle-stimulating hormone, GHRH: growth hormone releasing hormone, STS: somatostatin, GH: growth hormone, SmC: somatomedin C. Aktivasi dengan garis tebal, garis terputus untuk inhibi.

glukokortikoid, tetapi lebih dapat diterima bekerja melalui membran sel.

Inhibisi umpan balik lambat setelah pengaruh awal cepat dari efek glukokortikoid selanjutnya terjadi penekanan sekresi CRH dan ACTH dengan mekanisme yang tergantung pada waktu dan dosis. Jadi, dengan pemberian glukokortikoid terus menerus kadar ACTH terus menurun dan tidak memberikan respons terhadap stimulasi. Efek terakhir dari pemberian glukokortikoid jangka

panjang adalah supresi pdepasan CRH dan ACTH dan atrofi dari zona fasikulata serta retikularis sebagai akibat kekurangan ACTH. Aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal yang inhibisi umpan balik yang lambat ternyata bekerja melalui reseptor klasik glukokortikoid, jadi mempengaruhi sintesis messenger RNA untuk pro-opiomelanokortin sebagai prekursor pembentukan ACTH.

**E. Regulasi produksi androgen.** Produksi androgen pada orang dewasa juga diatur oleh ACTH; DHEA dan androstenedion menunjukkan adanya periodik sirkadian bersama-sama dengan ACTH dan kortisol. Sebagai tambahan, konsentrasi DHEA dan androstenedion dalam plasma meningkat dengan cepat pada pemberian ACTH dan tetapan pada pemberian glukokortikoid, yang memastikan pengaruh sekresi ACTH endogen. DHEA sulfat, karena mempunyai bersihan metabolik yang lama, tidak menunjukkan irama diurnal. Jadi, sekresi androgen adrenal diatur oleh ACTH dan pada umumnya sekresi hormon ini terjadi bersamaan dengan kortisol. Eksistensi pemisahan hormon hipofisis anterior yang mengatur sekresi telah diketahui tapi belum pernah dibuktikan. Beberapa faktor ini telah diidentifikasi pada ekstrak hipofisis.



**Gambar 8.** Ilustrasi skematik Pengaturan androgen adrenal.

## Kesimpulan

Korteks kelenjar adrenal menghasilkan hormon steroid yang pada masa istirahat dan dalam keadaan stres glukokortikoid mengatur kardiovaskuler, keseimbangan metabolik dan sistem imun. Mineralokortikoid dilain pihak akan mengatur volume darah dan keseimbangan cairan dan elektrolit. Androgen adrenal berperan sebagai prekursor androgen dan estrogen yang lebih poten. Adrenal korteks juga menghasilkan sitokin, peptida aktif dan berbagai hormon lain.

## Kepustakaan

1. Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Usadel H, et al Morphological evidence for a close interaction of chromaffin cells with cortical cells within the adrenal gland. *Cell Tissue Res* 1991;265:1-9
2. Bornstein SR, González-Hernández JA, Ehrhart-Bornstein M, et al Intimate contact of chromaffin and cortical cells within the human adrenal gland forms the cellular basis for important intraadrenal interactions. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:225-232
3. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, et al . Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocrine Reviews* 1998;19(2):101-143
4. Dinarello CA The biology of interleukin 1. In: Kishimoto T (ed) *Interleukins: Molecular Biology and Immunology*. Karger, Basel, 1992;pp 1-32
5. Wolkersdörfer GW, Lohmann T, Marx C, et al Lymphocytes stimulate dehydroepiandrosterone production through direct cellular contact with

- adrenal zona reticularis cells: a novel mechanism of immune-endocrine interaction. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4220-4227
6. Wassen FW, Moerings EP, Van TH, et al Effects of interleukin-1 beta on thyrotropin secretion and thyroid hormone uptake in cultured rat anterior pituitary cells. *Endocrinology* 1996;137:1591-1598
  7. Lyson K, McCann SM The effect of interleukin-6 on pituitary hormone release in vivo and in vitro. *Neuroendocrinology*. 1991; 54:262-266
  8. Rabin D, Schmidt P, Gold PW, et al Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with the premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(5):1158-62
  9. Rivier C, Rivier J, Vale W Stress-induced inhibition of reproductive function: Role of endogenous corticotropin releasing factor. *Science* 1986; 231(4738):607-9
  10. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyriou I, et al Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on the pituitary-testicular axis. *J Interferon Cytokine Res*. 1999;19(11):1271-6.