

ADDISON'S DISEASE

Ayling Sanjaya
Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Abstrak

Penyakit Addison (*Addison's disease*) adalah kelainan yang disebabkan oleh ketidakmampuan korteks adrenal memproduksi hormon kortisol dan aldosteron. Keadaan tersebut dapat disebabkan oleh insufisiensi adrenal primer seperti autoimun, infeksi dan tumor adrenal atau insufisiensi adrenal sekunder karena tumor atau infeksi, kurangnya aliran darah ke kelenjar hipofisis, radiasi kelenjar hipofisis, atau pengangkatan bagian hipotalamus atau kelenjar hipofisis.

Penyakit Addison ini sangat jarang terutama pada anak-anak. Penyakit Addison dapat terjadi baik pada pria maupun wanita di semua usia. Frekuensi penyakit Addison pada populasi manusia diperkirakan 1 dari 100.000.

Diagnosis penyakit Addison dapat dibuat melalui gambaran klinis dan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan radiologis seperti CT Scan dan MRI dapat membantu menganalisa kelenjar adrenal dan kelenjar hipofise sehingga dapat diketahui penyebab insufisiensi kortisol yang terjadi pada penderita.

Terapi penyakit Addison yaitu penggantian atau substitusi hormon kortisol memperbaiki defisiensi glukokortikoid dan terapi standar pada keadaan krisis Addison. Diagnosis dini dan terapi yang tepat diperlukan untuk memberikan prognosis yang baik bagi pasien *Addison's disease*.

Kata kunci : *Addison's disease*

PENDAHULUAN

Penyakit Addison atau *Addison's disease* adalah suatu kelainan hormonal yang disebabkan oleh kurangnya produksi hormon kortisol oleh korteks kelenjar adrenal dan hormon aldosteron pada beberapa kasus¹. Keadaan tersebut mungkin disebabkan oleh gangguan di kelenjar itu sendiri (insufisiensi adrenal primer) atau gangguan sekresi ACTH oleh kelenjar hipofisis (insufisiensi adrenal sekunder)². Penyakit Addison ini disebut juga *chronic adrenal insufficiency* atau *hypocortisolism*³.

Penyakit Addison pertama kali

dipaparkan oleh Dr. Thomas Addison dari Inggris pada tahun 1855 dan ditandai dengan berat badan yang turun, kelemahan otot, kelelahan, kulit yang gelap/hiperpigmentasi kulit menjadi gelap di bagian yang tertutup pakaian maupun terbuka. Lipatan tangan, bagian dalam mulut, siku, puting, aksila dilaporkan mengalami hiperpigmentasi⁴.

Penyakit Addison ini sangat jarang terutama pada anak-anak. Penyakit Addison dapat terjadi baik pada pria maupun wanita di semua usia⁵⁻⁷. Frekuensi penyakit Addison pada populasi manusia diperkirakan 1 dari 100.000⁸.

Diagnosis penyakit Addison dapat dibuat melalui gambaran klinis dan keluhan penderita, pemeriksaan kadar hormon kortisol serta pemeriksaan radiologis seperti CT Scan dan MRI dapat membantu menganalisa kelenjar adrenal dan kelenjar hipofise sehingga dapat diketahui penyebab insufisiensi kortisol yang terjadi pada penderita.⁹⁻¹¹

Terapi penyakit Addison dengan penggantian atau substitusi hormon glukokortikoid sintetik. Apabila terdapat insufisiensi hormon aldosteron dapat diberikan preparat hormon mineralokortikoid sintetik⁶⁻¹⁰.

Krisis Addison sebagai komplikasi penyakit Addison yang terjadi apabila kadar kortisol turun secara mendadak dan dapat berakibat fatal sampai pada kematian apabila terlambat dalam penanganannya^{10,11}.

DEFINISI PENYAKIT ADDISON

Penyakit Addison adalah kelainan yang disebabkan oleh ketidakmampuan kelenjar adrenalis (korteks adrenalis) memproduksi hormon glukokortikoid (kortisol), pada beberapa kasus didapatkan ketidakmampuan memproduksi hormon mineralokortikoid (aldosteron) yang cukup bagi tubuh^{1,2,8}. Oleh karenanya penyakit Addison ini disebut juga dengan *chronic adrenal insufficiency* atau *hypocortisolism*³

Kortisol diproduksi oleh kelenjar adrenalis yang dikontrol oleh hipotalamus dan kelenjar hipofise di otak. Hipotalamus memberikan signal kepada kelenjar hipofise untuk memproduksi hormon adrenokortikotropin (ACTH) yang menstimulasi kelenjar adrenalis memproduksi

kortisol. Apabila kelenjar adrenalis tidak dapat memproduksi cukup kortisol maka keadaan ini disebut sebagai *primary adrenocortical insufficiency (hypocortisolism)* atau *Addison's disease*. Apabila hipotalamus atau kelenjar hipofise tidak mampu bekerja dengan baik dalam memproduksi cukup ACTH maka keadaan ini disebut sebagai *secondary adrenocortical insufficiency*¹².

EPIDEMIOLOGI PENYAKIT ADDISON

Penyakit Addison adalah penyakit yang jarang dan dapat terjadi pada pria maupun wanita. Onset penyakit ini dapat terjadi pada semua usia^{5,7,8}. Frekuensi penyakit Addison pada populasi manusia diperkirakan 1 dari 100.000⁸. Beberapa penelitian dan informasi mendapatkan 40-60 kasus dalam 1 juta populasi¹³, 5-6 kasus dalam 1 juta populasi pertahun di US¹⁴ dan dilaporkan sekitar 8 dalam satu juta populasi di UK. Faktor etnis disebutkan tidak signifikan dalam epidemiologi penyakit Addison¹⁵.

ETIOLOGI PENYAKIT ADDISON

Ketidakmampuan memproduksi hormon kortisol yang adekuat disebut juga insufisiensi adrenal terjadi karena berbagai hal. Keadaan tersebut disebabkan oleh gangguan di kelenjar itu sendiri (insufisiensi adrenal primer) atau gangguan sekresi hormon ACTH oleh kelenjar hipofisis (insufisiensi adrenal sekunder)^{15,16}.

Insufisiensi Adrenal Primer

Sebagian besar Penyakit Addison disebabkan oleh destruksi korteks adrenal yang disebabkan oleh sistem imun tubuh kita sendiri.

Kira-kira 70% kasus Penyakit Addison yang dilaporkan merupakan penyakit autoimun di mana insufisiensi adrenal terjadi ketika destruksi korteks adrenal mencapai 90%¹⁷. Keadaan ini menyebabkan kurangnya produksi hormon glukokortikoid dan mineralokortikoid. Kadang-kadang hanya kelenjar adrenal yang terkena, dikenal sebagai insufisiensi adrenal idiopatik, atau kelenjar lainnya ikut terkena yang dikenal dengan sindrom defisiensi poliendokrin¹⁸. Di negara berkembang, 20% kasus insufisiensi adrenal primer juga menderita tuberkulosis. Dr. Thomas Addison mengidentifikasi insufisiensi adrenal pertama kali dan menemukan 70-90% kasus tuberkulosis dari otopsi yang dilakukannya⁸. Penyebab insufisiensi adrenal primer lainnya adalah infeksi kronis, metastasis keganasan, dan pengangkatan kelenjar adrenal.

Insufisiensi Adrenal Sekunder

Bentuk penyakit Addison ini merupakan penanda kurangnya hormon ACTH, yang dapat disebabkan kurangnya produksi hormon kortisol kelenjar adrenal tapi produksi hormon aldosteron normal. Bentuk temporer dari insufisiensi adrenal sekunder dapat terjadi ketika seseorang mendapat asupan hormon glukokortikoid misalnya prednison dalam jangka waktu yang lama yang akan kembali normal bila pengobatan dihentikan^{8,17,19}. Penyebab lain insufisiensi adrenal sekunder adalah pengangkatan kelenjar adrenal atau tumor benigna kelenjar adrenal, adanya hormon ACTH yang diproduksi oleh sel tumor kelenjar hipofisis (sindroma Cushing)^{19,20}.

PATOFISIOLOGI PENYAKIT ADDISON

Insufisiensi adrenal dapat bermanifestasi sebagai defek pada sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal. Insufisiensi adrenal primer merupakan akibat dari destruksi korteks adrenal. Zone glomerulosa, lapisan terluar kelenjar adrenal menghasilkan aldosteron. Kortisol diproduksi di zona fasikulata dan zona retikularis, bagian tengah dan dalam kelenjar adrenal. Dehidroepiandrosteron diproduksi di zona retikularis^{8,14,21-3}.

Karena mineralokortikoid dan glukokortikoid menstimulasi reabsorpsi natrium dan ekskresi kalium, defisiensinya akan menyebabkan peningkatan ekskresi natrium dan penurunan ekskresi kalium, terutama pada urin, selain itu juga pada keringat, saliva, dan saluran gastrointestinal. Terjadi konsentrasi natrium yang rendah dan kalium yang tinggi dalam serum. Ketidakmampuan untuk mengkonsentrasikan urin disertai gangguan keseimbangan elektrolit menyebabkan dehidrasi berat, hipertonisitas plasma, asidosis, penurunan volume sirkulasi, hipotensi, akhirnya kolaps sirkulasi. Bila insufisiensi adrenal disebabkan produksi ACTH yang tidak adekuat, maka kadar elektrolit biasanya normal atau sedikit berkurang. Defisiensi glukokortikoid menimbulkan hipotensi dan menyebabkan sensitivitas insulin berat, gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Tanpa adanya kortisol, kekurangan karbohidrat dibentuk dari protein akibatnya terjadi hipoglikemia dan penurunan glikogen hati. Terjadi kelemahan karena gangguan fungsi neuromuskuler. Ketahanan terhadap infeksi,

trauma dan stress lainnya juga berkurang. Kelemahan otot jantung dan dehidrasi menurunkan output jantung, kemudian terjadi kegagalan sirkulasi. Penurunan kortisol darah menyebabkan peningkatan produksi ACTH hipofisis dan peningkatan β -lipotropin darah, yang memiliki aktivasi stimulasi melanosit bersama dengan ACTH, menyebabkan hiperpigmentasi kulit dan membran mukosa khas pada penyakit Addison^{7,9,14,19,23}.

Gambaran klinis ditemukan setelah 90% korteks adrenal mengalami kerusakan oleh peran autoimun, infeksi, neoplastik, traumatik, iatrogenik, vaskuler, dan metabolik. Dengan destruksi korteks adrenal, inhibisi umpan balik hipotalamus dan kelenjar hipofisis anterior terganggu sehingga kortikotropin disekresikan terus menerus. Kortikotropin dan *melanocyte-stimulating hormone* (MSH) merupakan komponen hormon progenitor yang sama. Ketika kortikotropin hilang dari prohormon, MSH dilepaskan menyebabkan hiperpigmentasi khas kecoklatan seperti perunggu. Hiperpigmentasi umumnya ditemukan pada insufisiensi adrenal primer yang berhubungan dengan peningkatan kadar kortikotropin dan MSH^{23,24}.

DIAGNOSIS PENYAKIT ADDISON

Seiring penurunan bertahap kadar kortisol akan timbul gejala di antaranya kelemahan secara umum dan mudah lelah, bagian kulit tertentu menjadi gelap di daerah kulit yang terpajan matahari yaitu ketiak, puting, lipatan tangan, bagian dalam mulut, parut baru, daerah tekanan seperti siku. Hal ini disebabkan oleh perubahan hormon yang mempengaruhi sel pigmen kulit. Gejala lain adalah tekanan darah rendah dan turun pada saat berdiri mengakibatkan pusing, tidak nafsu makan, penurunan berat badan, mual dan muntah sepanjang waktu, nyeri abdomen hilang timbul, diare atau konstipasi yang hilang timbul, kram dan nyeri otot, sangat ingin makan garam, makanan asin atau banyak minum, periode menstruasi yang tidak teratur^{8,9,17,25}.

Gejala awal tidak terlalu jelas di mana penderita mengalami kelelahan dan tidak enak badan, namun tidak dapat menjelaskan. Penyakit Addison dapat menyebabkan iritabilitas dan depresi pada penderita. Gejala ini dapat disebabkan oleh penyakit lain dan jarang dipikirkan karena penyakit Addison. Jadi seringkali gejala tidak diketahui sampai beberapa minggu atau bulan sejak gejala pertama muncul²⁵.



Gambar 1. Hiperpigmentasi pada penyakit Addison

Dikutip dari: Liotta EA. Addison Disease.

Diakses dari <http://www.emedicine.com>. Tanggal 22 Juli 2008⁷

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan darah untuk mengukur kadar sodium, potasium, kortisol, ACTH dan antibodi yang berhubungan dengan autoimun pada penyakit Addison. Tes stimulasi ACTH, CRH, tes hipoglikemia yang diinduksi insulin serta tes pencitraan CT Scan dan MRI sangat membantu dalam menegakkan diagnosis^{8,9,13,15-7}.

DIAGNOSIS BANDING PENYAKIT ADDISON

Penyakit Addison sering ditandai dengan hiperpigmentasi dapat menyerupai *acanthosis nigricans*, *malignancy*, *disorders of oral pigmentation* yang sering disebabkan oleh *oral melanoma* dan *iatrogenic oral pigmentation*, *lentigo melanoma maligna*^{4,7}.

TERAPI PENYAKIT ADDISON

Substitusi hormon yang tidak dapat dihasilkan kelenjar adrenal. Kortisol digantikan dengan prednison oral 1-2mg/kgBB/hari, deksametason 0,25-0,75 mg/kgBB/hari, hidrokortison injeksi dan oral dengan dosis 0,5-2 mg/kgBB/hari diberikan dalam dua atau tiga kali sehari^{2,10}. Pada keadaan stress, masa pertumbuhan, penyakit, atau pembedahan, dibutuhkan lebih banyak dosis glukokortikoid. Apabila terdapat defisiensi aldosteron, maka dapat digantikan dengan mineralokortikoid oral yang disebut fludrokortison asetat 0,1-0,2 mg/hari diberikan satu kali perharinya. Pasien yang mendapatkan terapi sulih aldosteron biasanya dianjurkan oleh dokter untuk meningkatkan asupan garamnya. Karena pasien dengan insufisiensi

adrenal sekunder biasanya mampu mempertahankan produksi aldosteron, maka mereka tidak membutuhkan terapi sulih aldosteron²⁶⁻⁸.

Pada keadaan krisis Addison, tekanan darah rendah, gula darah rendah, dan kadar potasium yang tinggi dapat mengakibatkan kematian. Terapi standar pada keadaan krisis Addison yaitu dengan pemberian injeksi intravena hidrokortison, saline (cairan garam), dan dekstrosa²⁹. Terapi ini biasanya memberikan perbaikan yang cepat. Jika pasien dapat menerima asupan cairan dan pengobatan secara oral, jumlah hidrokortison diturunkan sampai dosis perawatan dicapai. Jika terjadi defisiensi aldosteron, terapi perawatan juga meliputi fludrokortison asetat oral.

PROGNOSIS

Sementara penanganan penyakit Addison masih jauh dari sempurna, prognosis jangka panjangnya pada umumnya baik. Karena perbedaan fisiologis masing-masing individu, penderita penyakit Addison harus bekerjasama terus menerus dengan dokter untuk menyesuaikan dosis dan jadwal paling efektif. Setelah hal ini tercapai dan dibuat penyesuaian untuk keadaan tertentu seperti pada waktu perjalanan, stress, trauma atau penyakit lainnya maka gejala biasanya berkurang atau kadang menghilang selama mendapat perawatan yang tepat³⁰.

RINGKASAN

Penyakit Addison adalah suatu kelainan yang disebabkan oleh ketidakmampuan korteks adrenal memproduksi hormon

kortisol dan aldosteron. Keadaan tersebut dapat disebabkan oleh insufisiensi adrenal primer dan sekunder¹⁻⁴

Penyakit Addison ini sangat jarang terutama pada anak-anak. Penyakit Addison dapat terjadi baik pada pria maupun wanita di semua usia. Frekuensi penyakit Addison pada populasi manusia diperkirakan 1 dari 100.000⁸.

Diagnosis penyakit Addison dapat dibuat melalui gambaran klinis dan keluhan penderita di antaranya berat badan yang turun, kelemahan otot, kelelahan, kulit yang gelap, pemeriksaan laboratorium yang pertama-tama bertujuan untuk menentukan apakah terdapat insufisiensi kadar kortisol kemudian dapat dicari penyebab insufisiensi kortisol tersebut. Pemeriksaan radiologis seperti CT Scan dan MRI dapat membantu menganalisa kelenjar adrenal dan kelenjar hipofise sehingga dapat diketahui penyebab insufisiensi kortisol yang terjadi pada penderita^{9,26}.

Terapi penyakit Addison yaitu penggantian atau substitusi hormon kortisol memperbaiki defisiensi glukokortikoid. Defisiensi aldosteron dapat digantikan dengan mineralokortikoid. Prognosis penderita penyakit Addison pada umumnya baik selama mendapat kontrol dan perawatan yang teratur dan efektif³⁰.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sperling MA . Adrenal Insufficiency .Dalam : Thomas Moshang, editor. Pediatric Endocrinology, 2nd .Saunders Company ; Winsconsin, 2003: 385-412
2. Henwood MJ ,Katz LEL . Disorders of

Adrenal Gland . Dalam : Sperling, editor .Pediatric Endocrinology 1st ed. Elsevier Mosby ;Missouri , 2005 :193-207

3. Styne DM . Pediatric Endocrinology Core Handbook in Pediatric.1st ed. Lippincott Williams and Wilkins ;USA ,2004:196-217
4. Grossman AB . Addison Disease ; USA , 2007. Diakses dari <http://www.merck.com> . Tanggal 22 Juli 2008
5. Ten S, New M, Maclaren N . Clinical Review Addison'S Disease 2001. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 86 :2909-22
6. Miller WL. Primary Adrenocortical Insufficiency Section of the Adrenal Cortex. Dalam: Miller, penyunting. Endocrinology and Metabolism, 1st ed . McGraw-Hill; New York , 2001 :461-75
7. Liotta EA, 2007 .Addison Disease. Diakses dari <http://www.emedicine.com>. Tanggal 22 Juli 2008
8. Damro MR . Addison Disease. Dalam Griffith's 5 Minutes Clinical Consult.Lippincott Williams and Wilkins ;Philadelphia ,2006 :14
9. Medic Alert Foundation London .Addison's Disease . Diakses dari <http://www.addisonsdisease.org.uk>. Tanggal 22 Juli 2008
10. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical Review 62 : Laboratory Assessment of Adrenal Insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 2001 ;79 :923-31

11. Chrousos GP. Addison's Disease, 2004. Diakses dari <http://www.endocrine.niddk.nih.gov> . Tanggal 22 Juli 2008
12. Stewart PM . The Adrenal Cortex. Dalam: Larsen P ,ed Williams Textbook of Endocrinology 10th ed. Saunders, 2003 : 491-551
13. Rea C . Addison Disease. Diakses dari <http://www.healthwise.com> . Tanggal 22 Juli 2008
14. Children Hospital Boston . Underactive Adrenal Glands/Addison's Disease, 2006. Diakses dari <http://www.childrenhospital.org>. Tanggal 22 Juli 2008
15. Bongiovanni AM, Eberlein WR . Use of Adrenal Hormones in Treatment. Pediatrics 1957;19:958-61
16. Stulberg D, Clark N. Common Hyperpigmentation Disorders in Adults : part I. Diagnostic Approach. AAFP Journal 2003
17. Gotlin RW, Kappy Ms, Slover RH. Endocrine Disorders. Dalam: Hay WW, editor. Current Diagnosis and Treatment. 14th ed. Stamford 1999 : 841-3.
18. Patnaik MM, Despahde AK. Diagnosis Addison's Disease Secondary to Tuberculosis of the Adrenal Glands. Clin Med Res 2008 ;6 : 29
19. Bergthorsdottir R, Leonson Z, Oden A. Premature Mortality in Patients with Addison's Disease: A Population Based Study. J.Clin Endocrinol Metab 2006 ;91 :4849-53
20. Dickstein G. On the Term "Relative Adrenal Insufficiency". J.Clin Endocrinol Metab 2005;90:4973-4
21. Lecomwasam, HS. Acute Adrenal Insufficiency After Large Dose Glucocorticoids for Spinal Cord Injury. Anesth. An J 2004 ;99:1813-4
22. Granner DK . Cortex Adrenal Hormone . Dalam: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW , editor . Harper's Biochemistry 24th ed , 1999 ;Appleton and Lange , 1999 : 562-75
23. Hamhian AH, Oseni TS . Measurements of Serum Free Cortisol in Critically Ill Patients. NEJM 2004 ;350:1629-38
24. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal Insufficiency in the Critically Ill. Chest 2002 ;122:1784-96
25. Betterle C. Autoimmune Adrenal insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes. Endocr.Rev 2002 ;23:327-64
26. Lureti S, Vecchi L. Is the Prevalence of Addison's Disease Underestimated?. J. Clin Endocrinol. Metab 1999;84:1762-76
27. Mayenknecht J, Diedrich S . Comparison of Low and High Dose Corticotropin Stimulation Tests in Patients with Pituitary Disease. J.Clin Endocrinol. Metab 1998;83:1558-62
28. Baschetti R, Chester AC, Devit MS. Chronic Fatigue Syndrome. JAMA 1998 ;279:431-33
29. Lamberts SWJ, Bruining HA, de Jong FH . Corticosteroid Therapy in Severe

Illness. NEJM 1998; 337:1285-92

30. Bromberg JS, Fabrega AJ, Corwin C, Martin M, Pepper Gm, Oelkers W. Adrenal Insufficiency. NEJM 1997 ; 336:1105-7

Reviewer : **Dr. PWM. Olly Indrajani, dr., Sp. PD**