



Gambaran Klinis dan Proporsi Hipotiroidisme Sekunder pada Pasien Adenoma Hipofisis di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

Rahmat Cahyanur,* Pradana Soewondo,** Budiman Darmowidjojo,**
Renindra Ananda Aman,** Esthika Dewiasty,****

*Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

**Divisi Metabolik Endokrin Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

***Departemen Ilmu Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

****Divisi Geriatri Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Abstrak

Pendahuluan: Adenoma hipofisis merupakan tumor yang berasal dari jaringan hipofisis anterior. Manifestasi klinis timbul akibat pendesakan massa dan gangguan sekresi hormon. Salah satu gangguan hormonal yang ditimbulkan adalah hipotiroidisme sekunder. Hipotiroidisme sekunder terkait dengan penurunan kualitas hidup serta peningkatan risiko kardiovaskular.

Tujuan: Mengetahui proporsi hipotiroidisme sekunder dan gambaran klinis pasien adenoma hipofisis.

Metode: Penelitian ini adalah studi potong lintang. Data diambil dari rekam medis pasien di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo antara tahun 2007-2012. Data demografis (usia, jenis kelamin), karakteristik klinis, jenis adenoma, data radiologis, pemeriksaan hormon (T4 bebas dan TSH) dievaluasi pada penelitian ini.

Hasil: Terdapat 45 pasien yang memenuhi kriteria penelitian ini. Sebagian besar subyek adalah wanita (62,2%). Keluhan utama subyek adalah gangguan penglihatan (55,6%). Gejala yang sering ditemukan adalah sakit kepala (86,7%), gangguan penglihatan (77,8%). Pada subyek wanita manifestasi yang pertama kali muncul adalah gangguan penglihatan dan gangguan fungsi seksual (39,3% dan 32,1%). Pada Usia muda, gejala pertama kali muncul lebih pada kelompok adenoma fungsional dibandingkan non fungsional (32,9 vs. 40,6). Hampir seluruh

Korespondensi: Rahmat Cahyanur
E-mail: rahmat.cahyanur@gmail.com

kasus yang ditemukan adalah makroadenoma (97,8%). Proporsi subyek yang mengalami hipotiroidisme sekunder adalah 40%. Subyek dengan hipotiroidisme sekunder lebih banyak mengeluhkan gangguan penglihatan dan gangguan ereksi.

Kesimpulan: Gangguan penglihatan adalah keluhan utama yang sering ditemukan. Pada subyek wanita, keluhan gangguan fungsi seksual bersama dengan gangguan penglihatan adalah manifestasi yang pertama kali muncul. Proporsi hipotiroidisme sekunder pada penelitian ini adalah 40,0%. Subyek dengan hipotiroidisme sekunder lebih banyak mengeluhkan gangguan penglihatan, gangguan ereksi.

Kata kunci: Adenoma hipofisis, gangguan penglihatan, hipotiroidisme sekunder, sakit kepala.

Clinical Features and Secondary Hypothyroidism Proportion of Pituitary Adenoma Patient in Cipto Mangunkusumo General Hospital

Rahmat Cahyanur,* Pradana Soewondo,** Budiman Darmowidjojo,**
Renindra Ananda Aman,** Esthika Dewiasty,****

*Internal Medicine Department, Faculty of Medicine Universitas Indonesia/
Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta

**Endocrine and Metabolic Division, Internal Medicine Department, Faculty of Medicine Universitas Indonesia/
Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta

***Neurosurgery Department, Faculty of Medicine Universitas Indonesia/
Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta

****Geriatric Division, Internal Medicine Department, Faculty of Medicine Universitas Indonesia/
Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta

Abstract

Introduction: Pituitary adenoma is neoplasm that arise from anterior pituitary tissue. Clinical manifestations are caused by mass effect and hormonal secretion disorder. One of the hormonal disorder is secondary hypothyroidism. Secondary hypothyroidism is related with increased cardiovascular morbidity and decreased quality of life.

Objectives: This study described the proportion of secondary hypothyroidism and clinical features of pituitary adenoma patients.

Methods: This study was a cross sectional study. Data were collected from medical record in Cipto Mangunkusumo Hospital, from 2007 to 2012. Demographi (age, gender), clinical characteristic, radiological result, adenoma type, and hormonal evaluation (free T4 and TSH) were evaluated.

Result: There were 43 patients who fulfilled the study criteria. Majority of patients were female (62,2%). Visual disturbance was the most common presenting symptom (55,6%). Headache and visual disturbance were symptoms that commonly found, respectively (86,7% and 77,8%). Female subjects suffered visual disturbance and sexual dysfunction as their first occurred symptoms, 39,3% and 32,1% respectively. Age at first symptom was younger in the subjects with functional adenoma compared nonfunctional (32,9 vs. 40,6). Almost all cases were macroadenoma (97,8%). Secondary Hypothyroidism proportion in this study was 40%. Subjects with secondary hypothyroidism had higher frequencies of visual disturbance and erectile dysfunction.

Summary: Visual disturbance is most common presenting symptom. Female subjects tend to had visual disturbance and sexual dysfunction as their first symptom. Secondary Hypothyroidism proportion in this study was 40%. Visual disturbance and erectile dysfunction commonly found in subjects with secondary hypothyroidism.

Key words: Pituitary adenoma, visual disturbance, secondary hypothyroidism, headache.

Pendahuluan

Tumor hipofisis merupakan neoplasma intrakranial yang paling sering ditemukan, yaitu sekitar 15% dari seluruh kasus tumor intrakranial. Adenoma hipofisis merupakan tumor

hipofisis yang paling sering ditemukan diantara seluruh tumor hipofisis, yaitu sebesar 84,6% kasus tumor hipofisis. Prevalensi adenoma hipofisis diperkirakan 0,2% dengan

insidensinya adalah 2 kasus dari 100.000 penduduk.¹ Data di Indonesia, Divisi Endokrinologi dan Metabolik Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (FKUI-RSCM) dalam kurun waktu 2008-2010 menemukan 24 kasus adenoma hipofisis. Kasus adenoma ditemukan lebih banyak pada laki-laki (58% kasus), rentang usia saat diagnosis ditegakkan 31-40 tahun dan 51-60 tahun, keluhan tersering adalah gangguan penglihatan.^{2,3}

Kelainan hipofisis jarang dideteksi dalam praktek oleh dokter. Akan tetapi berbagai penelitian autopsi serta pencitraan memberikan hasil yang sebaliknya. Prevalensi adenoma hipofisis bervariasi mulai dari 1% hingga 40% pada penelitian radiologik. Sementara itu berdasarkan studi autopsi ditemukan prevalensi adenoma hipofisis adalah 1% hingga 35%. Ezzat *et al*, dalam sebuah metaanalisis menyebutkan prevalensi tumor hipofisis adalah 16,7%.⁴ Hal tersebut menandakan perlunya dokter untuk mengetahui gejala dan tanda adenoma hipofisis, sehingga diagnosis dini dapat ditegakkan.⁵

Manifestasi klinis adenoma hipofisis diakibatkan oleh gangguan hormonal atau efek pendesakan massa terhadap struktur sekitar. Gangguan hormonal dapat bersifat kelebihan atau kekurangan produksi hormon tertentu.⁶ Gejala klinis akibat pendesakan massa yang sering ditemukan adalah keluhan sakit kepala dan gangguan penglihatan. Peningkatan sekresi hormon ditemukan terkait dengan jenis adenoma fungsional, seperti prolaktinoma atau *somatotroph* adenoma.⁷ Sementara itu penurunan produksi hormon hipofisis anterior (hipopituitari) dapat mengenai beberapa hingga seluruh hormon hipofisis. Aksis gonad merupakan aksis yang paling sering terganggu pada pasien adenoma hipofisis. Sementara itu aksis adrenal dan tiroid, yang penting dalam pengaturan metabolisme tubuh, juga seringkali terganggu meskipun angka kejadiannya lebih rendah. Studi yang ada melaporkan prevalensi gangguan aksis tiroid adalah 22%.⁷ Gangguan pada aksis tiroid atau adrenal umumnya menandakan suatu panhipopituitari.⁶

Gangguan sintesis 3,5,3'-Triiodothyronine (T3) dan Tetraiodothyronine (T4) terkait dengan penurunan produksi Thyroid-stimulating hormone (TSH) akibat adanya kelainan hipofisis disebut sebagai hipotiroidisme sekunder. Adenoma hipofisis merupakan penyebab tersering terjadinya hipotiroidisme sekunder.⁸ Prevalensi hipotiroidisme akibat gangguan hipofisis dan hipotalamus pada populasi umum berkisar antara 0,0008% hingga 0,001%. Sementara pada pasien dengan adenoma hipofisis prevalensinya bervariasi antara 22% hingga 25%.^{7,9}

Hipotiroidisme sekunder pada tahap awal seringkali terabaikan dalam pengelolaan pasien adenoma hipofisis sehari-hari.¹⁰ Evaluasi aksis tiroid pada pasien adenoma hipofisis di Indonesia saat ini belum menjadi evaluasi rutin yang harus dikerjakan. Padahal kondisi hipotiroidisme sekunder apabila tidak diidentifikasi dan ditata laksana dapat

meningkatkan risiko kardiovaskular. Kloze dkk, selama kurun waktu 1993-2012 meneliti 208 pasien dengan hipopituitari (68 subyek dengan hipotiroidisme sekunder), memperlihatkan bahwa terapi sulih hormon tiroid dalam jangka panjang memperbaiki faktor risiko kardiovaskular.¹⁰ Identifikasi serta tata laksana hipotiroidisme sekunder dan insufisiensi adrenal juga merupakan aspek penting yang harus dilakukan sebelum pasien menjalani tindakan operasi pengangkatan adenoma.¹¹

Penelitian yang mempelajari mengenai proporsi hipotiroidisme sekunder pada pasien adenoma hipofisis di Indonesia hingga saat ini belum ada. Data tersebut diperlukan untuk mengetahui besaran masalah hipotiroidisme sekunder pada pasien adenoma hipofisis di Indonesia.

Hasil

Karakteristik Subyek Penelitian

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

| Variabel | Total (n=45) |
|--|----------------|
| Usia diagnosis (tahun), rerata (SB) | 41,1 (SB 11,5) |
| Usia gejala pertama kali muncul (tahun), rerata (SB) | 37,1 (SB 12,1) |
| Jenis Kelamin, n (%) | |
| Wanita | 28 (62,2) |
| Jenis adenoma, n (%) | |
| Fungsional | 20 (44,4) |
| Prolaktinoma | 9 (20,0) |
| Akromegali | 10 (22,2) |
| Penyakit Cushing | 1 (2,3) |
| Non Fungsional | 25 (55,6) |
| Keluhan utama | |
| Gangguan penglihatan | 25 (55,6) |
| Sakit kepala | 7 (15,6) |
| Perubahan Wajah/ekstremitas | 5 (11,1) |
| Gangguan hormon reproduksi | 3 (6,7) |
| Penurunan kesadaran | 3 (6,7) |
| Lain-lain | 2 (4,4) |
| Dokter yang Mendiagnosis Pertama Kali | |
| Spesialis Mata | 14 (31,1) |
| Spesialis Bedah Saraf | 11 (24,4) |
| Spesialis Penyakit Dalam | 10 (22,2) |
| Spesialis Neurologi | 8 (17,8) |
| Spesialis Telinga Hidung Tenggorok | 1 (2,2) |
| Spesialis Kebidanan dan Kandungan | 1 (2,2) |
| Manifestasi klinis, n (%) | |
| Sakit kepala | 39 (86,7) |
| Gangguan penglihatan | 35 (77,8) |
| Gangguan hormon reproduksi (laki-laki: disfungsi ereksi; wanita: amenorea atau oligomenorea atau infertilitas) | 18 (40,0) |
| Perubahan wajah, pembesaran akral | 10 (22,2) |
| Makroadenoma | 44 (97,8) |
| Mikroadenoma | 1 (2,2) |
| Rerata diameter tumor | 33,0 |

Selama kurun waktu Januari 2007-Desember 2012 peneliti menemukan 63 pasien adenoma hipofisis yang berobat di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta. Empat puluh lima pasien dengan data rekam medis yang lengkap diikutsertakan

dalam penelitian ini. Karakteristik 45 pasien yang menjadi subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 4.1. berikut.

Rerata usia saat diagnosis ditegakkan pada penelitian ini adalah 41,1 tahun (SB 11,5). Sementara itu usia saat gejala akibat adenoma hipofisis pertama kali timbul adalah 37,1 tahun (SB 12,1). Subyek wanita lebih banyak dibandingkan laki-laki (62,2% vs. 37,8%). Berdasarkan jenis adenoma, kasus terbanyak adalah adenoma non fungsional (55,6%). Pada penelitian ini sebagian besar diagnosis adenoma hipofisis ditegakkan oleh dokter spesialis mata (31,1%).

Keluhan utama sebagian besar subyek pada penelitian ini adalah gangguan penglihatan (55,8%). Selain itu keluhan utama yang sering adalah sakit kepala dan perubahan wajah/ekstremitas. Sebagian besar kasus adenoma hipofisis diagnosis pertama kali ditegakkan oleh dokter spesialis mata. Pada penelitian ini terdapat satu kasus pasien laki-laki dengan keluhan sakit kepala hebat dan mendadak yang disebabkan oleh perdarahan adenoma, pada kasus yang sebelumnya tidak terdiagnosis (apopleksi hipofisis).

Manifestasi klinis yang sering ditemukan adalah sakit kepala (86,7%), gangguan penglihatan (77,8%), serta gangguan hormon reproduksi (40,0%). Keluhan yang termasuk kedalam gangguan hormon reproduksi adalah pada subyek laki-laki penurunan libido, disfungsi ereksi. Sementara pada subyek wanita adalah oligomenorea, amenorea, atau infertilitas.

Sebagian besar subyek pada penelitian ini termasuk dalam kelompok makroadenoma (97,8%). Rerata diameter tumor pada penelitian ini adalah 32,9 mm. Pada penelitian ini terdapat 11 subyek (24,4%) dengan ukuran tumor yang lebih dari 4 cm (*giant pituitary adenoma*).

Perbedaan Karakteristik Adenoma Menurut Jenis Adenoma

Apabila dikategorikan berdasarkan jenis adenoma maka terdapat perbedaan antara kelompok pasien dengan adenoma fungsional (prolaktinoma, akromegali, dan somatotroph adenoma) dan non fungsional. Rerata usia saat diagnosis lebih muda pada adenoma fungsional dibandingkan adenoma non fungsional (39,2 vs. 42,68 tahun). Hal tersebut juga diikuti dengan usia saat gejala pertama kali muncul (40,68 vs. 32,6 tahun).

Perbedaan Karakteristik Adenoma Menurut Jenis Kelamin

Berdasarkan jenis kelamin, maka manifestasi klinis pertama kali muncul adalah gangguan penglihatan (41,2% pada laki-laki dan 39,3% pada wanita). Keluhan sakit kepala merupakan keluhan tersering yang ditemukan pada pasien laki-laki maupun wanita. Pasien wanita lebih banyak yang mengeluhkan gangguan seksual dibandingkan pasien laki-laki. Sebagian besar subyek pada penelitian ini adalah makroadenoma (97,8%). Berdasarkan diameter terbesar tumor, maka laki-laki memiliki rerata yang lebih besar

dibandingkan wanita (35,0 mm vs. 31,8 mm).

Proporsi Hipotiroidisme Sekunder

Proporsi hipotiroidisme pada penelitian ini adalah 18 subyek (40,0%). Karakteristik subyek yang mengalami hipotiroidisme sekunder dapat dilihat pada tabel 4.4.

Berdasarkan penelaahan lebih lanjut, manifestasi klinis terkait dengan efek massa yaitu sakit kepala (88,9% vs. 77,8%) dan gangguan penglihatan (88,9% vs. 66,7%) lebih sering ditemukan pada subyek dengan hipotiroidisme sekunder. Subyek laki-laki dengan hipotiroidisme sekunder juga lebih sering mengeluhkan disfungsi ereksi (42,9% vs. 10%). Seluruh subyek dengan hipotiroidisme sekunder adalah makroadenoma. Berdasarkan diameter terbesar tumor, maka subyek dengan hipotiroidisme sekunder memiliki diameter yang lebih besar (35,0 mm vs. 31,4 mm).

Diskusi

Karakteristik Subyek

Penelitian ini hanya mendapatkan subyek sebanyak 45 pasien. Selama kurun waktu 2007-2012 peneliti mendapatkan pasien sebanyak 63 pasien, akan tetapi dari jumlah tersebut yang memiliki data lengkap hanya 45 pasien (Gambar 5.1.). Hal tersebut disebabkan belum adanya keseragaman evaluasi yang harus dikerjakan pada pasien adenoma hipofisis. Hingga saat ini belum terdapat panduan dari organisasi profesi yang terkait dengan kasus adenoma hipofisis di Indonesia. Apabila menggunakan kepustakaan maka pemeriksaan panel hormon kelenjar hipofisis anterior harus dikerjakan pada saat diagnosis adenoma hipofisis telah ditegakkan.¹²

Pada penelitian ini didapatkan rerata usia pasien saat diagnosis ditegakkan adalah 41,1 tahun. Shamim dkk meneliti 125 pasien adenoma hipofisis di Paskitan memperlihatkan usia diagnosis yang lebih muda yaitu 37,1 tahun.¹³ Penelitian di Negara Barat memperlihatkan data yang berbeda-beda. Ferrente dkk memperlihatkan rerata usia diagnosis 50,4 tahun pada 295 pasien adenoma hipofisis.¹⁴ Sementara itu Drange dkk memperlihatkan puncak kejadian adenoma hipofisis adalah pada dekade keempat dan kelima, yang hampir serupa dengan penelitian ini.¹⁵ Semakin muda usia diagnosis maka terkait dengan karakteristik biologis tumor yang lebih agresif.¹⁶

Sebagian besar adenoma pada penelitian ini adalah makroadenoma (97,8% kasus). Hasil ini lebih tinggi dibandingkan studi di negara lain. Di Pakistan dari 125 subyek dengan adenoma hipofisis didapatkan proporsi makroadenoma adalah 79%.¹³ Drange *et al* juga memperlihatkan temuan yang sama, yaitu 75% subyek penelitian merupakan makroadenoma.¹⁵ Rerata diameter terbesar tumor baik pada laki-laki maupun wanita juga lebih besar jika dibandingkan *Surveillance Epidemiology and End Results* di Amerika Serikat.¹⁷ Perbedaan temuan tersebut terkait dengan lama penyakit saat sebelum diagnosis ditegakkan. Pada penelitian ini lama penyakit sebelum diagnosis ditegakkan, pada kelompok adenoma fungsional mencapai 8 tahun. Hal tersebut

Tabel 2. Karakteristik Subyek dengan Hipertiroidisme Sekunder

| Variabel | Hipotiroidisme sekunder (n=18) | Tanpa Hipotiroidisme Sekunder (n=27) |
|---|-----------------------------------|---|
| Laki-laki, n (%) | 7 (38,9) | 10 (37,4) |
| Rerata usia diagnosis, tahun | 41,9 | 40,4 |
| Adenoma Non Fungsional | 10 (55,6) | 14 (51,9) |
| Gejala atau Tanda yang ditemukan, n (%) | | |
| Sakit Kepala | 16/18 (88,9) | 21/27 (77,8) |
| Gangguan Penglihatan | 16/18 (88,9) | 18/27 (66,7) |
| Gangguan hormon reproduksi | | |
| Disfungsi ereksi (laki-laki) | 3/7 (42,9) | 1/10 (10,0) |
| Gangguan menstruasi (wanita) | 6/11 (54,5) | 8/17 (47,1) |
| Galaktorea | 3/18 (16,7) | 4/27 (14,8) |
| Pembesaran akral/perubahan wajah | 3/18 (16,7) | 6/27 (22,2) |
| Ukuran Tumor, n(%) | | |
| Mikroadenoma | 0/18 (0) | 1/27 (3,7) |
| Makroadenoma | 18/18 (100,0) | 24/27 (88,9) |
| Rerata diameter terbesar tumor, mm | 35,0 | 31,4 |

jauh lebih tinggi dibandingkan penelitian di luar pada kelompok adenoma fungsional yaitu 3-7 tahun.^{15, 18} Hal tersebut sejalan dengan data tumor lain, seperti hepatoma di Indonesia. Data di Indonesia memperlihatkan hepatoma di Indonesia berukuran lebih besar bila dibandingkan dengan hepatoma di Negara maju seperti Jepang. Hal tersebut dikarenakan terlambatnya kasus hepatoma ditemukan.¹⁹

Pada penelitian ini didapatkan 24,4% subyek dengan ukuran tumor yang lebih besar dari 40 mm. Hal tersebut sejalan dengan temuan Shamim dkk di Pakistan yang memperlihatkan proporsi adenoma dengan ukuran > 40 mm sebesar 20,9%.¹³ Kedua temuan tersebut jauh lebih besar dari literatur di negara maju yang menyebutkan bahwa angka kejadiannya hanya 5%.²⁰ Proporsi adenoma dengan ukuran > 40 mm yang lebih tinggi dan juga temuan mayoritas subyek dengan makroadenoma terkait dengan keterlambatan penegakkan diagnosis.¹⁸

Penjelasan lain mengenai ukuran tumor yang berukuran lebih besar adalah karakteristik biologis tumor yang berbeda. Hal tersebut berdasarkan pada data perjalanan alamiah adenoma hipofisis yang tidak mendapatkan intervensi. Studi memperlihatkan bahwa sebagian besar (90%) mikroadenoma tidak akan membesar selama 4-6 tahun *follow up*.²¹ Studi lain yang mengikuti mikroadenoma jenis prolaktinoma, memperlihatkan dalam kurun waktu 8 tahun dari 139 pasien dengan mikroadenoma, hanya 7% tumor yang bertambah besar.²² Karavitaki dkk juga menyatakan dari *follow up* selama 48 bulan pada mikroadenoma non fungsional hanya 12,5% yang tumbuh bertambah ukurannya.²³ Terdapat beberapa faktor biologis yang telah diteliti dan berkaitan dengan tingkat mitosis, diferensiasi, angiogenesis dan tumorigenesis. Faktor-faktor yang terkait dengan pertumbuhan tumor yang lebih agresif adalah *Fibroblast growth factors* (FGFs), *fibroblast growth factor receptors* (FGFRs), maupun *tumor-derived FGFR-4 isoform* (ptd-FGFR4). Petanda proliferasi seperti Ki-67 juga ditemukan lebih tinggi pada makroadenoma

dibandingkan mikroadenoma. Ekspresi PTTG juga ditemukan lebih tinggi pada tumor yang agresif. Untuk mengetahui karakteristik biologis tumor tersebut diperlukan penelitian lebih lanjut di bidang biologi molekular tumor.²⁴

Subyek penelitian ini lebih dominan wanita dibandingkan pria (62,2% vs. 37,8%). Hal tersebut justru berkebalikan dengan temuan Shamim dkk yang memperlihatkan dominasi laki-laki (63,2% vs 36,2%).¹³ Salah satu penjelasan mengapa pasien wanita lebih banyak adalah pengaruh estrogen pada proses pembentukan tumor. Studi hewan coba mendemonstrasikan peningkatan ekspresi PTTG serta VEGF.²⁵ Pasien wanita juga dikaitkan dengan sifat tumor yang lebih agresif dibandingkan pasien laki-laki pada adenoma non fungsional.¹⁶ Hasil penelitian yang berbeda ditemukan pada kasus prolaktinoma, jenis kelamin laki-laki justru dikaitkan dengan tumor yang lebih tinggi tingkat proliferasinya. Perbedaan karakteristik biologis tumor antara jenis kelamin laki-laki dan wanita saat ini masih diperdebatkan.²²

Besarnya rerata diameter tumor pada penelitian ini sejalan dengan temuan keluhan utama yang sering ditemukan pada subyek penelitian. Keluhan gangguan penglihatan yang merupakan manifestasi akibat efek desak massa adenoma merupakan keluhan utama tersering. Hal tersebut menandakan bahwa sebagian besar diagnosis adenoma hipofisis ditegakkan saat tumor telah menimbulkan pendesakan kiasma.⁵ Penelitian ini juga memperlihatkan bahwa penegakkan diagnosis adenoma hipofisis melibatkan multidisiplin, meliputi spesialis mata, spesialis penyakit dalam, spesialis bedah saraf, spesialis saraf, serta spesialis kandungan dan kebidanan. Oleh karena itu tata laksana yang optimal memerlukan kerjasama yang baik dari berbagai multidisiplin yang terlibat dalam pengelolaan kasus.^{5, 26}

Penelitian ini juga memperlihatkan perbedaan karakteristik adenoma berdasarkan jenis kelamin dan jenis adenoma. Pada adenoma hipofisis fungsional rerata usia diagnosis adalah 39,2 tahun. Usia gejala pertama kali muncul

pada kelompok adenoma fungsional lebih muda dibandingkan non fungsional (32,9 vs. 40,6 tahun). Hal tersebut sejalan dengan berbagai kepustakaan yang menyebutkan bahwa usia diagnosis yang lebih muda pada adenoma hipofisis fungsional dibandingkan non fungsional.⁴ ¹⁵ Gejala dan tanda yang ditimbulkan oleh adenoma hipofisis fungsional, tidak hanya ditimbulkan oleh efek desak massa tumor, tetapi juga akibat sekresi hormon yang berlebihan seperti prolaktin atau GH.²⁷ Gejala dan tanda yang ditimbulkan akan muncul sejak dini, sebelum ukuran tumor membesar dan menimbulkan efek desak massa ke jaringan sekitar. Hal yang sebaliknya terjadi pada adenoma non fungsional.^{7,27,28}

Pada penelitian ini durasi waktu antara gejala pertama kali muncul dengan waktu diagnosis yang ditegakkan lebih lama pada adenoma fungsional dibandingkan non fungsional. Gejala pertama penting sekali dikenali, sehingga diagnosis dini dapat segera ditegakkan.¹⁵ Pada kelompok adenoma fungsional rerata saat usia gejala pertama kali muncul adalah 32,9 tahun, sementara usia diagnosis adalah sekitar 40,6 tahun. Lama sakit sekitar 8 tahun sebelum diagnosis dapat ditegakkan pada adenoma fungsional. Sementara itu pada kelompok adenoma non fungsional, lama sakit hanya 2 tahun. Rerata ukuran tumor yang lebih besar pada kelompok adenoma fungsional sejalan dengan lama sakit yang dialami pada kelompok tersebut. Drange dkk, di Amerika Serikat pada 371 pasien memperlihatkan bahwa pada lama sakit adenoma fungsional antara 3-7,2 tahun. Lama sakit tersebut terkait dengan rendahnya tingkat kewaspadaan pasien dan tenaga kesehatan dalam mengenali gejala dan tanda awal dari adenoma fungsional. Terdapat beberapa gejala dan tanda yang secara sederhana segera mengarahkan kecurigaan kita kepada adenoma hipofisis. Wanita dengan infertilitas atau galaktorea, maka sekitar 30% akan mengalami peningkatan prolaktin. Sementara itu sekitar 75% pasien dengan amenorea dan galaktorea akan mengalami peningkatan prolaktin.²¹ Faktor lain yang mempengaruhi keterlambatan diagnosis adalah manifestasi klinis yang ditimbulkan oleh adenoma hipofisis terjadi perlahan-lahan tanpa disadari oleh pasien. Pembesaran ukuran jari tangan, sepatu, atau wajah pada pasien akromegali terkadang tidak disadari oleh pasien.^{15,28,29}

Pada kelompok pasien adenoma hipofisis fungsional yang wanita, gejala yang pertama yang sering timbul selain gangguan penglihatan adalah gangguan hormon reproduksi. Gejala gangguan hormon reproduksi pada wanita yang muncul adalah oligomenorea, amenorea, atau infertilitas. Gejala tersebut akan disadari oleh pasien dan membawa mereka ke dokter. Hal sebaliknya pada kelompok pasien laki-laki, hanya sebagian kecil subyek yang mengeluhkan gangguan hormon reproduksi, seperti disfungsi ereksi atau penurunan libido sebagai keluhan pertama mereka. McDowell dkk melakukan studi pada 8.276 pasien adenoma hipofisis juga memperlihatkan temuan yang sama. Pasien laki-laki cenderung tidak menyadari keluhan penurunan libido yang terjadi. Pasien laki-laki akan datang dengan gejala desak massa

seperti gangguan penglihatan dan sakit kepala.¹⁷

Hipotiroidisme Sekunder

Proporsi hipotiroidisme sekunder pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian lain. Kepustakaan yang ada menyebutkan angka prevalensi hipotiroidisme sekunder sebagai komplikasi dari adenoma hipofisis non fungsional bervariasi antara 19,6-25,1%.⁷ Subyek penelitian yang mengalami hipotiroidisme sekunder memiliki manifestasi klinis yang lebih sering terkait dengan efek desak massa yaitu sakit kepala dan gangguan penglihatan. Pada subyek laki-laki keluhan disfungsi ereksi lebih sering pada kelompok dengan hipotiroidisme sekunder. Disfungsi ereksi dapat juga merupakan manifestasi klinis akibat hipotiroidisme sekunder. Diameter tumor juga lebih besar pada kelompok dengan hipotiroidisme sekunder. Pada penelitian ini tingginya proporsi hipotiroidisme sekunder terkait dengan ukuran tumor yang lebih besar, yang sejalan dengan tingginya keluhan akibat efek desak massa. Kepustakaan menyatakan bahwa terjadinya hipopituitari, termasuk hipotiroidisme sekunder terkait dengan ukuran adenoma.^{8,30} Penelitian ini memperlihatkan bahwa rerata diameter ukuran adenoma pada kelompok pasien dengan hipotiroidisme sekunder lebih besar. (35,0 mm vs. 31,8 mm). Pada umumnya gangguan aksis tiroid terjadi bersama-sama dengan defisiensi hormon hipofisis anterior lainnya.⁸ Gangguan pada aksis tiroid atau adrenal, biasanya menandakan adanya suatu panhipopituitari.⁶

Penelitian ini adalah pertama kali yang dilakukan di Indonesia yang meneliti subyek pasien adenoma hipofisis ditinjau dari karakteristik klinis, radiologis, maupun profil hormon. Penelitian ini memberikan data dasar mengenai karakteristik adenoma hipofisis di Indonesia. Data tersebut dapat digunakan sebagai dasar untuk dilakukan penelitian lanjutan baik penelitian epidemiologi maupun molekular. Selama ini laporan-laporan yang ada mengenai adenoma hipofisis baru sebatas laporan kasus atau seri kasus.

Terdapat beberapa kelemahan pada penelitian ini. Pertama adalah sifat penelitian yang retrospektif dan menggunakan rekam medik mengakibatkan subyek yang datanya lengkap untuk disertakan sebagai sampel penelitian ini terbatas. Jenis pemeriksaan hormonal yang tidak seragam, serta nilai laboratorium yang tidak standar juga menyebabkan kendala dalam pengolahan data.

Kesimpulan

Gangguan penglihatan merupakan keluhan utama yang paling sering pada pasien adenoma hipofisis di RSCM.

Keluhan sakit kepala, gangguan penglihatan, dan gangguan hormon reproduksi merupakan gejala dan tanda yang seringkali ditemukan pada pasien adenoma hipofisis di RSCM.

Gangguan penglihatan dan gangguan hormon reproduksi merupakan manifestasi klinis yang pertama kali

muncul pada subyek wanita.

Proporsi hipotiroidisme sekunder pada pasien adenoma hipofisis selama kurun waktu 2007-2012 adalah 40 %.

Saran

Perlu dilakukan penelitian deskriptif yang lebih representatif dengan *multicenter* untuk mendapatkan jumlah sampel yang mencukupi untuk mengetahui prevalensi hipotiroidisme sekunder pada pasien adenoma hipofisis.

Pemeriksaan T4 bebas dan TSH menjadi pemeriksaan rutin dalam evaluasi pasien adenoma hipofisis yang baru terdiagnosis.

Perlu disusun suatu kelompok kerja yang melibatkan multidisiplin di RSCM dalam pengelolaan kasus adenoma hipofisis sehingga pengelolaan pasien adenoma hipofisis dapat dilakukan lebih optimal.

Daftar Pustaka

1. Saeger W, Ludecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe H-J, Petersenn S. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *European Journal Endocrinology*. 2007;156(2):203-16.
2. Waspadji S, editor *Kelainan Hipofisis*. Jakarta Endocrine Meeting 2011; Jakarta: Divisi Endokrin Metabolik.
3. Yunir E, Martina D, Cahyanur R. *Registri Tumor Hipofisis*. Jakarta. 2010.
4. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, et al. The Prevalence of Pituitary Adenomas: a systematic review. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;101(3):613-9.
5. Inder WJ, Alford FP. Pituitary masses: the importance of a multidisciplinary approach. *Med Journal of Australia*. 2007;187(9):522-3.
6. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Hypothalamus and Pituitary Gland. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology*. New York: McGraw Hill; 2007. p. 101-56.
7. Greenman Y, Stern N. Non-functioning pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):625-38.
8. Yamada M, Mori M. Mechanism related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2008; 4(12):683-94.
9. Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism. *Pituitary*. 2008;11(12):181-6.
10. Klose M, Marina D, Hartoft-Nielsen ML, Klefter O, Gavin V, Hilsted L, et al. Central hypothyroidism and its replacement have a significant influence on cardiovascular risk factors in adult hypopituitary patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(9):3802-10.
11. Vance ML. Perioperative management of patients undergoing pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2003;32:355-65.
12. Snyder PJ. Endocrinologic Approach to the Evaluation of Sellar Masses. In: Swearingen B, Biller BMK, editors. *Diagnosis and Management of Pituitary Disorders*. Boston: Humana Press; 2008. p. 39-45.
13. Shamim MS, Bari ME, Khursheed F, Jooma R, Enam SA. Pituitary Adenomas: Presentations and Outcomes in a South Asian Country. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2008;35(2):198-203.
14. Ferrante E, Ferraroni M, Castrignano T, Menicatti L, Anagni M, Reimondo G, et al. Non-functioning pituitary adenoma database: a useful resource to improve the clinical management of pituitary tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155(6):823-9.
15. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85(1):168-74.
16. Schaller B. Gender-related differences in non-functioning pituitary adenomas. *Neuro endocrinology letters*. 2003;24(6):425-30.
17. McDowell BD, Wallace RB, Carnahan RM, Chrischilles EA, Lynch CF, Schlechte JA. Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. *Pituitary*. 2011;14(1):23-30.
18. Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A. Extensive Clinical Experience: Changing Patterns in Diagnosis and Therapy of Acromegaly over Two Decades. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(6):2035-41.
19. Wang BE, Ma WM, Sulaiman A, Noer S, Sumoharjo S, Sumarsidi D, et al. Demographic, clinical, and virological characteristics of hepatocellular carcinoma in Asia: survey of 414 patients from four countries. *Journal of medical virology*. 2002;67(3):394-400.
20. Krisht A. Giant invasive pituitary adenomas. In: Krisht A, Tindall G, editors. *Pituitary disorders comprehensive management* Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 287-94.
21. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and Prolactinomas. *Endocrinology and Metabolism Clininoc of North America*. 2008;37(1):67-99.
22. Colao A. The prolactinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:575-96.
23. Karavitaki N, Collison K, Halliday J, Byrne JV, Price P, Cudlip S, et al. What is the natural history of nonoperated nonfunctioning pituitary adenomas?. *Clinical endocrinology*. 2007;67(6):938-43.
24. Dworakowska D, Grossman AB. The pathophysiology of pituitary adenomas. *Best Practic and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;23(5):525-41.
25. Heaney AP, Fernando M, Melmed S. Functional role of estrogen in pituitary tumor pathogenesis. *The Journal of clinical investigation*. 2002;109(2):277-83.
26. Arafah BM, Nasrallah MP. The clinical management of pituitary adenomas requires interdisciplinary strategies including neurosurgeons, endocrinologists and radiation oncologists. *Endocr Relat Cancer*. 2001;8:287-305.
27. Blevins LS, Shore D, Weinstein J, Isaacs S. Clinical Presentation of pituitary tumors. In: Krisht AF, Tindall GT, editors. *Pituitary disorders: comprehensive management*. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 145-64.
28. Sam S, Molitch ME. The Pituitary Mass: Diagnosis and Management. *Reviews in Endocrine and Metaboli Disorder*. 2005;6(1):55-62.
29. Chanson P, Salenave S, Kamenicky P, Cazabat L, Young J. Pituitary tumours: acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):555-74.
30. Arafah BU. Reversible hypopituitarism in patients with large nonfunctioning pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1986;62(6):1173-9.

