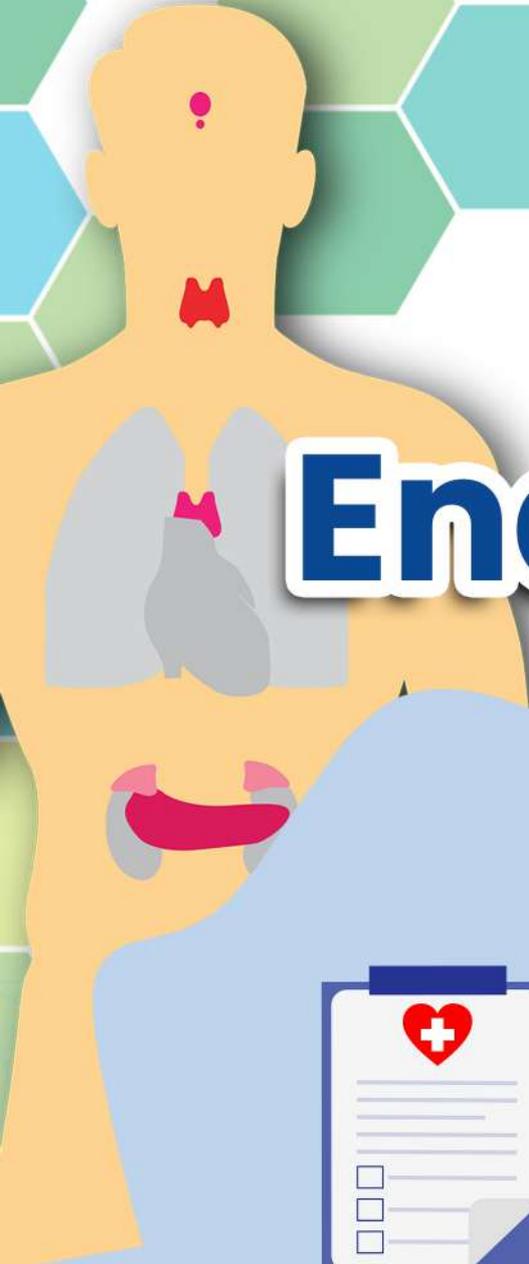




Penyakit Endokrin



Donny Richard Mataputun, Yulian Heiwer Matongka
Yanti Anggraini, Mila Sartika, Dirga, Ribka Sabarina Panjaitan
Mukhamad Rajin, Ratna Puspita, Upik Rahmi
Novrilia Atika Nabila, Reny Deswita
Rizky Hidayaturahmah, Achmad Shidiq

Penyakit Endokrin



UU 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Perlindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- a. penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- b. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- c. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- d. penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).

Penyakit Endokrin

Donny Richard Mataputun, Yulian Heiwer Matongka
Yanti Anggraini Mila Sartika, Dirga, Ribka Sabarina Panjaitan
Mukhamad Rajin, Ratna Puspita, Upik Rahmi
Novrilia Atika Nabila, Reny Deswita
Rizky Hidayaturahmah, Achmad Shidiq



Penerbit Yayasan Kita Menulis

Penyakit Endokrin

Copyright © Yayasan Kita Menulis, 2024

Penulis:

Donny Richard Mataputun, Yulian Heiwer Matongka
Yanti Anggraini, Mila Sartika, Dirga, Ribka Sabarina Panjaitan
Mukhamad Rajin, Ratna Puspita, Upik Rahmi
Novrilia Atika Nabila, Reny Deswita
Rizky Hidayaturahmah, Achmad Shidiq

Editor: Matias Julyus Fika Sirait

Desain Sampul: Devy Dian Pratama, S.Kom.

Penerbit

Yayasan Kita Menulis

Web: kitamenulis.id

e-mail: press@kitamenulis.id

WA: 0821-6453-7176

IKAPI: 044/SUT/2021

Donny Richard Mataputun., dkk.

Penyakit Endokrin

Yayasan Kita Menulis, 2024

xvi; 218 hlm; 16 x 23 cm

ISBN: 978-623-113-298-7

Cetakan 1, Mei 2024

I. Penyakit Endokrin

II. Yayasan Kita Menulis

Katalog Dalam Terbitan

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak maupun mengedarkan buku tanpa
izin tertulis dari penerbit maupun penulis

Kata Pengantar

Segala puja dan puji syukur kami panjatkan kepada Allah SWT atas karunia dan hidayah-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan buku "Penyakit Endokrin" dengan baik. Buku ini disusun atas kerjasama dan kolaborasi dosen dari berbagai institusi sebagai wujud dari Tri Dharma Perguruan Tinggi.

Tujuan penulisan buku ini untuk membantu mahasiswa maupun pembaca secara umum dalam memahami konsep Endokrin serta berbagai macam gangguan sistem endokrin. Kehadiran buku ini juga diharapkan dapat menjadi sumber referensi berdasarkan hasil studi pustaka yang mendalam.

Buku ini membahas :

Bab 1 Konsep Dasar dan Pentingnya Sistem Endokrin

Bab 2 Hipotalamus dan Hipofisis

Bab 3 Diabetes Mellitus

Bab 4 Komplikasi Akut dan Kronis Diabetes

Bab 5 Gangguan Tiroid: Hipotiroidisme

Bab 6 Kalsium dan Gangguan Metabolik Tulang

Bab 7 Hiperfungsi Adrenal

Bab 8 Obesitas dan Gangguan Metabolik

Bab 9 Sindrom Cushing dan Penyakit Addison

Bab 10 PCOS (Polycystic Ovarian Syndrome)

Bab 11 Osteoporosis: Hormon dan Kesehatan Tulang

Bab 12 Hiperparatiroidisme dan Pengaturan Kalsium

Bab 13 Pendekatan Laboratorium dan Pencitraan pada Endokrinologi

Ucapan terima kasih sebesar-besarnya kepada Yayasan Kita Menulis yang telah memfasilitasi para penulis dalam mengembangkan ilmu pengetahuan yang dimiliki. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan keberkahan untuk seluruh tim yang terlibat dalam penyusunan buku ini.

Penulis menyadari adanya keterbatasan dan kekurangan dalam menulis buku ini. Oleh karena itu, penulis menerima saran dan masukan dengan senang hati. Semoga buku ini memberikan banyak manfaat bagi penulis dan pembacanya.

Jakarta, April 2024

Penulis
Donny Richard Mataputun, dkk.

Daftar Isi

Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Tabel.....	xv

Bab 1 Konsep Dasar dan Pentingnya Sistem Endokrin

1.1 Konsep Endokrin.....	1
1.2 Macam-macam Kelenjar Endokrin.....	2
1.2.1 Kelenjar hipofisis.....	2
1.2.2 Kelenjar Tiroid (Kelenjar Gondok).....	4
1.2.3 Kelenjar Paratiroid (Kelenjar Anak Gondok)	5
1.2.4 Kelenjar Epifisis	5
1.2.5 Kelenjar Timus	6
1.2.6 Kelenjar Adrenal	6
1.2.7 Kelenjar Kelamin	6
1.2.8 Kelenjar Langerhans (Pankreas)	7
1.2.9 Kelenjar pencernaan (Kelenjar Usus atau Lambung).....	7
1.3 Pentingnya Sistem Endokrin	7

Bab 2 Hipotalamus dan Hipofisis

2.1 Hipotalamus	9
2.2 Hipofisis	10
2.2.1 Hipofisis Anterior	11
2.2.2 Hipofisis Posterior	12
3.3 Kelenjar Tiroid	13
3.4 Kelenjar Paratiroid	14
3.5 Kelenjar Adrenal.....	15
3.6 Pankreas	16
3.7 Gonad	17

Bab 3 Diabetes Mellitus

3.1 Pendahuluan.....	19
3.2 Konsep Dasar Penyakit Diabetes Mellitus	20
3.2.1 Definisi.....	20

3.2.2 Etiologi.....	20
3.2.3 Manifestasi Klinik.....	21
3.2.4 Patofisiologi	21
3.2.5 Komplikasi.....	23
3.2.6 Pemeriksaan Diagnostik	24
3.2.7 Penatalaksanaan Medis.....	24
3.2.8 Penatalaksanaan Keperawatan	25
3.3 Asuhan Keperawatan	26
3.3.1 Pengkajian.....	26
3.3.2 Diagnosa Keperawatan	27
3.3.3 Rencana Tindakan Keperawatan	27

Bab 4 Komplikasi Akut dan Kronis Diabetes

4.1 Pendahuluan.....	31
4.2 Komplikasi Akut Diabetes Melitus.....	32
4.2.1 Ketoasidosis diabetik (KAD).....	32
4.2.2 Status Hiperglikemi Hiperosmolar (SHH).....	40
4.2.3 Hipoglikemia.....	44
4.3 Komplikasi Kronis Diabetes Melitus.....	49
4.3.1 Mikroangiopati.....	49
4.3.2 Makroangiopati	67
4.3.3 Gangren Diabetika.....	71

Bab 5 Gangguan Tiroid: Hipotiroidisme

5.1 Pendahuluan.....	77
5.2 Etiologi	78
5.3 Epidemiologi.....	79
5.4 Patofisiologi	80
5.5 Pemeriksaan Riwayat dan Fisik	81
5.6 Evaluasi	83
5.7 Pengobatan pada Gangguan Neuropati perifer.....	84
5.8 Prognosis dan Komplikasi Penyakit.....	86

Bab 6 Kalsium dan Gangguan Metabolik Tulang

6.1 Pengantar tentang Kalsium dan Metabolik Tulang.....	89
6.2 Regulasi Kalsium Dalam Tubuh	92
6.3 Gangguan Kalsium: Hipokalsemia	93
6.4 Gangguan Kalsium: Hiperkalsemia	94
6.5 Osteoporosis.....	95

6.6 Gangguan Kalsium Lainnya	96
6.7 Aspek Nutrisi	97
6.8 Pengobatan dan Manajemen Gangguan Kalsium	98
6.9 Pengobatan Gangguan Metabolik Tulang	99

Bab 7 Hiperfungsi Adrenal

7.1 Fisiologi Kelenjar Adrenal	101
7.2 Hiperfungsi Kelenjar Adrenal	102
7.2.1 Sindroma Dan Penyakit Chusing	120
7.2.2 Pheochromocytoma	108

Bab 8 Obesitas dan Gangguan Metabolik

8.1 Diabetes Tipe 2	113
8.2 Sindrom Metabolik	116
8.3 Hipotiroidisme	119
8.4 Hiperkortisolisme	122

Bab 9 Sindrom Cushing dan Penyakit Addison

9.1 Insufisiensi Adrenokortikal Penyakit Addison	127
9.1.1 Pengertian	127
9.1.2 Patofisiologi	127
9.1.3 Etiologi	128
9.1.4 Tanda dan Gejala	128
9.1.5 Komplikasi	128
9.1.6 Tes Diagnostik	129
9.1.7 Terapi Intervensi	129
9.1.8 Proses Keperawatan Pasien Penyakit Addison	129
9.2 Penyakit/Sindrom Cushing	131
9.2.1 Patofisiologi	131
9.2.2 Etiologi	131
9.2.3 Tanda dan Gejala	132
9.2.4 Tes Diagnostik	132
9.2.5 Intervensi Terapi	132
9.2.6 Proses Keperawatan Pasien Penyakit Cushing	133
9.2.7 Evaluasi	135

Bab 10 PCOS (Polycystic Ovarian Syndrome)

10.1 Pendahuluan PCOS	137
10.2 Epidemiologi PCOS.....	138
10.3 Etiologi PCOS	139
10.4 Patofisiologi PCOS	139
10.5 Gejala Klinis PCOS.....	142
10.6 Assesment/Diagnosis PCOS	143
10.6.1 PCOS pada Remaja.....	143
10.6.2 Anovulasi Kronis.....	143
10.6.3 Hiperandrogenisme	144
10.6.4 Morfologi Ovarium Polikistik.....	144
10.6.5 Penilaian Tambahan.....	145
10.7 Treatment dan Manajemen PCOS	147
10.7.1 Pendekatan Non Farmakologi	147
10.7.2 Pendekatan Farmakologi	148

Bab 11 Osteoporosis: Hormon dan Kesehatan Tulang

11.1 Definisi	153
11.2 Etiologi	153
11.3 Patofisiologi	154
11.4 Manifestasi Klinis	155
11.5 Klasifikasi	156
11.6 Pemeriksaan Penunjang	156
11.7 Penatalaksanaan	157
11.7.1 Terapi Farmakologi	157
11.7.2 Terapi Non Farmakologi.....	159
11.8 Pencegahan	160

Bab 12 Hiperparatiroidisme dan Pengaturan Kalsium

12.1 Pendahuluan.....	163
12.2 Kelenjar Paratiroid.....	165
12.3 Hiperparatiroid.....	166
12.3.1 Hiperparatiroid Primer.....	167
12.3.2 Hiperparatiroid Sekunder	169
12.3.3 Hiperparatiroid Tersier (Idiopatik).....	169
12.4 Hiperparatiroid Primer dengan Normokalsemia.....	170

Bab 13 Pendekatan Laboratorium dan Pencitraan pada Endokrinologi	
13.1 Pendahuluan.....	177
13.2 Prinsip Dasar Tes Hormonal dan Pencitraan.....	178
13.2.1 Imunoasai	179
13.2.2 Spektrometri Massa.....	180
13.2.3 Kromatografi.....	182
13.2.4 Pengukuran Hormon Bebas	184
13.2.5 Ultrasonografi (USG).....	185
13.2.6 Computed Tomography (CT) scan	185
13.2.7 Magnetic Resonance Imaging (MRI).....	186
13.2.8 Positron Emission Tomography (PET) scan	186
13.3 Studi Kasus	188
13.3.1 Penyakit Tiroid: Studi Kasus Hipertiroidisme.....	188
13.3.2 Disfungsi Adrenal: Studi Kasus Sindrom Cushing.....	188
13.3.3 Gangguan Metabolik Tulang: Studi Kasus Osteoporosis.....	189
13.4 Inovasi Terbaru dalam Endokrinologi dan Dampaknya pada Praktik Klinis.....	189
13.4.1 Teknologi Pencitraan Terkini: Hibrida PET/MRI.....	190
13.4.2 Tes Panel Genetik.....	190
13.4.3 Artificial Intelligence (AI) dan Big Data	191
Daftar Pustaka	193
Biodata Penulis	211

Daftar Gambar

Gambar 1.1:	Sistem endokrin pada tubuh.....	2
Gambar 1.2:	Hipotalamus	3
Gambar 2.1:	Letak Kelenjar Endokrin utama.....	11
Gambar 4.1:	Pertahanan Fisiologis dan Perilaku Terhadap Hipoglikemia pada Manusia. (ACH, asetilkolin; NE, norepinefrin; PNS, sistem saraf parasimpatis; SNS, sistem saraf simpatik).....	46
Gambar 4.2:	Pathways Angiopati Makrovaskular	69
Gambar 4.3:	Angiopati makrovaskular diabetik dan komplikasinya	70
Gambar 5.1:	Poros hipotalamus-hipofisis-tiroid.....	81
Gambar 5.2:	Gejala Hipotiroid	82
Gambar 7.1:	Manifestasi Klinis pada Sindroma Chusing	105
Gambar 10.1:	Patofisiologi PCOS.....	141
Gambar 10.2:	Gen yang berperan dalam PCOS.....	142
Gambar 12.1:	Kelenjar endokrin dan hormon yang diproduksi.....	164
Gambar 12.2:	Kelenjar Paratiroid.....	165
Gambar 12.3:	Patofisiologi Hiperparatiroid.....	170
Gambar 13.1:	Perbandingan competitive dengan immunometric assay	179
Gambar 13.2:	Cara kerja spektrometri massa	180
Gambar 13.3:	Cara kerja HPLC yang dikombinasikan dengan Spektrometri Massa	183
Gambar 13.4:	Pengukuran Hormon Bebas dengan a. Metode Dialisis, b. Metode Non dialisis analog hormon berlabel, c. Metode Non dialisis antibody berlabel.....	185

Daftar Tabel

Tabel 3.1: Tabel tujuan kriteria hasil dan intervensi Gangguan defisit nutrisi	27
Tabel 3.2: Tujuan Kriteria Hasil dan Intervensi Hipervolemia	28
Tabel 3.3: Tabel tujuan kriteria hasil dan intervensi Gangguan citra tubuh.	29
Tabel 3.4: Tabel tujuan kriteria hasil dan intervensi Risiko terhadap cedera	30
Tabel 4.1: Klasifikasi Hipoglikemia pada Diabetes	44
Tabel 7.1: Penyebab Sindroma Chusing	104
Tabel 7.2: Frekuensi Tanda dan Gejala Sindroma Chusing	106
Tabel 12.1: Gambaran penderita hiperparatiroidisme primer yang simtomatik dan asimtomatik	167
Tabel 12.2: Kategori Kadar Vitamin D	173
Tabel 13.1: Perbandingan Metode Pemeriksaan Laboratorium dan Pencitraan dalam Endokrinologi	186

Bab 1

Konsep Dasar dan Pentingnya Sistem Endokrin

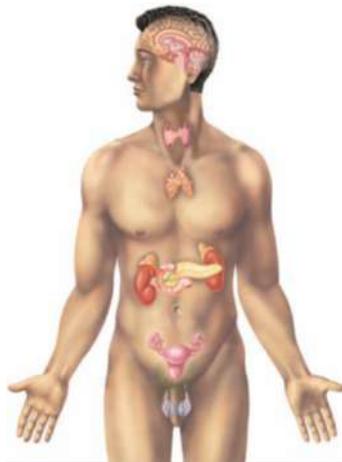
1.1 Konsep Endokrin

Endokrinologi adalah departemen biologi dan pengobatan yang mengelola mesin endokrin, penyakitnya, dan sekresi tepatnya yang disebut sebagai hormon. Endokrinologi terdiri dari dua kata yaitu endokrin dan logos. Logos berarti ilmu, sedangkan Endokrin berasal dari kata “endo” yang berarti “dalam” atau “ke dalam” dan “krinein” yang berarti “sekresi”, Kelenjar endokrin dengan demikian memiliki arti sebagai kelenjar yang memiliki kegiatan sekresi sebuah substansi yang berguna secara interna (ke dalam) tubuh. Mendasarkan asal bahasa, maka endokrinologi memiliki arti sebagai ilmu yang mempelajari ruang lingkup kelenjar endokrin dalam tubuh, produk dan pengaruhnya dalam hubungannya dengan integrasi dan koordinasi fungsi alat tubuh (Elsa Yuniarti, 2023)

Sistem endokrin merupakan salah satu sistem regulator utama dalam tubuh, yang terdiri dari kelenjar endokrin tanpa ductus yang berada diseluruh tubuh. Kelenjar endokrin melaksanakan fungsinya dengan mengeluarkan hormon ke dalam darah dan terdapat banyak interaksi fungsional di antara berbagai kelenjar endokrin. kelenjar endokrin yang berperan menghasilkan hormon

insulin adalah pankreas. Pankreas merupakan suatu organ yang berperan dalam sistem endokrin dan berfungsi mengatur metabolisme bahan bakar. Sel endokrin pada pankreas dikenal sebagai pulau Langerhans, meliputi sel β yang menghasilkan insulin (Sherwood, 2016)

Sistem endokrin meliputi suatu sistem dalam tubuh manusia yang terdiri dari sejumlah kelenjar penghasil zat yang dinamakan hormon. Kelenjar ini dinamakan 'endokrin' karena tidak mempunyai saluran keluar untuk zat yang dihasilkannya. Hormon yang dihasilkannya itu dalam jumlah sedikit pada saat dibutuhkan dan dialirkan ke organ sasaran melalui pembuluh darah bercampur dengan darah. Kelenjar yang produknya disalurkan melalui pembuluh khusus (seperti kelenjar ludah) dinamakan kelenjar eksokrin (Abul K Abbas. Maitra, 2005)



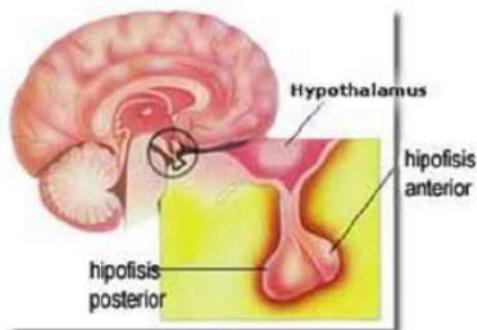
Gambar 1.1: Sistem endokrin pada tubuh

1.2 Macam-macam Kelenjar Endokrin

1.2.1 Kelenjar hipofisis

Merupakan kelenjar endokrin terbesar yang terletak pada lekukan tulang selatursika di bagian tengah tulang baji. Pituitari dapat mengontrol kelenjar endokrin lainnya sehingga sering disebut *master of glands* (raja dari semua

kelenjar). Kelenjar hipofise berukuran tidak lebih besar dari kacang tanah terletak terlindung di dasar tengkorak. Kelenjar ini terbagi atas 2 bagian, bagian depan dan bagian belakang. Bagian belakang merupakan kelanjutan dari hipotalamus (bagian dari otak). Kelenjar ini menghasilkan hormon pertumbuhan (growth hormone), hormon perangsang tiroid (TSH), perangsang gonad (FSH), dan lain-lain. Hormon pertumbuhan banyak dihasilkan selama masa pertumbuhan, tetapi menurun setelah manusia mencapai usia dewasa. Jika hormon itu dihasilkan dalam jumlah berlebih selama masa pertumbuhan, akan didapatkan anak menjadi sangat tinggi. Kelenjar hipofisis terdiri dari tiga lobus, yaitu lobus anterior (depan), lobus intermediet (tengah), dan lobus posterior (belakang). Bagian anterior menghasilkan hormon pertumbuhan, prolaktin, tirotropin, kortikotropin, endorfin, dan hormon seks. Sedangkan pada bagian posterior menghasilkan hormon antidiuretik (ADH) dan oksitosin. Sekresi hormon dari kelenjar pituitari ini dipengaruhi oleh faktor emosi dan perubahan iklim. (Sofwan, 2022)



Gambar 1.2: Hipotalamus (Sofwan, 2022)

Kelenjar hipofisis terbagi menjadi kelenjar hipofisis lobus anterior, kelenjar hipofisis lobus intermediet, dan kelenjar hipofisis lobus posterior

1. Kelenjar hipofisis lobus anterior

Menghasilkan bermacam-macam hormon pengatur dan beberapa hormon yang lain yaitu:

a. Hormon adrenokortikotropik (ACTH)

Berfungsi mengontrol sekresi beberapa hormon oleh korteks adrenal.

- b. Hormon tiroid (TSH)
Berfungsi mengontrol sekresi hormon oleh kelenjar tiroid
 - c. Hormon somatotrof (STH)
Berfungsi menstimulasi pertumbuhan sel tubuh dan anabolisme protein.
 - d. Follicle Stimulating Hormon (FSH)
Pada wanita, berfungsi merangsang perkembangan folikel pada ovarium dan sekresi estrogen. Sedangkan pada pria, berfungsi menstimulasi testis untuk menghasilkan sperma
 - e. Luteinizing Hormon (LH)
Pada wanita, bersama dengan estrogen berfungsi menstimulasi ovulasi dan pembentukan progesteron oleh korpus luteum pada ovarium. Sedangkan pada pria, berfungsi menstimulasi sel-sel interstisial pada testis untuk berkembang dan menghasilkan testosteron.
 - f. Hormon prolaktin (LTH)
Berfungsi untuk memelihara sekresi susu oleh kelenjar susu.
2. Kelenjar hipofisi lobus intermediet
Menghasilkan *Melanocyte Stimulating Hormon* (MSH) yang berfungsi mengatur perubahan warna kulit.
- a. Kelenjar Hipofisis Posterior
Menghasilkan beberapa hormon yaitu sebagai berikut:
 - b. Hormon Antidiuretik (ADH)
Disebut juga vasopressin, berfungsi menurunkan volume urine dan meningkatkan tekanan darah.
 - c. Hormon Oksitoksin
Berfungsi menstimulasi kontraksi sel otot polos pada rahim wanita hamil sebelum melahirkan dan menstimulasi kontraksi sel-sel kontraktil kelenjar susu agar mengeluarkan air susu.

1.2.2 Kelenjar Tiroid (Kelenjar Gondok)

Kelenjar tiroid terletak di leher bagian depan di sebelah bawah jakun, Kelenjar ini berfungsi untuk mengatur kecepatan tubuh membakar energi, membuat

protein dan mengatur kesensitifan tubuh terhadap hormon lainnya. Kelenjar tiroid dapat distimulasi dan menjadi lebih besar oleh epoprostenol. Fungsi tiroid diatur oleh hormon perangsang tiroid (TSH) hipofisis, dibawah kendali hormon pelepas tiotropin (TRH) hipotalamus melalui sistem umpan balik hipofisis-hipotalamus. Faktor utama yang memengaruhi laju sekresi TRH dan TSH adalah kadar hormon tiroid yang bersirkulasi dan laju metabolik tubuh. Produksi hormon yang berlebihan dapat menyebabkan gejala jantung berdebar, yang bila berlarut-larut akan melemahkan jantung, banyak keringat dan berat badan turun, serta mata menonjol seperti ikan koki. Pembesaran tiroid yang aktif disebut hot nodule dan yang tidak aktif disebut cold nodule.

Kelenjar ini menghasilkan hormon-hormon sebagai berikut:

1. Tiroksin dan Triiodotironin
Berfungsi mengatur metabolisme, pertumbuhan, perkembangan, dan kegiatan sistem saraf.
2. Kalitonin
Berfungsi menurunkan kalsium dalam darah dengan cara mempercepat absorpsi kalsium oleh tulang.

1.2.3 Kelenjar Paratiroid (Kelenjar Anak Gondok)

Terletak di sebelah atas kelenjar tiroid. Kelenjar yang dihasilkan adalah parathormon yang berfungsi mengatur kadar kalsium dalam darah. Kekurangan parathormon akan menyebabkan kretinisme (kekerdilan), mixodema, yaitu kegemukan (obesitas) yang luar biasa serta kecerdasan menurun. Sedangkan kelebihan parathormon menyebabkan basedow, yaitu meningkatnya metabolisme, meningkatnya denyut jantung, gugup, emosional, mulut terganga, dan mata lebar (eksoftalmus), serta menyebabkan batu ginjal. Ada 2 jenis sel dalam kelear paratiroid, ada sel utama yang mensekresi hormon paratiroid (PTH) yang berfungsi sebagai pengendali keseimbangan kalsium dan fosfat dalam tubuh melalui peningkatan kadar kalsium darah dan penurunan kadar fosfat darah dan sel oksifilik yang merupakan tahap perkembangan sel chief (Sofwan, 2022)

1.2.4 Kelenjar Epifisis

Kelenjar ini terdapat di otak bagian atas dan belum diketahui dengan pasti hormon yang dihasilkan maupun fungsinya.

1.2.5 Kelenjar Timus

Kelenjar ini berfungsi menimbun hormon somatotrof dan setelah dewasa tidak berfungsi lagi.

1.2.6 Kelenjar Adrenal

Kelenjar ini terdiri dari dua bagian:

1. Bagian korteks adrenal, menghasilkan beberapa macam hormon:
 - a. Mineralokortikoid, berfungsi mengontrol metabolisme ion anorganik.
 - b. Glukokortikoid, berfungsi mengontrol metabolisme glukosa
 - c. Adrogen, bersama hormon reproduksi (gonad) untuk menentukan sifat kelamin sekunder pria.
2. Bagian medulla adrenal, menghasilkan hormon adrenalin dan nonadrenalin yang mempunyai fungsi:
 - a. Memacu aktivitas jantung dan menyempitkan pembuluh darah kulit dan kelenjar mukosa.
 - b. Mengendurkan otot polos batang tenggorok sehingga melapangkan pernapasan.
 - c. Mengubah glikogen menjadi glukosa dalam hati.
 - d. Bersama insulin mengatur kadar gula darah

1.2.7 Kelenjar Kelamin

Kelenjar kelamin dibedakan menjadi kelenjar kelamin pria dan kelenjar kelamin wanita.

1. Kelenjar kelamin pria (testis) menghasilkan hormon testosteorone yang berpengaruh terhadap pertumbuhan sekunder pada pria dan berfungsi mempertahankan proses spermatogenesis.
2. Kelenjar kelamin wanita (ovarium) menghasilkan hormon estrogen dan progesterone yang berpengaruh terhadap pertumbuhan kelamin sekunder wanita.

1.2.8 Kelenjar Langerhans (Pankreas)

Kelenjar langerhans menghasilkan dua macam hormon:

1. Hormon insulin, berfungsi mengubah glukosa menjadi glikogen di dalam hati dan otot sehingga mengurangi kadar gula dalam darah. Kekurangan hormon insulin menyebabkan diabetes mellitus (kencing manis).
2. Hormon glukagon, berfungsi mengubah glikogen menjadi glukosa.

1.2.9 Kelenjar Pencernaan (Kelenjar Usus atau Lambung)

1. Kelenjar usus menghasilkan hormon sekretin yang berfungsi merangsang sekresi getah pankreas dan hormon kolesistokinin yang merangsang sekresi getah empedu.
2. Kelenjar lambung menghasilkan hormon gastrin yang merangsang sekresi getah lambung

1.3 Pentingnya Sistem Endokrin

Salah satu aspek penting dari sistem endokrin adalah regulasi hormon. Regulasi hormonal merupakan hormon-hormon seperti insulin, glukagon, dan hormon tiroid mengatur metabolisme tubuh. Misalnya, insulin diproduksi oleh pankreas dan bertanggung jawab atas pengaturan kadar gula darah. Gangguan dalam produksi insulin dapat menyebabkan kondisi diabetes, yang dapat mengganggu metabolisme karbohidrat dan menyebabkan masalah kesehatan serius. Selain itu, hormon tiroid seperti tiroksin memengaruhi tingkat metabolisme tubuh secara keseluruhan, memainkan peran penting dalam pengaturan berat badan dan energi (Elsa Yuniarti, 2023).

Selain itu, sistem endokrin juga sangat berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan tubuh. Hormon pertumbuhan, yang dihasilkan oleh kelenjar pituitari, adalah faktor kunci dalam mengatur tinggi badan dan perkembangan tulang pada masa pertumbuhan. Selain itu, hormon seks seperti estrogen dan testosteron berperan dalam pengaturan perkembangan organ reproduksi dan perkembangan seksual pada masa pubertas. Gangguan dalam produksi

hormon-hormon ini dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan dan perkembangan yang serius pada anak-anak dan remaja.

Pada aspek reproduksi, sistem endokrin juga sangat penting. Hormon-hormon seks seperti estrogen, progesteron, dan testosteron mengatur siklus menstruasi pada wanita, serta produksi sperma pada pria. Keseimbangan hormon yang tepat sangat penting untuk fungsi reproduksi yang normal, dan gangguan dalam sistem endokrin dapat menyebabkan masalah kesuburan atau gangguan menstruasi pada wanita.

Tidak hanya itu, sistem endokrin juga berperan dalam respons tubuh terhadap stres dan perubahan lingkungan. Kelenjar adrenal, misalnya, menghasilkan hormon kortisol dalam respons terhadap situasi stres. Hormon ini meningkatkan tekanan darah, meningkatkan energi, dan meningkatkan respons imun tubuh. Meskipun respons stres adalah mekanisme penting untuk kelangsungan hidup, paparan kronis terhadap stres dapat mengganggu keseimbangan hormonal dan menyebabkan masalah kesehatan yang serius.

Selanjutnya, sistem endokrin juga bekerja dalam menjaga keseimbangan internal tubuh. Hormon-hormon seperti aldosteron dan antidiuretik mengatur keseimbangan elektrolit dan cairan dalam tubuh, serta tekanan darah. Gangguan dalam produksi hormon-hormon ini dapat menyebabkan masalah seperti hipertensi atau gangguan elektrolit yang serius.

Selain itu, sistem endokrin bekerja sama dengan sistem saraf dalam mengkoordinasikan berbagai proses tubuh. Misalnya, sistem endokrin berperan dalam mengatur respons tubuh terhadap rangsangan eksternal, seperti perubahan suhu atau paparan zat-zat kimia berbahaya. Hormon-hormon stres seperti kortisol membantu tubuh untuk menyesuaikan diri dengan situasi-situasi yang menantang.

Keseluruhan, sistem endokrin adalah komponen yang sangat penting dalam menjaga kesehatan dan keseimbangan tubuh manusia. Gangguan dalam sistem endokrin dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan yang serius, seperti diabetes, gangguan tiroid, atau masalah reproduksi. Oleh karena itu, menjaga kesehatan sistem endokrin melalui pola makan yang sehat, gaya hidup aktif, dan perawatan medis yang tepat sangatlah penting. Dengan memahami peran dan fungsi sistem endokrin, kita dapat mengambil langkah-langkah yang tepat untuk menjaga kesehatan tubuh dan kesejahteraan kita secara keseluruhan.

Bab 2

Hipotalamus dan Hipofisis

2.1 Hipotalamus

Hipotalamus terletak di anterior dan inferior terhadap thalamus. Kompleks hipotalamus-hipofisis dapat dianggap sebagai “pusat komando” sistem endokrin. Kompleks ini mengeluarkan beberapa hormon yang secara langsung menghasilkan respons pada jaringan target, serta hormon yang mengatur sintesis dan sekresi hormon kelenjar lain. Selain itu, kompleks hipotalamus-hipofisis mengkoordinasikan pesan-pesan sistem endokrin dan saraf. Dalam banyak kasus, stimulus yang diterima oleh sistem saraf harus melewati kompleks hipotalamus-hipofisis untuk diterjemahkan menjadi hormon yang dapat memulai respons (Black and Hawks, 2014). Hampir semua sekresi kelenjar hipofisis diatur baik oleh hormone maupun sinyal saraf yang berasal dari hipotalamus. Bila kelenjar hipofisis ini diangkat dari letak normalnya dibawah hipotalamus dan ditransplantasikan ke beberapa bagian tubuh lain, kecepatan sekresi berbagai hormonnya (kecuali Prolaktin) akan sangat menurun (Hall, 2002).

Sekresi kelenjar hipofisis posterior diatur oleh sinyal saraf yang berasal dari hipotalamus dan berakhir di hipofisis posterior. Sebaliknya, sekresi kelenjar hipofisis anterior diatur oleh hormon yang disebut hormon (atau faktor) pelepas hipotalamus dan hormon (faktor) penghambat hipotalamus yang disekresi dalam hipotalamus dan selanjutnya dialirkan ke hipofisis anterior

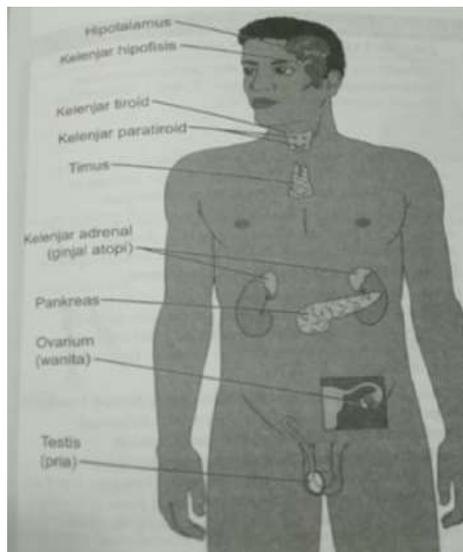
melalui pembuluh darah kecil yang disebut pembuluh darah porta hipotalamus-hipofisis. Di dalam kelenjar hipofisis anterior, hormone pelepas dan hormone penghambat ini bekerja terhadap sel kelenjar dan mengatur sekresi kelenjar tersebut (Hall, 2002).

Hipotalamus menerima sinyal dari banyak sumber dalam sistem saraf. Sehingga bila seseorang mendapatkan rangsangan nyeri, maka sebagian sinyal nyeri tersebut akan dijalarkan ke hipotalamus. Demikian juga jika seseorang menderita depresi atau kegembiraan yang sangat kuat, sebagian sinyal itu akan di jalarkan ke hipotalamus. Rangsangan penghidu yang merupakan bau yang menyenangkan atau yang tidak menyenangkan akan menjalarkan komponen sinyal yang kuat secara langsung dan melewati nukleus amigdala ke hipotalamus. Bahkan konsentrasi bahan makanan, elektrolit, air dan berbagai hormon yang ada di dalam darah dapat merangsang atau menghambat berbagai bagian hipotalamus. Jadi, hipotalamus merupakan pusat pengumpul informasi mengenai kesehatan bagian dalam tubuh dan sebagian besar informasi ini digunakan untuk mengatur sekresi sebagian besar hormon hipofisis yang sangat penting (Hall, 2002).

2.2 Hipofisis

Kelenjar hipofisis (pituitari) disebut juga master of gland atau kelenjar pengendali karena menghasilkan bermacam-macam hormon yang mengatur kegiatan kelenjar lainnya. Kelenjar ini berbentuk bulat dan berukuran kecil, dengan diameter 1,3 cm. Hipofisis dibagi menjadi hipofisis bagian anterior, bagian tengah (pars intermedia) dan bagian posterior (Sofwan, H and Aryenti, 2022).

Kelenjar hipofisis (pituitari) terletak di dalam tengkorak dibawah hipotalamus otak. Kelenjar hipofisis terbagi dua yaitu hipofisis anterior (adenohipofisis) dan hipofisis posterior (atau neurohipofisis). Hipofisis anterior merupakan jaringan glandular, sedangkan hipofisis posterior adalah pelebaran dari hipotalamus (LeMone, Burke and Bauldoff, 2016).



Gambar 2.1: Letak Kelenjar Endokrin utama (LeMone, Burke and Bauldoff, 2016)

2.2.1 Hipofisis Anterior

Hipofisis anterior memiliki beberapa beberapa jenis sel endokrin dan mengeluarkan setidaknya enam hormon utama (LeMone, Burke and Bauldoff, 2016):

1. Sel somatotropik mengeluarkan hormon pertumbuhan (Growth Hormone, GH) juga disebut somatotropin. GH menstimulasi pertumbuhan tubuh dengan memberi sinyal pada sel untuk meningkatkan produksi protein dengan menstimulasi lempeng epifiseal tulang panjang. Growth Hormone meningkatkan pertumbuhan seluruh tubuh dengan cara memengaruhi pembentukan protein, pembelahan sel dan diferensiasi sel (Guyton, 2012).
2. Sel laktotropik mengeluarkan prolaktin (PRL). Prolaktin menstimulasi produksi ASI.
3. Sel tiotropik mengeluarkan hormon perangsang tiroid (Thyroid Stimulating Hormone, TSH). TSH menstimulasi sintesis dan pelepasan hormon tiroid dari kelenjar tiroid.

4. Sel kortikotropik mengeluarkan hormon adrenokortikotropik (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH). ACTH menstimulasi pelepasan hormon, khususnya glukokortikoid dari korteks adrenal.
5. Sel gonadotropik mengeluarkan hormon gonadotropin, hormon perangsang folikel (Follicle Stimulating Hormone, FSH) dan hormon luteal (Luteal Hormone, LH). Hormon-hormon ini menstimulasi ovarium dan testis (gonad)

Sekitar 30 sampai 40 persen sel kelenjar hipofisis anterior merupakan sel jenis somatotropik yang menyekresi growth hormone, dan sekitar 20 persen merupakan jenis kortikotropik yang menyekresi ACTH. Sel jenis lain masing-masing hanya 3 sampai 5 persen dari seluruh sel kelenjar ini, namun sel-sel ini menyekresi hormone yang sangat kuat untuk mengatur fungsi tiroid, fungsi seksual, dan sekresi air susu dari payudara (Guyton, 2012). Sel jenis somatotropik sangat kuat dipulas dengan pulasan asam dan oleh karena itu disebut asidofilik. Jadi, tumor kelenjar hipofisis yang menyekresi banyak sekali growth hormone manusia disebut sebagai tumor asidofilik (Guyton, 2012).

2.2.2 Hipofisis Posterior

Hormon hipofisis posterior disintesis oleh badan sel di dalam hipotalamus. Badan sel yang menyekresi hormone hipofisis posterior tidak terletak di dalam kelenjar hipofisis posterior itu sendiri tetapi dalam neuron besar yang disebut neuron magnoselular, yang terletak di nukleus supraoptik dan paraventrikular hipotalamus. Hormone tersebut kemudian diangkut di dalam aksoplasma serabut saraf neuron yang berjalan dari hipotalamus ke kelenjar hipofisis posterior (Guyton, 2012).

Hipofisis posterior terbuat dari jaringan saraf. Di mana fungsi utamanya yaitu menyimpan dan melepaskan hormon antidiuretik (Antidiuretic Hormone, ADH) dan oksitosin, yang diproduksi di hipotalamus (LeMone, Burke and Bauldoff, 2016).

1. ADH, juga disebut vasopressin, menurunkan produksi urine dengan menyebabkan tubulus ginjal mereabsorpsi air dari urine dan mengembalikannya ke sirkulasi darah (LeMone, Burke and Bauldoff, 2016). Ketika ADH di sekresi, air ditahan diruang vaskular. Ketika

volume darah rendah, ADH di sekresikan untuk menahan cairan. Perubahan kadar ADH (meningkat atau menurun) dapat terjadi sebagai respons terhadap stressor fisik maupun kimiawi. Peningkatan sekresi ADH menyebabkan ginjal mereabsorpsi lebih banyak air, menghasilkan urine yang sangat pekat dan meningkatkan air bebas di dalam ruang vaskular. Penurunan sekresi ADH menyebabkan lebih banyak air yang di sekresikan oleh ginjal, menghasilkan urine yang sangat encer dan hemokonsentrasi. Masalah stressor dan hipofisis dapat menyebabkan perubahan dalam sintesis di hipotalamus dan pelepasan ADH oleh hipofisis. Ketika air di eksresikan (ADH tidak mencukupi), natrium serum menjadi pekat dan gejala hypernatremia terjadi (Hurst, 2016).

2. Oksitosin memicu kontraksi otot polos pada organ reproduksi. Pada wanita, oksitosin menstimulus miometrium uterus untuk berkontraksi selama persalinan. Selain itu juga memicu pengeluaran ASI (LeMone, Burke and Bauldoff, 2016). Tidak ada penyakit atau gangguan yang terkait dengan oksitosin endogenus (dibuat oleh tubuh). Akan tetapi, oksitosin dapat diberikan sebagai obat dalam bentuk eksogen yang disebut Pitocin. Pitocin sering digunakan untuk menginduksi persalinan dan dihubungkan dengan efek samping serius seperti rupture uteri akibat overkontraksi (Hurst, 2016).

3.3 Kelenjar Tiroid

Terletak di anterior bagian atas trakea dan tepat di bawah laring. Kelenjar berbentuk kupu-kupu ini memiliki dua lobus yang terhubung oleh sebuah struktur yang disebut istmus. Jaringan glandular terdiri atas folikel-folikel yang berisi bahan koloid seperti jeli yang disebut tiroglobulin, suatu kompleks glikoprotein-iodium. Sel-sel di dalam folikel mengeluarkan hormon tiroid (Thyroid Hormone, TH), nama umum untuk dua hormon serupa: tiroksin (T4) dan Triiodotironin (T3). Peran utama hormon tiroid pada orang dewasa adalah meningkatkan metabolisme. Sekresi TH dimulai dengan pelepasan oleh kelenjar hipofisis dan bergantung pada pasokan iodium dalam jumlah cukup.

Kelenjar tiroid juga mengeluarkan kalsitonin, sebuah hormon yang mengurangi kadar kalsium yang berlebihan dalam darah dengan memperlambat aktivitas pelepasan kalsium dari sel-sel tulang, berfungsi sebagai penanda terjadinya sepsis dan dipercaya sebagai perantara respons inflamasi (LeMone, Burke and Bauldoff, 2016).

Tiroid memproduksi tiga hormon (Hurst, 2016):

1. T3 (triiodotironin), meningkatkan laju metabolik dan pertumbuhan sel serta jaringan dan secara tidak langsung meningkatkan kadar glukosa darah
2. T4 (tiroksin), meningkatkan laju metabolik sel dan jaringan, prekursor T3, dan secara tidak langsung meningkatkan kadar glukosa darah.
3. Kalsitonin: menurunkan kemampuan usus untuk menyerap kalsium, menurunkan aktivitas osteoklas ditulang, mengurangi pelepasan kalsium, menurunkan reabsorpsi kalsium dari tubulus ginjal, menyebabkan ekskresi.

3.4 Kelenjar Paratiroid

Kelenjar paratiroid (biasanya berjumlah empat atau enam) tertanam pada permukaan posterior lobus kelenjar tiroid. Kelenjar ini mengeluarkan hormon paratiroid atau parathormon. Kadar kalsium plasma yang turun meningkatkan sekresi PTH. PTH juga mengendalikan metabolisme fosfat. Caranya dengan meningkatkan ekskresi fosfat ginjal dalam urine, dengan menurunkan ekskresi kalsium dan dengan meningkatkan reabsorpsi tulang yang menyebabkan pelepasan kalsium dari tulang. Kadar normal vitamin D dibutuhkan oleh PTH untuk menghasilkan efek-efek ini di tulang dan ginjal (LeMone, Burke and Bauldoff, 2016).

3.5 Kelenjar Adrenal

Dua kelenjar adrenal adalah organ berbentuk piramida yang terletak dibagian atas ginjal. Setiap kelenjar terdiri atas dua bagian, medula di bagian dalam dan korteks di bagian luar. Medula adrenal memproduksi dua hormon (juga disebut katekolamin), epinefrin (adrenalin) dan norepinefrin (noradrenalin). Zat pembentuk hormon-hormon ini sama, juga dilepaskan oleh sistem saraf simpatis sehingga tidak esensial bagi tubuh. Epinefrin meningkatkan kadar glukosa darah dan menstimulasi pelepasan ACTH dari hipofisis. ACTH menstimulasi korteks adrenal melepaskan glukokortikoid. Epinefrin juga meningkatkan laju dan kekuatan kontraksi jantung, menyebabkan konstiksi pembuluh darah pada kulit, membran mukosa dan ginjal serta mendilatasi pembuluh darah pada otot rangka, arteri koroner dan arteri pulmonalis. Norepinefrin meningkatkan frekuensi denyut jantung, meningkatkan kekuatan kontraksi jantung, dan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah ke seluruh tubuh (LeMone, Burke and Bauldoff, 2016).

Hormon yang di produksi oleh korteks adrenal sering kali disebut steroid. Steroid yang paling banyak pertama adalah aldosteron, yang merupakan mineralokortikoid utama, dan kedua adalah kortisol yang merupakan glukokortikoid utama. Steroid diproduksi secara alami di dalam tubuh, tetapi steroid sintesis juga diberikan sebagai obat-obatan (misalnya kortison, prednison, solu-medrol, solu-cortef, hidrokortison) (Hurst, 2016).

Korteks adrenal mengeluarkan beberapa hormon, semuanya kortikosteroid. Kortikosteroid diklasifikasikan menjadi dua kelompok: mineralokortikoid dan glukokortikoid. Hormon-hormon ini esensial bagi tubuh. Pelepasan mineralokortikoid dikendalikan terutama oleh renin (suatu enzim). Ketika di deteksi ada penurunan tekanan darah atau natrium maka sel-sel ginjal khusus melepaskan renin yang bekerja pada angiotensin, yang dihasilkan oleh hati. Angiotensin di modifikasi oleh renin dan enzim lainnya menjadi angiotensin, yang menstimulasi pelepasan aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron mempercepat tubulus distal ginjal untuk melepaskan air dan natrium dalam jumlah besar kembali kedalam sirkulasi darah guna meningkatkan volume dan tekanan sirkulasi darah (LeMone, Burke and Bauldoff, 2016).

Glukokortikoid terdiri atas kortisol dan kortison. Hormon-hormon ini memengaruhi metabolisme karbohidrat dengan mengatur pemakaian glukosa di jaringan tubuh, memobilisasi asam lemak dari jaringan lemak, dan

mengubah sumber energi dari glukosa menjadi asam lemak untuk sel-sel otot. Glukokortikoid dilepaskan pada saat stres. Kelebihan glukokortikoid dalam tubuh menekan respons inflamatori dan menghambat efektivitas sistem imun (LeMone, Burke and Bauldoff, 2016).

3.6 Pankreas

Pankreas terletak dibelakang lambung di antar limpa dan duodenum, keduanya adalah kelenjar endokrin (menghasilkan hormon) dan kelenjar eksokrin (menghasilkan enzim pencernaan). Sel-sel endokrin pankreas menghasilkan hormon-hormon yang mengatur metabolisme karbohidrat. Sel-sel endokrin pankreas berkelompok dalam struktur yang disebut islet pankreas atau islet langerhans yang tersebar diseluruh bagian pankreas.

Islet pankreas setidaknya memiliki empat jenis sel yang berbeda (LeMone, Burke and Bauldoff, 2016):

1. Sel alfa menghasilkan glukagon, yang mengurangi oksidasi glukosa dan meningkatkan kenaikan kadar glukosa darah dengan memberi isyarat pada hati untuk melepaskan glukosa dari cadangan glikogen.
2. Sel beta menghasilkan insulin, yang memudahkan ambilan dan pemakaian glukosa oleh sel-sel otot, hati dan lemak serta mencegah pemecahan glikogen hati dan otot yang berlebihan. Dengan cara ini, insulin menurunkan kadar glukosa darah. Insulin juga memudahkan pembentukan lipid, menghambat pemecahan dan pemindahan cadangan lemak dan membantu asam amino bergerak masuk ke dalam sel untuk meningkatkan sintesis protein. Secara umum, kinerja glukagon dan insulin saling berlawanan, yang membantu mempertahankan kadar glukosa darah tetap stabil.
3. Sel delta mengeluarkan somatostatin, yang menghambat sekresi glukagon dan insulin oleh sel alfa dan beta
4. Sel F mengeluarkan polipeptida pankreas, yang di percaya menghambat aktivitas eksokrin pankreas.

Protein juga dapat digunakan untuk menghasilkan energi, tetapi hanya setelah mengambil asam amino dari simpanan otot. Kelebihan asam amino (tidak diperlukan untuk membangun atau memperbaiki sesuatu) diubah dari simpanan dan digunakan sebagai bahan untuk bahan bakar (bukan bahan bakar yang sebenarnya). Hati menggunakan bahan-bahan yang disimpan untuk membuat gula yang baru (glukoneogenesis), karena otak tidak dapat menggunakan zat lain untuk mendapatkan energi kecuali gula (Hurst, 2016).

3.7 Gonad

Gonad adalah testes pada pria dan ovarium pada wanita. Organ-organ ini adalah sumber utama hormon seks steroid dalam tubuh. Hormon-hormon gonad penting dalam mengatur pertumbuhan tubuh dan meningkatkan awitan pubertas (LeMone, Burke and Bauldoff, 2016). Hormon seks dibagi menjadi tiga kategori: androgen testosteron, estrogen dan progesteron. Sebagian besar testosteron pada pria dihasilkan selama pubertas. Oleh sebab itu, pada saat pubertas kita dapat melihat karakteristik seksual sekunder mulai terbentuk (Hurst, 2016).

Bab 3

Diabetes Mellitus

3.1 Pendahuluan

Menurut Black dan Hawks (2014), Di Amerika Serikat, penyakit diabetes mellitus merupakan penyakit yang memiliki angka kejadian 21 juta pasien di mana 15 juta pasien terdiagnosa dan 6 juta pasien tidak terdiagnosa diabetes mellitus. Penyakit Diabetes Mellitus termasuk urutan ke 6 yang menimbulkan kematian terbanyak. Sementara dilihat dari segi ekonomis, penyakit diabetes mellitus menghabiskan biaya perawatan 132 triliun dolar USA dengan harga medis langsung 92 triliun dolar dan biaya tak langsung 40 triliun (contoh tidak bekerja lagi, tidak mampu berjalan dan kematian dini). Penyakit diabetes mellitus membuat warga cemas dan menjadi beban gangguan kesehatan pada masyarakat yang bisa dilakukan pencegahan dengan pendeteksian pada awal mula, memberikan pelayanan yang semakin meningkat dan penyuluhan kesehatan tentang pengobatan penyakit diabetes mellitus ke pasien tanpa bergantung ke orang lain. Pada bab ini mengupas terkait konsep dasar dan asuhan keperawatan diabetes mellitus.

3.2 Konsep Dasar Penyakit Diabetes Mellitus

3.2.1 Definisi

Menurut Wijaya dan Putri (2013), diabetes mellitus adalah penyakit metabolik yang mempunyai manifestasi klinis kadar gula darah yang meningkat (hiperglikemia) serta bisa mengakibatkan ke pembuluh darah besar dan kecil serta persyarafan. Diabetes Mellitus yaitu penyakit kronis yang berkaitan dengan manifestasi klinis tubuh tidak mampu melaksanakan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak sehingga terjadilah peningkatan gula darah dalam darah (Black dan Hawks, 2014).

3.2.2 Etiologi

Menurut Wijaya dan Putri (2013) dan Hurst Marlene (2016), penyebab penyakit diabetes mellitus ada 4 jenis yaitu:

IDDM/Insulin Dependent Diabetes Mellitus (Tipe 1)

1. Keturunan
Sel beta cenderung meningkat serta berkembangnya antibody autoimun terhadap kehancuran sel-sel beta.
2. Adanya virus yang menginfeksi masuk ke tubuh
Infeksi virus coxsakie pada pasien yang rentan secara herediter serta toksin
3. Immunology
Berespon autoimun yang tidak normal di mana imun menyerang jaringan sehat yang dianggap musuhnya.

NIDDM/Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (Tipe 2)

1. Kegemukan
Kegemukan membuat jumlah reseptor insulin berkurang dari sel target disemua badan. Hal ini membuat insulin kurang berfungsi untuk membuat peningkatan efek metabolik.

2. Umur: diatas 65 tahun
3. Riwayat keluarga dan Kelompok etnik
4. Responsivitas sel beta pankreas yang menurun kepada glukosa.
5. Tidak efektifnya reseptor insulin dalam sel.
6. Terganggunya proses glukosa di hati

Diabetes Mellitus Malnutrisi dan Tipe Lain

1. Diabetes mellitus malnutrisi adalah Kondisi kurangnya protein kronis yang mengakibatkan pankreas tidak berfungsi.
2. Diabetes mellitus tipe lain terdiri dari:
 - a. Penyakit Pankreas: contoh pankreatitis dan kanker pankreas.
 - b. Penyakit hormonal: akromegali yang memberikan pengaruh pengeluaran sel-sel beta menjadi hiperaktif dan rusak.
 - c. Obat-obatan: aloxan, streptozin membuat sitotoksin ke sel-sel beta dan derivat thiazide yang membuat penghasilan insulin berkurang.

3.2.3 Manifestasi Klinik

Berdasarkan Wijaya & Putri (2013) dan Lemone, Burke dan Bauldoff (2012), tanda gejala penyakit diabetes mellitus antara lain:

1. Diabetes Mellitus 1 adalah: sering buang air kecil tapi sedikit (poliuria), sering haus sehingga banyak minum (polidipsi), sering lapar dan banyak makan (polifagia), penurunan berat badan, ada keton dalam urin, lemas, letih, sering merasakan pusing, penglihatan buram dan adanya glukosa di dalam urine (glukosuria).
2. Diabetes Mellitus 2 yaitu sering merasakan gatal di kulit sehingga ada rasa keinginan menggaruk pada area gatal dan terjadi infeksi pada kulit, Pada vagina timbul infeksi, poliuria, polidipsi, polifagi, turun berat badan, lemas, letih, pusing dan pandangan buram.

3.2.4 Patofisiologi

Menurut Lemone, Burke dan Bauldoff (2012), Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit yang berkaitan dengan metabolisme yang di tandai gejala yaitu

hiperglikemik karena rusaknya penghasilan insulin atau rusaknya cara kerjanya insulin.

Tipe 1

Diabetes Tipe 1 terjadi sering ketika masa anak-anak, remaja, berbagai usia khususnya lansia. Tanda gejala penyakit ini adalah hiperglikemia (peningkatan kadar glukosa), lemak dan protein tubuh yang terpecah dan terjadi ketosis (badan keton yang tertumpuk yang dihasilkan selama oksidasi asam lemak). Diabetes tipe 1 rusak karena rusaknya sel beta islet Langerhans dipankreas. Ketika sel beta mengalami kerusakan, insulin tidak bisa memproduksi lagi. Diabetes tipe 1 dikelompokkan sebagai penyakit autoimun dan idiopatik. Penyakit ini dimulai dengan insulinitis (suatu proses inflamatorik kronik yang terjadi sebagai respons terhadap rusaknya autoimun sel islet). Keadaan ini sedikit demi sedikit bisa membuat produksi insulin rusak dengan tanda gejala hiperglikemia dan 80%-90% kerjanya sel beta rusak. Kondisi ini terjadi saat waktu praklinis selama bertahun-tahun. Sel alfa dan sel beta berfungsi dengan tidak normal sehingga insulin mengalami kekurangan yang mengakibatkan terjadinya hiperglikemia.

Tipe 2

Diabetes tipe 2 bisa terjadi pada semua umur khususnya paruh baya dan lansia. Fungsi insulin rusak karena resistensi insulin pada jaringan perifer. Hati menghasilkan glukosa lebih dari normal, karbohidrat dan makanan tidak di metabolisme dengan baik dan akhirnya pankreas menghasilkan insulin yang kurang dari kebutuhan tubuh. Apapun kondisi yang bisa membuat produksi insulin cukup dan bisa mencegah pemecahan lemak yang mengakibatkan ketosis sehingga keadaan ini disebut Diabetes mellitus tipe 2 atau diabetes non ketosis. Jumlah insulin tidak cukup membuat kadar glukosa darah turun melalui ambilan glukosa oleh sel lemak dan otot.

Pada pasien yang gemuk, yang terjadi adalah kemampuan insulin menurun dalam mengabsorpsi dan metabolisme glukosa oleh hati, otot rangka dan jaringan adiposa. Hiperglikemia bertambah sedikit demi sedikit selama bertahun-tahun atau perkiraan separuh baya baru bisa didiagnosa diabetes tipe 2.

3.2.5 Komplikasi

Menurut Wijaya & Putri (2013) dan Tarwoto (2012), komplikasi penyakit diabetes mellitus terdiri komplikasi akut dan kronik.

Komplikasi Akut

Komplikasi akut penyakit diabetes mellitus terdiri dari:

1. Koma hyperglukemia karena kadar glukosa sangat meningkat dan pada pasien tipe 2.
2. Metabolik yaitu ketoacidosis diabetik dan hyperglukemik hiperosmolar non ketotik (HHNK). Ketoacidosis atau keracunan zat keton adalah hasil metabolisme lemak dan protein pada pasien diabetes tipe 2.
3. Koma hypoglikemik karena terapi insulin yang berlebih atau tidak dikontrol.

Komplikasi Kronis

Komplikasi kronis penyakit diabetes mellitus adalah

1. Mikrovaskular (Mikroangiopati) yaitu rusaknya syaraf perifer pada organ yang memiliki pembuluh darah kecil. Contohnya: retinopati diabetika (rusaknya saraf retina yang bisa berakibat kebutaan), neuropati diabetika (rusaknya saraf perifer yang berakibat baal atau gangguan sensoris pada organ) dan nefropati diabetika (rusaknya nefron yang berakibat gagal ginjal).
2. Makrovaskular (makroangiopati) yang terdiri dari
 - a. Gangguan jantung dan pembuluh darah contoh miokard infark dan arteriskelosis.
 - b. Penyakit vaskular perifer (vaskular perifer disease).
 - c. Gangguan pembuluh darah otak atau stroke
3. Gangren diabetika yang disebabkan oleh neuropati atau luka lama sembuh
4. Tidak berfungsinya erektile diabetika

3.2.6 Pemeriksaan Diagnostik

Berdasarkan Wijaya dan Putri (2013) dan Digiulio dan Jackson (2014), pemeriksaan diagnostik penyakit diabetes mellitus terdiri dari:

1. Random Blood Sugar tidak lebih dari 200 mg/dl.

2. Fasting Blood Sugar tidak lebih dari 140 mg/dl.
3. Dua jam puasa setelah makan (2 PP/Post Prandial) tidak lebih dari 200 mg/dl
4. Aseton Plasma dengan hasil positif
5. Asam lemak bebas yang meningkat lipid dan kolesterol
6. Osmolaritas serum tidak lebih dari 330 osm/l
7. Urinalysis ditemukan adanya protein, keton dan glukosa dalam air kencing (glukosuria).
8. Oral Glukosa Tolerance Test (OGTT) dengan hasil glukosa plasma 200 mg/dl dua jam sesudah 75 gram glukosa oral.
9. Glycosylated hemoglobin A1C 6.0 persen atau lebih tinggi

3.2.7 Penatalaksanaan Medis

Berdasarkan Wijaya dan Putri (2013), penatalaksanaan medis penyakit diabetes mellitus terdiri dari:

1. Sulfonilurea: obat ini bekerja dengan cara melakukan stimulasi pelepasan insulin, membuat pintu pengeluaran insulin turun dan melakukan pengeluaran insulin bertambah.
2. Biguanid: membuat konsentrasi gula di dalam darah turun tetapi belum hingga dibawah normal.
3. Inhibitor a glukosid: berfungsi melakukan penghambatan enzim a glukosidase bekerja di dalam sistem pencernaan dan membuat glukosa terserap sedikit dan terjadi hiperglikemia turun setelah prandial.
4. Insulin sensiting agent: Thoazahdine diones membuat insulin bersensitivitas meningkat dan mengatasi gangguan resistensi insulin tanpa mengakibatkan hipoglykemia.
5. Insulin: berfungsi untuk masalah dengan:
 - a. Diabetes mellitus dengan penurunan berat badan dengan cepat.
 - b. Ketoasidosis asidosis laktat dengan koma hiperosmolar.
 - c. Diabetes Mellitus dengan stres berat, infeksi sistemik dan operasi berat.

- d. Diabetes Mellitus pada saat hamil (Gastasional) dengan pola makan berlebihan.
- e. Diabetes Mellitus yang tidak bisa diatasi dengan obat hipoglikemik dengan dosis tinggi. Insulin diawali dengan dosis rendah, naik sedikit demi sedikit berdasarkan hasil periksa gula darah.

3.2.8 Penatalaksanaan Keperawatan

Berdasarkan Brunner & Suddarth (2014) dan Wijaya & Putri (2013), penatalaksanaan keperawatan penyakit diabetes mellitus terdiri dari:

1. Diet: organisasi diabetes di USA menganjurkan 50-60% kalori yang terdiri dari karbohidrat 60-70%, Protein 12-20% dan Lemak 20-30%.
2. Olahraga: dengan memberikan tambahan laju metabolisme istirahat dengan bisa membuat berat badan turun dan tubuh terasa segar serta menurunkan kejadian trauma pada kaki. Bila pasien melakukan latihan, dianjurkan memakai alas kaki dan memeriksa kaki setiap hari sesudah melakukan latihan.
3. Memantau gula darah dengan sendirinya.
4. Mengajarkan pendidikan kesehatan diabetes mellitus.
5. Untuk Pasien tipe 2, terapi utama adalah menurunkan berat badan
6. Untuk pasien diabetes mellitus diperlukan edukasi agar pasien bisa mengingat terus untuk melakukan terapi diabetes yang bermacam-macam. Edukasi berupa pencegahan komplikasi hipoglemik berat atau hiperglikemik berat, patofisiologi sederhana, terapi obat, penanganan komplikasi dan informasi lain seperti di mana membeli dan menyimpan insulin dan cara menghubungi dokter.

3.3 Asuhan Keperawatan

3.3.1 Pengkajian

Berdasarkan Smeltzer dan Bare (2015), pengkajian pasien diabetes mellitus difokuskan ke manifestasi klinis hiperglikemia dan faktor fisik, emosi dan sosial yang berhubungan dengan kekuatan pasien dalam melaksanakan aktivitas perawatan mandiri diabetes. Pasien diminta untuk menyebutkan gejala yang dirasakan pasien yaitu poliuria, polidipsi, polifagi, kulit kering, penglihatan kabur, berat badan yang menurun, gatal pada vagina dan ulkus yang tidak sembuh. Pada pasien Tipe 1, glukosa darah dan kadar keton di urin diperiksa.

Pada pasien Diabetes Tipe 1, dikaji tanda-gejala ketoasidosis diabetik yang terdiri dari pernafasan Kussmaul, hipertensi ortostatik dan letargi. Pasien ditanya apakah merasakan mual, muntah dan sakit di perut. Hasil laboratorium dikaji tanda asidosis metabolik misalnya nilai pH yang menurun, kadar bikarbonat dan pendeteksian tanda gangguan keseimbangan elektrolit.

Pada pasien Diabetes Tipe 2, dipantau apakah ada tanda sindrom HHNK yang terdiri dari hipotensi, gangguan sensori dan turgor kulit menurun. Hasil laboratorium dikaji apakah ada tanda hiperosmolar dan elektrolit yang tidak seimbang.

Pasien juga dikaji dalam gangguan yang bisa menghalangi aktivitas, sosial dan emosi seperti:

1. Gangguan penglihatan: pasien diminta membaca angka atau tulisan pada spuit insulin, koran atau buku.
2. Gangguan koordinasi motorik: pasien dikaji ketika makan atau mengerjakan tugas lain.
3. Gangguan neurologis: apakah pasien merasakan afasia atau tidak mampu melakukan sesuatu sesuai dengan perintah.
4. Kemampuan membaca menurun karena adanya gangguan penglihatan
5. Keterbatasan dana, tidak ada support dari keluarga dan jadwal harian yang khusus dalam waktu makan, jumlah makanan, jadwal kerja dan olahraga.

- Emosional pasien dipantau dengan tim medis mengkaji sikap atau perilaku yang terdiri dari sikap menarik diri, cemas, bahasa tubuh menghindari kontak mata dan kekhawatiran atau ketakutan pasien terhadap penyakit diabetes mellitus.

3.3.2 Diagnosa Keperawatan

Berdasarkan Digiulio dan Jackson (2014), Tarwoto (2012) dan Tim Pokja SDKI DPP PPNI (2017) diagnosa keperawatan pasien diabetes mellitus adalah:

- Defisit nutrisi berhubungan dengan ketidakmampuan mencerna makanan ditandai dengan nafsu makan pasien menurun (D.0019)
- Hipervolemia berhubungan dengan gangguan mekanisme regulasi dan kelebihan asupan cairan (D.0022).
- Gangguan citra tubuh berhubungan dengan perubahan fungsi tubuh (lensa yang keruh) (D.0083)
- Risiko terhadap cedera berhubungan dengan fungsi ketajaman penglihatan menurun (D.0136)

3.3.3 Rencana Tindakan Keperawatan

Luaran kriteria hasil dan intervensi pasien Diabetes Mellitus terdiri dari:

- Defisit Nutrisi

Tabel 3.1: Tabel tujuan kriteria hasil dan intervensi Gangguan defisit nutrisi (Tim Pokja SLKI DPP PPNI, 2019) dan Tim Pokja SIKI DPP PPNI, 2018)

Tujuan Kriteria Hasil	Rencana Tindakan Keperawatan
Setelah dilakukan intervensi 3x 24 jam, diharapkan keadaan nutrisi teratasi (L.03030) dengan kriteria hasil: 1. BB kembali normal (5) 2. Indeks Massa Tubuh (IMT) kembali normal (5) 3. Frekuensi Makan bertambah (5) 4. Nafsu Makan bertambah (5) 5. Bising usus kembali normal (5)	Intervensi Utama: Manajemen Nutrisi (I.03119) <u>Observasi:</u> 1. Kaji kondisi nutrisi 2. Observasi alergi dan intoleransi makanan 3. Cek makanan favorite 4. Kaji intake nutrisi 5. Observasi <i>weight</i>

	<p><u>Terapeutik:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lakukan sikat gigi sebelum makan bila dibutuhkan 2. Hidangkan makanan menarik dan hangat 3. Beri nutrisi yang banyak serat 4. Beri nutrisi kalori dan protein yang tinggi 5. Beri suplemen nutrisi bila dibutuhkan <p><u>Edukasi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beri nasehat untuk melakukan duduk bila mampu 2. Anjurkan program makanan <p><u>Kolaborasi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beri pengkolaborasi obat-obatan sebelum makan bila dibutuhkan 2. Kolaborasi tim gizi
--	---

2. Hipervolemia

Tabel 3.2: Tujuan Kriteria Hasil dan Intervensi Hipervolemia (Tim Pokja SLKI DPP PPNI (2019) dan Tim Pokja SIKI DPP PPNI (2018))

Tujuan Kriteria Hasil	Rencana Tindakan Keperawatan
<p>Setelah dilakukan intervensi selama 3x 24 jam diharapkan keseimbangan cairan teratasi (L.03020) dengan kriteria hasil:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intake cairan bertambah (5). 2. Haluran output bertambah (5). 3. Membran mukosa semakin lembab (5). 4. <i>Blood pressure Membaik</i> (5). 5. Frekuensi denyut di bagian Radial normal (5). 	<p>Manajemen Hipervolemia (I.03114)</p> <p><u>Observasi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cek manifestasi klinis hipervolemia 2. Identifikasi etiologi hipervolemia 3. Observasi Tanda-tanda vital 4. Kaji pemasukan & pengeluaran Cairan 5. Observasi gejala hemokonsentrasi <p><u>Terapeutik:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lakukan penimbangan <i>weight</i> per 24 jam 2. Batasi asupan cairan & garam 3. Beri posisi tinggi 30-40 derajat <p><u>Edukasi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anjurkan untuk merujuk jika output < 0.5ml/kg/jam per 6 jam 2. Himbau untuk melakukan pelaporan bila <i>weight</i> bertambah

	<p>> 1 kg perhari</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Edukasi langkah-langkah mengukur & menulis intake dan output cairan 4. Jelaskan langkah-langkah melakukan cara pembatasan cairan <p><u>Kolaborasi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lakukan pengkolaborasi obat deuretik 2. Laksanakan pengkolaborasi pemberian hilangnya kalium akibat deuretik.
--	---

3. Gangguan citra tubuh

Tabel 3.3: Tabel tujuan kriteria hasil dan intervensi Gangguan citra tubuh (Tim Pokja SLKI DPP PPNI, 2019) dan Tim Pokja SIKI DPP PPNI, 2018)

Tujuan Kriteria Hasil	Rencana Tindakan Keperawatan
<p>Setelah dilakukan intervensi 3x 24 jam, diharapkan citra tubuh kembali normal (L.09067) dengan kriteria hasil:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Verbalisasi kecatatan bagian tubuh bertambah (5) 2. Verbalisasi kehilangan bagian tubuh bertambah (5) 3. Ucapan perasaan negatif tentang perubahan tubuh berkurang (5) 4. Ucapan kekhawatiran pada penolakan/reaksi orang lain berkurang (5) 5. Verbalisasi perubahan gaya hidup berkurang (5) 	<p>Promosi Citra Tubuh (L.09305)</p> <p><u>Observasi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cek budaya, agama, jenis kelamin dan usia berdasarkan citra tubuh. 2. Observasi frekuensi pernyataan kritik terhadap diri sendiri 3. Observasi apakah klien bisa melihat bagian tubuh yang berubah <p><u>Terapeutik:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ajak berdiskusi perubahan tubuh dan fungsinya. 2. Ajak mengobrol tentang kondisi stres yang berhubungan dengan citra tubuh. 3. Ajak mengobrol tentang cara mengembangkan harapan tubuh secara realistis. <p><u>Edukasi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beri anjuran memakai alat bantu 2. Beri anjuran untuk mengikuti kelompok pendukung 3. Ajarkan dan latih fungsi tubuh yang dimiliki

4. Risiko terhadap cedera

Tabel 3.4: Tabel tujuan kriteria hasil dan intervensi Risiko terhadap cedera (Tim Pokja SLKI DPP PPNI, 2019) dan Tim Pokja SIKI DPP PPNI, 2018)

Tujuan Kriteria Hasil	Rencana Tindakan Keperawatan
<p>Setelah dilakukan intervensi 3x 24 jam, diharapkan tingkat cedera berkurang (L.14136) dengan kriteria hasil:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kemampuan kegiatan bertambah (5). 2. Selera makan bertambah (5). 3. Toleransi makanan bertambah (5). 4. Tekanan darah kembali normal (5). 5. Frekuensi nadi dan nafas kembali normal (5). 	<p>Manajemen Keselamatan Lingkungan (I.14513)</p> <p><u>Observasi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kaji kebutuhan keselamatan 2. Observasi perubahan status keselamatan <p><u>Terapeutik:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Buat menghilangkan bahaya keselamatan lingkungan 2. Buat perubahan dalam meminimalkan bahaya dan risiko 3. Sediakan alat bantu keamanan lingkungan 4. Gunakan perangkat pelindung <p><u>Edukasi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ajarkan personal, keluarga dan kelompok risiko tinggi bahaya lingkungan.

Bab 4

Komplikasi Akut dan Kronis Diabetes

4.1 Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis progresif yang ditandai dengan ketidakmampuan tubuh untuk memetabolisme karbohidrat, lemak dan protein, yang menyebabkan hiperglikemia (kadar gula darah tinggi) (Sartika and Armi, 2023). Kadar glukosa darah secara normal berkisar antara 70-120 mg/dL. Diagnosis diabetes melitus di temukan apabila kadar glukosa sewaktu > 200 mg/dL, atau gula darah puasa > 126 mg/dl, atau tes toleransi glukosa oral > 200 mg/dL di sertai dengan gejala klasik diabetes yaitu polyuria, polydipsia, dan polifagia. Hiperglikemia pada penderita diabetes melitus dapat di sebabkan oleh gangguan sekresi hormon insulin, kerja insulin, atau keduanya. Kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan perubahan morfologi tubuh seperti mikroangiopati, retinopati, hipertensi, infark miokard, aterosklerosis, neuropati dan infeksi gangrene (Priestnall et al., 2020). Perkiraan prevalensi diabetes pada orang dewasa (usia 20 hingga 79 tahun) meningkat tiga kali lipat sejak edisi pertama tahun 2000, meningkat dari sekitar 151 juta (4,6% populasi dunia pada saat itu) menjadi 537,5 juta (10,5%). Prevalensi akan lebih tinggi dari 12,8% pada tahun 2045 (Arvind Kumar, Ruby Gangwar, Abrar Ahmad Zargar, 2024).

Jika diabetes melitus tidak diatasi dengan benar dapat menyebabkan timbulnya banyak komplikasi. Menurut PERKENI komplikasi DM dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu: Komplikasi akut berupa Hipoglikemia, yaitu keadaan kadar glukosa darah seseorang di bawah nilai normal (< 50 mg/dl). Hipoglikemia lebih sering terjadi pada penderita DM tipe I yang dapat dialami 1-2 kali per minggu. Kadar gula darah yang terlalu rendah menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat pasokan energi sehingga tidak berfungsi bahkan dapat mengalami kerusakan. Kemudian hiperglikemia, hiperglikemia adalah apabila kadar gula darah meningkat secara tiba-tiba, dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain ketoasidosis diabetik, koma hiperosmoler non ketotik (KHNK) dan kemolako asidosis. Selanjutnya komplikasi kronis di sebut juga komplikasi makrovaskuler, adalah yang umum berkembang pada penderita diabetes melitus adalah trombotik otak (pembekuan darah pada sebagian otak), mengalami penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung kongestif, dan stroke. Komplikasi mikrovaskuler bisa terjadi terutama terjadi pada penderita DM tipe I seperti nefropati, diabetik retinopati (kebutaan), neuropati, dan amputasi karena ulkus diabetikum pada diabetes melitus tipe II (Sartika and Armi, 2023).

4.2 Komplikasi Akut Diabetes Melitus

Menurut Tarwoto (2016), pasien dengan Diabetes melitus (DM) berisiko terjadi komplikasi baik bersifat akut:

4.2.1 Ketoasidosis diabetik (KAD)

Ketoasidosis diabetik (KAD) ditandai dengan hiperglikemia yang tidak terkontrol, asidosis metabolik, dan peningkatan konsentrasi keton tubuh. Ini adalah komplikasi diabetes yang mengancam jiwa dan biasanya terlihat pada pasien diabetes melitus tipe-1. Jarang juga dapat terjadi pada pasien diabetes melitus tipe-2. KAD adalah keadaan defisiensi insulin relatif atau absolut yang diperburuk oleh hiperglikemia, dehidrasi, dan asidosis. Dalam kebanyakan kasus, pemicunya adalah infeksi, diabetes baru, atau kurangnya kepatuhan terhadap pengobatan. Kegiatan ini menyoroti peran tim interprofesional dalam mengevaluasi dan menangani pasien yang menderita gangguan ini untuk mencapai hasil terbaik. Ketoasidosis diabetik merupakan komplikasi akut diabetes yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang tinggi

(300-600 mg/dL), disertai tanda dan gejala asidosis dan plasma keton (+) kuat. Osmolaritas plasma meningkat (300-320 mOs/mL) dan terjadi peningkatan anion gap (Henry et al., 2020).

Etiologi

Ketoasidosis diabetik lebih sering terjadi pada penderita diabetes Tipe I, meski bisa juga terjadi pada pasien diabetes Tipe II. Penderita diabetes Tipe II juga berisiko. Pada kedua jenis tipe DM, stres katabolik akibat penyakit akut atau cedera seperti trauma, pembedahan, atau infeksi mungkin menjadi pemicunya. Faktor pencetus umum KAD adalah ketidakpatuhan, diabetes baru, dan penyakit medis akut lainnya. Jenis infeksi yang paling umum adalah pneumonia dan infeksi saluran kemih. Kondisi lain seperti penyalahgunaan alkohol, trauma, emboli paru, dan infark miokard juga dapat memicu KAD. Obat-obatan yang memengaruhi metabolisme karbohidrat, seperti kortikosteroid, tiazid, agen simpatomimetik, dan pentamidin, dapat memicu KAD. Obat antipsikotik konvensional dan atipikal juga dapat menyebabkan hiperglikemia dan jarang menyebabkan KAD (Statements, 2009).

Inhibitor SGLT2 dapat memengaruhi ketoasidosis diabetikum melalui berbagai mekanisme. Ketika inhibitor SGLT2 digunakan bersama dengan insulin, dosis insulin sering kali diturunkan untuk menghindari hipoglikemia. Dosis insulin yang lebih rendah mungkin tidak cukup untuk menekan lipolisis dan ketogenesis. SGLT2 juga diekspresikan dalam sel α pankreas. Inhibitor SGLT2 meningkatkan sekresi glukagon dan dapat menurunkan ekskresi badan keton urin, menyebabkan peningkatan kadar badan keton plasma serta hiperglikemia dan DKA (Taylor, Blau and Rother, 2015). Meskipun hiperglikemia biasanya merupakan ciri khas KAD, sebagian kecil pasien mungkin mengalami KAD euglikemik. KAD Euglikemik menyebabkan asidosis metabolik dengan kesenjangan anion yang tinggi dengan keton serum dan urin positif ketika kadar glikemik serum kurang dari 250 mg/dL. Inhibitor SGLT-2 dapat memicu KAD euglisemik (Rawla et al., 2017). Salah satu penyebab utama KAD berulang adalah ketidakpatuhan terhadap insulin. Faktor sosial ekonomi dan pendidikan memainkan peran penting dalam buruknya adensi terhadap obat-obatan, termasuk insulin. Sebuah laporan baru-baru ini menunjukkan bahwa penyalahgunaan kokain merupakan faktor risiko independen yang terkait dengan kekambuhan KAD.

Patofisiologi

Diabetes melitus ditandai dengan defisiensi insulin dan peningkatan kadar glukagon plasma, yang dapat dinormalisasi dengan penggantian insulin. Biasanya, ketika konsentrasi glukosa serum meningkat, ia memasuki sel beta pankreas dan menyebabkan produksi insulin. Insulin menurunkan produksi glukosa hati dengan menghambat glikogenolisis dan glukoneogenesis. Penyerapan glukosa oleh otot rangka dan jaringan adiposa ditingkatkan oleh insulin. Kedua mekanisme ini menghasilkan penurunan gula darah. Pada ketoasidosis diabetik, defisiensi insulin dan peningkatan hormon kontra-regulasi dapat menyebabkan peningkatan glukoneogenesis, percepatan glikogenolisis, dan gangguan pemanfaatan glukosa. Hal ini pada akhirnya akan menyebabkan hiperglikemia yang semakin parah. Defisiensi insulin dan peningkatan hormon kontra-regulasi juga menyebabkan pelepasan asam lemak bebas ke dalam sirkulasi dari jaringan adiposa (lipolisis), yang mengalami oksidasi asam lemak hati menjadi badan keton (beta-hidroksibutirat dan asetoasetat), yang mengakibatkan ketonemia dan asidosis metabolik. Glukagon tidak penting untuk perkembangan ketoasidosis pada diabetes melitus, seperti yang telah disebutkan sebelumnya; namun, hal ini dapat mempercepat timbulnya ketonemia dan hiperglikemia pada situasi kekurangan insulin. Pasien yang diobati dengan SGLT2 mempunyai peningkatan risiko terkena KAD euglikemik.

Diuresis yang disebabkan oleh hiperglikemia, dehidrasi, hiperosmolaritas, dan ketidakseimbangan elektrolit menyebabkan penurunan filtrasi glomerulus. Karena memburuknya fungsi ginjal, hiperglikemia/hiperosmolalitas memburuk. Pemanfaatan kalium oleh otot rangka juga terganggu oleh hiperosmolalitas dan gangguan fungsi insulin. Hal ini menyebabkan penipisan kalium intraseluler. Diuresis osmotik juga menyebabkan hilangnya kalium sehingga mengakibatkan rendahnya total kalium tubuh. Tingkat kalium pada pasien dengan KAD bervariasi, dan tingkat kalium plasma pasien yang normal mungkin menunjukkan rendahnya total kalium tubuh. Hiperosmolaritas tampaknya menjadi faktor utama yang bertanggung jawab atas penurunan kesadaran pada pasien dengan ketoasidosis diabetikum. Data baru menunjukkan bahwa hiperglikemia menyebabkan keadaan inflamasi yang parah dan peningkatan sitokin proinflamasi (tumor necrosis factor-alpha dan interleukin-beta,-6, dan-8), protein C-reaktif, peroksidasi lipid, dan spesies oksigen reaktif, serta faktor risiko kardiovaskular, penghambat aktivator plasminogen-1 dan asam lemak bebas tanpa adanya infeksi atau patologi

kardiovaskular. Setelah terapi insulin dan hidrasi cairan IV, sitokin proinflamasi kembali ke nilai normal dalam waktu 24 jam (Jenna M. Lizzo¹, Amandeep Goyal, 2024).

Penatalaksanaan

Resusitasi dan pemeliharaan cairan, terapi insulin, penggantian elektrolit, dan perawatan suportif adalah penatalaksanaan andalan pada ketoasidosis diabetikum (Jenna M. Lizzo¹, Amandeep Goyal, 2024):

1. Hidrasi

Pada pasien dengan KAD, defisit cairan bisa mencapai 10-15% dari berat badan. Resusitasi cairan segera sangat penting untuk memperbaiki hipovolemia, memulihkan perfusi jaringan, dan membersihkan keton. Hidrasi meningkatkan kontrol glikemik terlepas dari insulin.

Pilihan cairan, cairan isotonik telah dikenal selama lebih dari 50 tahun sebagai cairan pilihan. Koloid vs kristaloid dibandingkan untuk pasien yang sakit kritis, dalam meta-analisis tahun 2013, dan kristaloid ditemukan tidak inferior. Secara tradisional, saline normal 0,9% telah digunakan. Ada kekhawatiran bahwa saline normal dapat menyebabkan hiperkloremia dan asidosis metabolik hiperkloremik; Namun, hal ini biasanya terjadi bila digunakan untuk volume besar. Ada penelitian kecil yang membandingkan larutan garam normal dengan larutan lain seperti Ringer laktat. Penelitian-penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan hasil klinis. Saline normal terus digunakan untuk hidrasi awal.

2. Tingkat Infus

Awal: Infus 15-20 ml per Kg berat badan dalam 1 jam pertama biasanya sesuai. Hidrasi agresif dengan 1 liter/jam selama 4 jam telah dibandingkan dalam sebuah penelitian dengan laju hidrasi yang lebih lambat dengan separuh lajunya. Hidrasi yang lebih lambat ternyata sama efektifnya. Namun, pada pasien sakit kritis, termasuk pasien dengan hipotensi, terapi cairan agresif lebih dipilih. Terdapat perdebatan luas mengenai risiko edema serebral pada pasien dengan resusitasi volume dini yang agresif. Terdapat penelitian yang

menunjukkan tingkat peningkatan edema serebral dengan volume yang agresif, khususnya pada penderita anak. Namun penelitian lain menunjukkan tidak ada perbedaan dalam hasil dan teori bahwa penderita yang paling berisiko terkena edema serebral muncul pada stadium lanjut dan mengalami penurunan volume yang paling parah.

3. Pemeliharaan

Pilihan penggantian cairan selanjutnya bergantung pada hemodinamik, keadaan hidrasi, kadar elektrolit serum, dan haluaran urin. Pada pasien yang memiliki kadar natrium serum tinggi, NaCl 0,45% diinfuskan dengan kecepatan 4–14 ml/kg/jam atau 250–500 mL/jam, dan untuk pasien dengan hiponatremia, lebih disukai NaCl 0,9% dengan kecepatan yang sama. Cairan pemeliharaan mungkin perlu disesuaikan jika asidosis metabolik hiperkloremik menjadi perhatian, maka Anda dapat beralih ke larutan Ringer laktat.

4. Terapi Insulin

Penemuan insulin, bersama dengan antibiotik, telah menyebabkan penurunan drastis angka kematian akibat KAD, hingga 1%. Insulin intravena dengan infus terus menerus merupakan standar perawatan. Protokol pengobatan sebelumnya merekomendasikan pemberian bolus awal 0,1 U/kg, diikuti dengan infus 0,1 U/kg/jam. Percobaan prospektif acak yang lebih baru menunjukkan bahwa bolus tidak diperlukan jika pasien diberikan infus insulin setiap jam dengan dosis 0,14 U/kg/jam. Ketika glukosa plasma mencapai 200–250 mg/dl, dan jika pasien masih memiliki anion gap, maka cairan yang mengandung dekstrosa harus diberikan, dan kecepatan infus insulin mungkin perlu dikurangi.

Pengobatan pasien dewasa yang menderita ketoasidosis diabetikum ringan tanpa komplikasi dapat diobati dengan insulin subkutan lispro setiap jam di lingkungan perawatan non-intensif mungkin aman dan hemat biaya dibandingkan dengan pengobatan dengan insulin reguler intravena di lingkungan perawatan intensif seperti yang ditunjukkan dalam banyak kasus. Dalam salah satu penelitian ini, pasien menerima insulin lispro subkutan dengan dosis awal 0,3 U/kg, diikuti

oleh 0,1 U/kg setiap jam hingga glukosa darah kurang dari 250 mg/dl. Kemudian dosis insulin diturunkan menjadi 0,05 atau 0,1 U/kg diberikan setiap jam sampai resolusi KAD. Demikian pula, insulin aspart telah digunakan dan terbukti memiliki kemanjuran yang serupa. Pasien dengan KAD harus diobati dengan insulin sampai resolusi. Kriteria resolusi ketoasidosis meliputi glukosa darah kurang dari 200 mg/dl dan dua kriteria berikut: kadar bikarbonat serum \geq lebih dari 15 mEq/l, pH vena lebih dari 7,3, atau selisih anion yang dihitung sama atau kurang dari 12 mEq/l. Pasien dapat dialihkan ke insulin yang diberikan secara subkutan ketika KAD telah teratasi, dan mereka dapat makan. Mereka yang sebelumnya diobati dengan insulin mungkin direkomendasikan untuk menggunakan dosis rumah jika terkontrol dengan baik. Pasien yang belum pernah menggunakan insulin harus menerima rejimen insulin multidosis yang dimulai dengan dosis 0,5 hingga 0,8 U/kg/hari. Untuk mencegah terulangnya ketoasidosis pada masa transisi, infus insulin harus dilanjutkan selama 2 jam setelah dimulainya insulin subkutan dan periksa kembali gula darah dan lengkapi profil metabolisme sebelum menghentikan infus insulin. Jika pasien tidak dapat mentoleransi asupan oral, insulin intravena, dan cairan dapat dilanjutkan. Penggunaan analog insulin kerja panjang selama penatalaksanaan awal KAD dapat memfasilitasi transisi dari terapi insulin intravena ke subkutan.

5. Penggantian Elektrolit

a. Kalium

Pasien dengan KAD pada awalnya sering ditemukan mengalami hiperkalemia ringan hingga sedang, meskipun tubuh mengalami defisit kalium secara total. Inisiasi insulin menyebabkan pergeseran kalium intraseluler dan menurunkan konsentrasi kalium, yang berpotensi mengakibatkan hipokalemia parah. Oleh karena itu pasien dengan kadar kalium serum kurang dari 3,3 mmol/L memerlukan penatalaksanaan awal dengan resusitasi cairan dan penggantian kalium sambil menunda pemberian

insulin sampai kadar kalium di atas 3,3 mmol/L, untuk menghindari aritmia jantung, henti jantung, dan kelemahan otot pernapasan. Pada pasien lain, penggantian kalium harus dimulai ketika konsentrasi serum kurang dari 5,2 mEq/L untuk mempertahankan tingkat 4 hingga 5 mEq/L. Pemberian 20 sampai 30 mEq kalium per liter cairan sudah cukup untuk sebagian besar pasien; namun, dosis yang lebih rendah diperlukan untuk pasien dengan gagal ginjal akut atau kronis.

b. Magnesium

Hipokalemia umumnya dikaitkan dengan hipomagnesemia. Pelengkapan kalium dan magnesium mungkin perlu dilakukan, dan mungkin sulit untuk meningkatkan kadar kalium sampai kadar magnesium terpenuhi.

c. Bikarbonat

Penggantian bikarbonat tampaknya tidak bermanfaat. Dalam sebuah penelitian, perbedaan waktu resolusi asidosis (8 jam vs 8 jam; $p = 0.7$) dan waktu keluar dari rumah sakit (68 jam vs 61 jam; $p = 0.3$) ditemukan tidak signifikan secara statistik antara pasien yang menerima bikarbonat intravena ($n = 44$) dibandingkan dengan mereka yang tidak ($n = 42$). Dalam penelitian pediatrik lainnya, anak-anak dengan ketoasidosis diabetikum yang memiliki PaCO_2 rendah dan konsentrasi BUN tinggi saat datang dan mereka yang diobati dengan bikarbonat berisiko lebih tinggi mengalami edema serebral. Kemungkinan kendala penggunaan terapi natrium bikarbonat pada KAD mungkin termasuk asidosis CSF paradoks, hipokalemia, bolus natrium besar, dan edema serebral. Namun, obat ini dapat digunakan pada pasien dengan acidemia berat. Pedoman ADA terbaru merekomendasikan penggunaan terapi natrium bikarbonat pada pasien dengan pH kurang dari 7,1.

d. Fosfat

Peran penggantian fosfat pada KAD telah diteliti dalam berbagai penelitian. Terapi fosfat tidak mengubah durasi KAD, dosis

insulin yang diperlukan untuk memperbaiki asidosis, kadar enzim otot abnormal, hilangnya glukosa, atau morbiditas dan mortalitas.

6. Pemantauan Laboratorium

- a. Pengujian glukosa di tempat perawatan setiap jam (POCT) harus dilakukan.
- b. Pemeriksaan kadar glukosa dan elektrolit serum mungkin perlu dilakukan setiap 2 jam sampai pasien stabil, kemudian setiap 4 jam.
- c. Nitrogen urea darah awal (BUN);
- d. Pemantauan VBG atau ABG awal, diikuti dengan kejadian pencetus yang diperlukan.

7. Intubasi

Ada beberapa risiko yang terkait dengan intubasi pada pasien KAD. Intubasi harus dihindari jika memungkinkan. Perawatan seperti di atas dengan fokus pada pemberian cairan dan insulin hampir selalu menghasilkan perbaikan asidosis dan gambaran klinis secara keseluruhan. Pasien berusaha mengkompensasi asidosis berat dengan menciptakan alkalosis respiratorik kompensasi yang bermanifestasi melalui takipnea dan pernapasan Kussmaul. Jika pasien tidak lagi dapat mengalami alkalosis respiratorik karena keadaan koma atau kelelahan yang parah, intubasi harus dipertimbangkan. Namun, risiko intubasi pada KAD mencakup peningkatan PaCO₂ selama sedasi dan/atau paralisis, yang dapat menurunkan pH lebih lanjut, meningkatkan risiko aspirasi akibat gastroparesis, dan kesulitan menyesuaikan tingkat kompensasi pernapasan setelah pasien menggunakan ventilator. Jika pasien diintubasi dan dipasang ventilator, penting untuk mencoba menyesuaikan ventilasi menit pasien sedemikian rupa sehingga terjadi alkalosis respiratorik untuk mengkompensasi asidosis metabolik pada KAD.

8. Edema Serebral

Status mental dan pemeriksaan neurologis harus dipantau pada semua pasien dengan KAD.

9. Pemicu

Infeksi adalah pemicu KAD yang sangat umum pada pasien yang menderita diabetes baru dan diabetes yang sudah ada sebelumnya. Jika ada kecurigaan adanya infeksi, antibiotik harus segera diberikan.

Komplikasi

Hipoglikemia adalah komplikasi paling umum dari ketoasidosis diabetikum selama pengobatan, terjadi pada sekitar 5-25% pasien KAD. Dampak buruk akut dari hipoglikemia meliputi kejang, aritmia, dan kejadian kardiovaskular. Pemantauan gula darah setiap jam diperlukan pada pengobatan fase akut (Fayfman, Pasquel and Umpierrez, 2019). Hipokalemia sering terjadi, hipokalemia parah dapat menyebabkan kelemahan otot, aritmia jantung, dan serangan jantung. Pemantauan dan pengelolaan KAD, gangguan elektrolit lain yang mungkin terjadi adalah hiperkloremia, yang dapat terjadi pada 1/3 pasien, dan hipomagnesemia, serta hyponatremia (Abbas, Arbab and Humayun, 2018).

Edema serebral lebih jarang terjadi pada orang dewasa dibandingkan pada anak-anak. Faktor risikonya meliputi usia yang lebih muda, diabetes yang baru timbul, durasi gejala yang lebih lama, tekanan parsial karbon dioksida yang lebih rendah, asidosis yang parah, kadar bikarbonat awal yang rendah, kadar natrium yang rendah, kadar glukosa yang tinggi saat muncul, hidrasi yang cepat, dan retensi cairan di dalam tubuh dan perut. Rhabdomyolysis dapat terjadi pada pasien dengan KAD meskipun lebih sering terjadi pada HHS. Hal ini dapat menyebabkan gagal ginjal akut. Hipofosfatemia parah sehubungan dengan KAD juga dapat menyebabkan rhabdomyolysis. Gagal napas akut dapat dikaitkan dengan KAD. Penyebabnya bisa berupa pneumonia, ARDS, atau edema paru. Dua jenis edema paru pada KAD telah diketahui, akibat peningkatan tekanan vena pulmonal, dan karena peningkatan permeabilitas kapiler paru (Konstantinov et al., 2015).

4.2.2 Status Hiperglikemi Hiperosmolar (SHH)

Status hiperglikemik hiperosmolar (HHS) merupakan suatu kondisi klinis yang timbul akibat komplikasi diabetes melitus. Masalah ini paling sering terlihat pada diabetes Tipe II. Won Frerichs dan Dreschfeld pertama kali menggambarkan kelainan ini sekitar tahun 1880. Mereka menggambarkan pasien diabetes melitus dengan hiperglikemia berat dan glikosuria tanpa

pernapasan Kussmaul klasik atau aseton dalam urin yang terlihat pada ketoasidosis diabetikum. Kondisi klinis ini sebelumnya disebut koma hiperglikemik non-ketotik, sindrom hiperglikemik hiperosmolar non-ketotik, dan koma hiperosmolar non-ketotik (HONK) (Pasquel and Umpierrez, 2014). Pada diabetes Tipe I, terjadi penghancuran sel beta pankreas secara autoimun. Hanya sekitar 5% hingga 10% dari seluruh penderita diabetes yang termasuk dalam kategori ini. Komplikasi diabetes Tipe I yang paling umum adalah ketoasidosis diabetik (KAD). Hal ini paling sering terlihat pada pasien dengan obesitas. Akibat obesitas dan indeks massa tubuh (BMI) yang tinggi, terjadi resistensi jaringan perifer terhadap kerja insulin. Sel beta di pankreas terus memproduksi insulin, namun jumlahnya tidak cukup untuk melawan efek resistensi organ akhir terhadap efeknya (Adebayo Adeyinka, 2024).

SHH adalah komplikasi diabetes Tipe II yang serius dan berpotensi fatal. Angka kematian pada SHH bisa mencapai 20%, yaitu sekitar 10 kali lebih tinggi dibandingkan angka kematian pada ketoasidosis diabetik. Hasil klinis dan prognosis pada SHH ditentukan oleh beberapa faktor: usia, derajat dehidrasi, dan ada tidaknya penyakit penyerta lainnya (Adebayo Adeyinka, 2024).

Etiologi

Pada anak-anak dan dewasa muda penderita diabetes Tipe I dan Tipe II, penyakit menular dan gangguan pada sistem pernapasan, peredaran darah, dan genitourinari dapat menyebabkan SHH. Obesitas dan gencarnya konsumsi minuman kaya karbohidrat telah menyebabkan peningkatan kejadian SHH. Hal ini terutama berlaku pada penderita anak-anak, di mana kejadian diabetes Tipe II sedang meningkat. SHH paling sering terlihat pada pasien diabetes Tipe II, jika diabetes melitus terkontrol dengan baik, kemungkinan terjadinya SHH sangat kecil. Namun, dalam kondisi tertentu, beberapa faktor mungkin memicu perkembangan SHH. Penyebab paling umum dari komplikasi ini adalah infeksi. Proses infeksi pada sistem pernapasan, gastrointestinal, dan genitourinari dapat berperan sebagai faktor penyebabnya. Alasannya adalah hilangnya air secara tidak masuk akal dan pelepasan katekolamin endogen. Sekitar 50% hingga 60% SHH disebabkan oleh etiologi infeksi. Beberapa obat untuk pengobatan penyakit dan kondisi lain pada pasien lanjut usia dengan diabetes Tipe II dapat memicu SHH. Contoh obat tersebut adalah diuretik thiazide, beta-blocker, glukokortikoid, dan beberapa antipsikotik atipikal. Gangguan kardiovaskular seperti stroke, angina pektoris, dan infark miokard juga dapat memicu respons stres. Hal ini menyebabkan pelepasan hormon

kontraregulasi yang mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah, menyebabkan diuresis osmotik dan dehidrasi, dengan hasil akhir berupa SHH (Adebayo Adeyinka, 2024).

Patofisiologi

SHH memiliki patofisiologi yang mirip dengan KAD tetapi dengan beberapa perbedaan ringan. Ciri khas dari kedua kondisi ini adalah kekurangan insulin. Akibat kekurangan hormon terjadi penurunan pemanfaatan glukosa oleh jaringan perifer yang menyebabkan hiperglikemia. Jaringan perifer memasuki keadaan “kelaparan”. Pelepasan hormon kontraregulasi seperti glukagon, hormon pertumbuhan, kortisol, dan katekolamin merangsang glukoneogenesis dan glikogenolisis. Hal ini menciptakan sistem lingkaran setan di mana terjadi peningkatan kadar glukosa dalam serum namun penurunan penyerapan oleh jaringan perifer untuk metabolisme jaringan. Hiperglikemia yang diakibatkannya meningkatkan osmolaritas serum hingga tingkat yang signifikan. Kadar glukosa pada SHH biasanya di atas 600 mg/dL. Hiperglikemia juga menyebabkan peningkatan gradien osmotik, dengan air bebas ditarik keluar dari ruang ekstrasvaskular karena peningkatan gradien osmotik. Air bebas dengan elektrolit dan glukosa hilang melalui ekskresi urin yang menghasilkan glikosuria, menyebabkan dehidrasi sedang hingga berat. Dehidrasi biasanya lebih parah pada SHH dibandingkan dengan KAD, dan risiko kolaps kardiovaskular lebih besar. Dibandingkan dengan KAD, produksi badan keton lebih sedikit di SHH. Akibat kekurangan insulin terjadi peningkatan lipolisis yang menyebabkan peningkatan pelepasan asam lemak sebagai substrat energi alternatif untuk jaringan perifer. Oksidasi beta asam lemak menghasilkan badan keton: aseton, asetoasetat, dan asam beta oksibutirat. Akumulasi substrat ini menghasilkan ketonemia dan Asidemia. Asidemia dari badan keton merangsang ginjal untuk menahan ion bikarbonat untuk menetralkan ion hidrogen. Hal ini menyebabkan rendahnya kadar bikarbonat serum pada KAD. Namun pada SHH, karena insulin masih diproduksi oleh sel beta di pankreas, pembentukan badan keton menjadi minimal. Insulin menghambat ketogenesis. Selain itu, pada SHH, terdapat tingkat insulin yang lebih tinggi dengan tingkat glukagon yang lebih rendah. Oleh karena itu, ketonemia dan Asidemia, jika terjadi, sangat ringan pada SHH. Dampak peningkatan osmolaritas serum pada otak bisa sangat besar.

Untuk menjaga volume intraseluler, otak memproduksi osmol idiogenik. Osmol idiogenik adalah zat yang aktif secara osmotik. Efek bersih dari produksi zat-zat ini adalah mencegah cairan berpindah dari ruang intraseluler

ke ruang ekstraseluler dan menjaga keseimbangan seimbang. Risiko terjadinya edema serebral sebagian besar berkaitan dengan seberapa cepat penurunan osmolaritas serum. Jika penurunannya terlalu cepat dan otak tidak mampu menghilangkan osmolar idiogenik dengan kecepatan yang sama dengan penurunan osmolaritas serum, maka kemungkinan cairan berpindah ke sel otak dan menyebabkan pembengkakan akan lebih tinggi. Oleh karena itu, dalam pengobatan SHH, tujuan pengobatan adalah koreksi hiperglikemia secara perlahan (Adebayo Adayinka, 2024).

Penatalaksanaan

Pengobatan SHH memerlukan pendekatan multidisiplin. Konsultasi dengan ahli endokrinologi dan spesialis perawatan intensif dianjurkan. Resusitasi yang sesuai dengan memperhatikan prinsip Airway, Breathing, Circulation (ABC). Pasien dengan SHH dapat mengalami perubahan status mental sebagai akibat dari penipisan cairan yang signifikan dan penurunan perfusi serebral. Aturan praktis yang baik adalah mengamankan jalan napas jika Glasgow Coma Score kurang dari 8. Hidrasi agresif dengan cairan isotonik dengan penggantian elektrolit adalah penanganan standar dalam pengelolaan SHH. Cairan awal sebesar 15 hingga 20 ml/kg melalui bolus diikuti dengan kecepatan infus 200 hingga 250 ml/jam adalah jumlah yang direkomendasikan untuk orang dewasa. Pada pasien anak-anak, infus harus berjalan dua kali lipat dari kecepatan pemeliharaan. Hidrasi dengan cairan isotonik telah terbukti membantu mengurangi jumlah hormon kontraindikasi yang diproduksi selama SHH. Penggunaan ini saja dapat menurunkan glukosa serum sekitar 75 hingga 100 mg/jam. Kalium serum pada SHH biasanya tinggi, namun total kalium tubuh rendah akibat pergeseran ekstraseluler akibat kekurangan insulin. Penggantian kalium harus dimulai ketika kadar kalium serum antara 4 hingga 4,5 mmol/L.

Perhatian harus diberikan untuk menghindari pemberian infus insulin pada tahap awal pengobatan karena hal ini dapat menyebabkan terjadinya penurunan kadar glukosa serum yang sangat cepat dapat menyebabkan edema serebral. Dianjurkan untuk menjaga kadar glukosa sekitar 300 mg/dL untuk mencegah perkembangan edema serebral. Pada pediatri, rehidrasi dan koreksi elektrolit dalam jangka waktu 48 jam dapat membantu mencegah edema serebral (Adebayo Adayinka, 2024).

Komplikasi

Kelainan elektrolitik akibat pengobatan SHH cukup sering terjadi. Perawatan perlu dilakukan untuk memastikan pemantauan yang sering dan menghindari efek samping yang merugikan. Gangguan elektrolit yang umum termasuk hipokalemia dan hipoglikemia. Edema serebral merupakan komplikasi yang ditakuti namun jarang terjadi pada SHH. Hal ini lebih sering terjadi pada populasi anak-anak dan terjadi karena penurunan kadar glukosa secara cepat (Adebayo Adayinka, 2024).

4.2.3 Hipoglikemia

American Diabetes Association dan *International Hypoglycemia Study Group* (Tabel 4.1) mengklasifikasikan hipoglikemia menjadi tiga bagian (*International Hypoglycaemia Study Group*, 2017).

Tabel 4.1: Klasifikasi Hipoglikemia pada Diabetes

Level	Kriteria Glikemik	
Nilai kewaspadaan hipoglikemia (level 1)	≤70 mg/dl (3,9 mmol/L)	Cukup rendah untuk pengobatan dengan karbohidrat kerja cepat dan penyesuaian dosis terapi penurunan glukosa
Hipoglikemia yang signifikan secara klinis (level 2)	<54 mg/dl (3,0 mmol/L)	Cukup rendah untuk mengindikasikan hipoglikemia serius dan penting secara klinis
Hipoglikemia berat (level 3)	Tidak ada ambang batas glukosa tertentu	Hipoglikemia berhubungan dengan gangguan kognitif parah yang memerlukan bantuan eksternal untuk pemulihan

Hipoglikemia adalah suatu kondisi kadar glukosa dalam darah rendah dan turun dibawah 50 mg/dl. Keadaan ini dapat terjadi akibat pemberian insulin atau preparat oral yang berlebihan, konsumsi makanan yang terlalu sedikit dan aktivitas fisik yang berlebihan. Gejala hipoglikemia dikelompokkan dalam dua kategori yaitu gejala adrenergik dan gejala sistem saraf pusat. Penurunan kesadaran yang terjadi pada pasien diabetes harus selalu dipikirkan kemungkinan disebabkan oleh hipoglikemia. Hipoglikemia paling sering disebabkan oleh penggunaan sulfonilurea dan insulin. Hipoglikemia akibat sulfonilurea dapat berlangsung lama, sehingga harus diawasi sampai seluruh obat diekskresi dan waktu kerja obat telah habis. Pengawasan glukosa darah pasien harus dilakukan selama 24-72 jam, terutama pada pasien dengan gagal

ginjal kronik atau yang mendapatkan terapi dengan OHO kerja panjang. Hipoglikemia pada usia lanjut merupakan suatu hal yang harus dihindari, mengingat dampaknya yang fatal atau terjadinya kemunduran mental bermakna pada pasien. Perbaikan kesadaran pada DM usia lanjut sering lebih lambat dan memerlukan pengawasan yang lebih lama (Sartika and Armi, 2023).

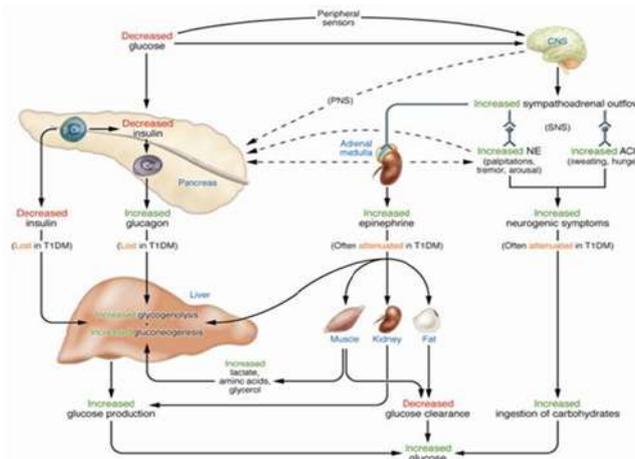
Gejala hipoglikemia terdiri dari gejala adrenergik (berdebar-debar, keringat berlebih, tremor, dan rasa lapar) dan gejala neuroglukopenik (pusing, gelisah, kesadaran menurun hingga koma). Hipoglikemia harus segera mendapatkan pengelolaan yang memadai. Pasien dengan kesadaran yang masih baik, diberikan makanan yang mengandung karbohidrat atau minuman yang mengandung gula berkalori atau glukosa 15-20gram melalui intra vena. Pemeriksaan ulang glukosa darah dilakukan setiap 15 menit setelah pemberian glukosa. Pasien diabetes yang tidak sadar, sementara dapat diberikan glukosa 40% intravena terlebih dahulu sebagai tindakan darurat, sebelum dapat dipastikan penyebab menurunnya kesadaran (Ning Siti, 2021).

Patofisiologi

Episode hiperinsulinemia terapeutik, akibat penghantaran glukosa yang tidak diatur dari insulin endogen (terapi sekretagog insulin) atau eksogen (terapi insulin) ke dalam sirkulasi, memulai rangkaian yang mungkin, atau mungkin tidak, berujung pada episode hipoglikemia. Kelebihan insulin terapeutik absolut dalam jumlah yang cukup dapat menyebabkan episode hipoglikemia tersendiri meskipun pertahanan kontraregulasi glukosa masih utuh terhadap hipoglikemia. Namun itu merupakan peristiwa yang tidak biasa. Hipoglikemia iatrogenik biasanya merupakan akibat dari interaksi antara kelebihan insulin terapeutik absolut ringan-sedang, penurunan asupan glukosa, olahraga, peningkatan sensitivitas insulin, tidur, dan gangguan pertahanan fisiologis dan perilaku terhadap penurunan konsentrasi glukosa plasma pada DM Tipe I dan DM Tipe II. Pada DMT1, karena kegagalan sel β , kadar insulin tidak menurun seiring turunnya kadar glukosa; pertahanan fisiologis pertama hilang. Selain itu, kadar glukagon tidak meningkat ketika kadar glukosa turun, pertahanan fisiologis kedua hilang. Hal ini juga mungkin disebabkan oleh kegagalan pensinyalan sel β karena penurunan sekresi sel β , ditambah dengan konsentrasi glukosa sel α yang rendah, biasanya menandakan sekresi glukagon sel α . Akhirnya, peningkatan kadar epinefrin seiring dengan turunnya kadar glukosa juga dilemahkan dan dengan demikian, tiga pertahanan fisiologis utama terganggu. Mekanisme penurunan respon simpatoadrenal terhadap penurunan

kadar glukosa tidak diketahui, meskipun demikian, respons epinefrin yang dilemahkan merupakan penanda melemahnya respons saraf simpatis dan respons saraf simpatis ini sebagian besar menghasilkan pengurangan gejala hipoglikemia yang menyebabkan ketidaksadaran hipoglikemia (atau gangguan kesadaran terhadap hipoglikemia) dan dengan demikian hilangnya pertahanan perilaku, yaitu hilangnya kesadaran akan hipoglikemia, konsumsi karbohidrat.

Dalam keadaan hiperinsulinemia terapeutik, penurunan konsentrasi glukosa plasma, tidak adanya penurunan insulin, tidak adanya peningkatan glukagon, dan penurunan peningkatan epinefrin menyebabkan sindrom klinis gangguan regulasi glukosa 25 kali lipat atau lebih besar peningkatan risiko hipoglikemia iatrogenik. Simpatoadrenal yang dilemahkan, khususnya respons saraf simpatis yang dilemahkan, menyebabkan sindrom klinis ketidaksadaran hipoglikemia yang berhubungan dengan peningkatan risiko hipoglikemia iatrogenik sebesar 6 kali lipat. Patofisiologi counter-regulasi glukosa pada DMT1 dan DMT2 sama walaupun dengan waktu yang berbeda. Kegagalan sel β , dan hilangnya respon insulin dan glukagon terhadap penurunan konsentrasi glukosa plasma, terjadi pada awal DMT1 tetapi lebih bertahap pada DMT2. Dengan demikian, hipoglikemia iatrogenik menjadi masalah umum pada awal DMT1 dan kemudian pada DMT2 (Davis HA, Spanakis EK, Cryer PE, 2021).



Gambar 4.1: Pertahanan Fisiologis dan Perilaku Terhadap Hipoglikemia pada Manusia. (ACH, asetilkolin; NE, norepinefrin; PNS, sistem saraf parasimpatis; SNS, sistem saraf simpatis)

Faktor Risiko

Hipoglikemia umum terjadi pada diabetes Tipe I, terutama pada pasien yang menerima terapi insulin intensif. Kejadian hipoglikemik parah telah dilaporkan antara 62 hingga 320 episode per 100 pasien-tahun pada diabetes Tipe I. Berbeda dengan pasien diabetes tipe I dan memerlukan terapi insulin secara eksklusif, pasien diabetes tipe II mengalami hipoglikemia relatif lebih jarang dibandingkan pasien diabetes tipe I. Hal ini mungkin disebabkan oleh farmakoterapi yang tidak menyebabkan hipoglikemia seperti metformin. Insiden hipoglikemia pada pasien diabetes tipe II telah dilaporkan sekitar 35 episode untuk 100 pasien-tahun. Mereka yang memiliki riwayat hipoglikemia sebelumnya berisiko mengalami kejadian hipoglikemia berulang, terutama jika penyebab awalnya tidak diketahui. Aktivitas fisik yang berlebihan, asupan makanan yang tidak mencukupi, riwayat bypass lambung, konsumsi alkohol berlebihan, dan penurunan berat badan juga membuat individu berisiko mengalami hipoglikemia. Faktor risiko tambahan termasuk penyakit akut yang disertai hipovolemia, defisit kognitif dan/atau demensia, usia lanjut, dan glikemia puasa yang rendah (Mathew Philip, Deepu Thoppil, 2024).

Masalah Klinis Hipoglikemia Pada Diabetes

1. Kontrol Glikemik

Dalam konteks pengobatan komprehensif, termasuk berat badan, tekanan darah, dan pengendalian lipid darah di antara tindakan-tindakan lainnya, pengendalian glikemik membuat perbedaan bagi penderita diabetes. Peningkatan kontrol glikemik mengurangi komplikasi mikrovaskuler (retinopati, nefropati, dan neuropati) pada diabetes melitus Tipe I (DMT1) dan diabetes melitus Tipe II (DMT2). Tindak lanjut pasien dengan DMT1 dan DMT2 menunjukkan bahwa peningkatan kontrol glikemik pada periode awal juga dapat mengurangi komplikasi makrovaskular berikutnya.

2. Faktor Pembatas

Hipoglikemia iatrogenik, pada dasarnya namun tidak eksklusif, biasanya disebabkan oleh pengobatan dengan insulin, dan merupakan faktor pembatas utama dalam mencapai target mendekati normoglikemia dalam penatalaksanaan diabetes. Hipoglikemia iatrogenik menyebabkan morbiditas berulang pada sebagian besar

penderita DMT1 dan banyak penderita DMT2 stadium lanjut, dan terkadang berakibat fatal. Hal ini merusak pertahanan terhadap penurunan konsentrasi glukosa plasma sehingga menyebabkan lingkaran setan hipoglikemia berulang. Hal ini umumnya menghalangi pemeliharaan euglisemia sepanjang masa penderita diabetes dan dengan demikian, realisasi penuh manfaat pengendalian glikemik.

3. Diabetes Tipe I dan Tipe II

Hipoglikemia iatrogenik umumnya terjadi pada sebagian besar penderita DMT1 yang tentu saja harus diobati dengan insulin. Sebagian besar mengalami episode hipoglikemia tanpa gejala yang tak terhitung jumlahnya. Penyakit ini tidak berbahaya karena mengganggu pertahanan terhadap hipoglikemia berikutnya. Hipoglikemia menyebabkan kekurangan bahan bakar otak yang, jika tidak dikendalikan, mengakibatkan kegagalan fungsional otak yang biasanya diperbaiki setelah konsentrasi glukosa plasma ditingkatkan. Hipoglikemia dapat menyebabkan aritmia jantung, terutama pada pasien dengan kelainan jantung yang sudah ada sebelumnya. Selain itu, hipoglikemia telah terbukti bersifat pro-koagulan dan pro-aterotrombotik. Secara keseluruhan, pada individu tertentu, hipoglikemia iatrogenik lebih jarang terjadi pada DMT2 (Davis HA, Spanakis EK, Cryer PE, 2021).

Komplikasi Hipoglikemia

Meskipun penting dalam pertahanan terhadap penurunan glukosa, pelepasan katekolamin sebagai respon terhadap hipoglikemia dapat menyebabkan peningkatan beban kerja jantung, yang dapat memperburuk kondisi jantung yang sudah terganggu, terutama pada pasien dengan penyakit arteri koroner yang sudah ada sebelumnya. Hipoglikemia juga ditemukan menyebabkan repolarisasi jantung abnormal dengan pemanjangan QTc, peningkatan yang dapat menyebabkan aritmia jantung parah. Hipoglikemia akut juga terbukti mengakibatkan peningkatan keadaan pro-koagulan, pelepasan sitokin inflamasi, dan pada akhirnya menyebabkan disfungsi endotel dan cedera pembuluh darah. Implikasi klinis dari temuan ini adalah bahwa terapi penurunan glukosa diabetes yang terlalu agresif, dengan metode yang tersedia

saat ini, dapat menyebabkan kematian yang berlebihan. Hubungan hipoglikemia dengan fungsi kognitif tampaknya lebih rumit. Di antara lanjut usia dengan diabetes Tipe II, riwayat hipoglikemia berat dikaitkan dengan risiko demensia yang lebih besar. Studi ACCORD melaporkan bahwa gangguan kognitif pada awal dan penurunan fungsi kognitif yang berkelanjutan pada individu ditemukan berhubungan dengan risiko demensia yang lebih besar setelah hipoglikemia. Namun perlu dicatat bahwa dalam DCCT/EDIC, yang melibatkan peserta yang jauh lebih muda, tidak ditemukan hubungan antara hipoglikemia berat dan penurunan kognitif (Davis HA, Spanakis EK, Cryer PE, 2021).

4.3 Komplikasi Kronis Diabetes Melitus

4.3.1 Mikroangiopati

Mikroangiopati (kerusakan pada saraf-saraf peifer) pada organ-organ yang mempunyai pembuluh darah kecil seperti pada:

1. Retinopati diabetika

Definisi

Retinopati diabetik adalah penyebab utama hilangnya penglihatan pada orang dewasa. Retinopati diabetik (DR) merupakan kelainan mikrovaskuler yang terjadi akibat efek jangka panjang penyakit diabetes melitus. Retinopati diabetik dapat menyebabkan kerusakan retina yang mengancam penglihatan, yang pada akhirnya menyebabkan kebutaan. Ini adalah penyebab paling umum dari kehilangan penglihatan parah pada orang dewasa. Deteksi dini dan intervensi tepat waktu menjadi kunci menghindari kebutaan akibat retinopati diabetik. Jumlah pasien dengan retinopati diabetik di Amerika diperkirakan mencapai 16,0 juta pada tahun 2050, dengan komplikasi yang mengancam penglihatan memengaruhi sekitar 3,4 juta di antaranya. Kegunaan kontrol glikemik yang ketat terlihat jelas dalam uji klinis seperti UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) dan Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) (Shukla V. Unnati,

2023). Diabetes yang tidak terkontrol dapat menyebabkan banyak kelainan mata seperti katarak, glaukoma, kelainan permukaan mata, bintit berulang, neuropati optik iskemik anterior non-arteritik, papilopati diabetik, dan retinopati diabetik. Retinopati diabetik dapat menyebabkan kerusakan retina yang mengancam penglihatan, yang pada akhirnya menyebabkan kebutaan; ini adalah komplikasi mata yang paling umum dan parah. Kontrol glikemik yang buruk, hipertensi yang tidak terkontrol, dislipidemia, nefropati, jenis kelamin pria, dan obesitas berhubungan dengan memburuknya retinopati diabetik. Gambaran khas fundus retinopati diabetik meliputi mikroaneurisma, eksudat keras, edema makula (edema makula diabetik atau DME), dan pembuluh darah baru (pada DR atau PDR proliferasif). Pilihan penatalaksanaannya meliputi kontrol ketat terhadap kondisi sistemik, farmakoterapi intravitreal, dan fotokoagulasi laser. Dengan diagnosis dini dan penatalaksanaan yang cepat, ketajaman penglihatan akhir yang baik dapat dicapai pada sebagian besar pasien dengan DR (Shukla V. Unnati, 2023).

Etiologi

Retinopati diabetik menyerang orang dengan diabetes melitus yang terdiagnosis atau tidak. Kecenderungan untuk mengembangkan retinopati diabetik berbanding lurus dengan usia pasien dan durasi diabetes, serta kontrol glikemik yang buruk dan tingkat tekanan darah yang berfluktuasi.

Faktor risiko retinopati diabetik dapat diklasifikasikan menjadi; (Wang et al., 2022).

- a. Tidak dapat dimodifikasi
 - 1) Masa pubertas
 - 2) Kehamilan
- b. Dapat dimodifikasi;
 - 1) Hipertensi
 - 2) Kegemukan
 - 3) Dislipidemia
 - 4) Kontrol glikemik yang buruk

- 5) Nefropati
- c. Faktor risiko yang lebih baru
- 1) Peradangan
 - 2) Apolipoprotein
 - 3) Pengaruh hormonal-leptin dan adiponektin
 - 4) Vitamin D
 - 5) Stres oksidatif
 - 6) Faktor genetik (Schreur et al., 2018).

Patofisiologi

Hiperglikemia kronis dianggap sebagai agen patogen utama pada DR. Hiperglikemia menyebabkan aktivasi jalur alternatif metabolisme glukosa, termasuk jalur poliol. Stres oksidatif, aktivasi protein kinase C, dan glikasi protein non-enzimatik menyebabkan produk akhir glikasi lanjut (AGEs). Hasil dari jalur alternatif ini adalah aktivasi sitokin bersama dengan faktor pertumbuhan dan disfungsi endotel vaskular, yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan oklusi mikrovaskuler. Iskemia retina, yang terjadi akibat oklusi mikrovaskuler, menyebabkan pembentukan IRMA (kelainan mikrovaskuler intraretinal) dan neovaskularisasi. Pada jalur poliol, glukosa direduksi menjadi sorbitol oleh enzim aldosa reduktase. Impermeabilitas sorbitol menyebabkan akumulasinya di seluruh sel retina yang menyebabkan kerusakan osmotik pada sel. Selain itu, penggunaan NADPH (reduksi nikotinamida adenin dinukleotida fosfat) selama proses reduksi menyebabkan kerusakan oksidatif lebih lanjut.

Stres oksidatif disebabkan oleh peningkatan kadar spesies oksigen reaktif (ROS), yang menyebabkan kerusakan sel dan jaringan. Protein kinase C terlibat dalam transduksi sinyal. Aktivasinya menyebabkan perubahan membran basal dan perubahan vaskular seperti peningkatan permeabilitas pembuluh darah, pelepasan faktor pertumbuhan angiogenik, stasis pembuluh darah, dan oklusi kapiler. Dalam glikasi protein non-enzimatik, gula pereduksi bereaksi dengan asam amino bebas dari asam nukleat, protein, dan lipid yang

mengarah pada pembentukan produk akhir glikasi lanjut yang bertanggung jawab atas perubahan protein matriks ekstraseluler. Perubahan morfologi yang terlihat pada pembuluh darah retina kecil pada DR meliputi hilangnya perisit secara dini, penebalan membran basal, hilangnya sel endotel, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, agregasi trombosit, leukostasis, dan putusnya kapiler.

Retinopati diabetik tidak hanya memengaruhi pembuluh darah mikro retina tetapi juga sel Müller, yang merupakan sel glial primer retina. Fungsi sel Müller adalah menjaga integritas struktural retina, pengaturan sawar darah-retina dan aliran darah retina, pengambilan dan daur ulang berbagai neurotransmitter, senyawa asam retinoat, dan ion (seperti kalium), pengaturan metabolisme dan suplai nutrisi ke retina. Pada diabetes, terjadi penurunan regulasi saluran Kir 4.1 yang menyebabkan penyerapan kalium terus menerus yang menyebabkan pembengkakan sel Muller, yang menyebabkan disfungsi sel Muller. Akumulasi cairan di dalam sel Muller bertanggung jawab atas DME. Keterlibatan awal neuron retina bagian dalam dan sel Müller dapat ditemukan pada DR praklinis dan klinis awal (Shukla V. Unnati, 2023).

Penatalaksanaan

a. Pengendalian Sistemik Umum Diabetes

Status sistemik harus dioptimalkan oleh;

- 1) Kontrol metabolik yang ketat terhadap diabetes,
- 2) Mempertahankan kadar HbA1C di bawah 7%,
- 3) Modifikasi gaya hidup seperti olahraga rutin dan pola makan diabetes yang tepat,

Pasien harus mengunjungi ahli diabetes untuk kunjungan tindak lanjut yang tepat dan minum obat antidiabetes tepat waktu. Penyakit sistemik lainnya seperti hipertensi, dislipidemia, hipoproteinemia, anemia, nefropati, neuropati, penyakit jantung, dan lain-lain juga harus ditangani dengan pengobatan masing-masing dan kolaborasi antarprofesional yang baik.

b. Penatalaksanaan Retinopati Diabetik Non-Proliferatif (NPDR)

Kontrol glikemik yang ketat dan kepatuhan pasien terhadap pengobatan antidiabetes adalah kunci untuk menangani kasus NPDR. Stres harus berada pada pengendalian sistemik diabetes melitus yang tepat, dan mengawasi perkembangan temuan pada mata. Penyakit penyerta yang terkait harus diatasi. Investigasi sistemik terperinci oleh dokter atau ahli endokrinologi harus dilakukan untuk menyingkirkan efek samping sistemik diabetes melitus lainnya.

Jadwal tindak lanjut yang disarankan diberikan.

- 1) NPDR sangat ringan-tindak lanjut setiap tahun
- 2) NPDR ringan sampai sedang-tindak lanjut 6-12 bulanan. 16% kasus NPDR ringan dan 23% kasus NPDR sedang berkembang ke tahap proliferasi dalam waktu empat tahun
- 3) NPDR Parah hingga Sangat Parah-Tutup tindak lanjut dalam 2-4 bulan. 50% kasus NPDR berat dan 75% kasus NPDR sangat parah berkembang menjadi PDR dalam waktu satu tahun (Shukla V. Unnati, 2023).

c. Penatalaksanaan Retinopati Diabetik Proliferatif (PDR)

Fotokoagulasi panretinal (PRP) telah dianggap sebagai pengobatan standar retinopati diabetik proliferatif selama berabad-abad. Namun karena sifatnya yang merusak, penelitian intensif dilakukan untuk menemukan cara alternatif pengelolaan retinopati diabetik yang non-destruktif. Berbagai penelitian mengevaluasi peran suntikan anti-VEGF intravitreal pada kasus PDR. Karena terbatasnya waktu paruh suntikan ini, suntikan berulang pada interval waktu yang tepat menjadi suatu keharusan. Oleh karena itu efektivitas biaya dari rezim ini dipertanyakan. Ramuan injeksi intravitreal dan fotokoagulasi pan-retina, tergantung pada tingkat keparahan penyakit dan mempertimbangkan ada tidaknya edema makula, dapat membantu menangani pasien retinopati diabetik.

- 1) PDR non-risiko tinggi tanpa DME; Tindak lanjut 2 hingga 4 bulanan dan fotokoagulasi pan-retina segera harus dilakukan jika terjadi PDR risiko tinggi. Beberapa dokter melakukan PRP pada semua kasus PDR.
- 2) PDR risiko tinggi tanpa edema makula; Fotokoagulasi pan-retina harus dimulai.
- 3) PDR dengan DME; Kombinasi suntikan anti-VEGF intravitreal dan sesi PRP harus dipertimbangkan.
- 4) PDR berisiko tinggi di mana fotokoagulasi lengkap tidak mungkin dilakukan. Alternatif seperti cryopexy atau vitrektomi harus dipertimbangkan. (Papadakis GZ, Millo C, 2008).

Dalam Protokol S DRCR.net, perbandingan keamanan dan kemanjuran PRP dengan injeksi ranibizumab 0,5 mg intravitreal dipelajari. Hasil utama dari protokol S ranibizumab 0,5 mg tidak kalah dengan PRP. Oleh karena itu, ranibizumab mungkin bersaing dengan PRP untuk menjadi pengobatan lini pertama dalam waktu dekat. Biaya tinggi, suntikan berulang, kunjungan tindak lanjut berkali-kali, distorsi anatomi dan fisiologi vitreous karena suntikan berulang, kemungkinan endophthalmitis, dan takifilaksis merupakan faktor penghambat (Sun et al., 2020).

2. Neuropati diabetika

Definisi Neuropati Perifer Diabetik (DPN)

DPN merupakan salah satu komplikasi mikrovaskuler, terjadinya gangguan saraf akibat penyakit diabetes, yang ditandai dengan kesemutan, nyeri, atau mati rasa. Meski dapat terjadi pada saraf di bagian tubuh mana pun, neuropathy diabetik lebih sering menyerang saraf di area perifer terutama di bagian tangan dan kaki ketika kadar gula darah mengalami peningkatan (Akter, 2019). Meningkatnya prevalensi diabetes telah meningkatkan kejadian komplikasi diabetes kronis. Neuropati perifer diabetik (DPN) sering terjadi sebagai komplikasi kronis diabetes yang umum. Polineuropati simetris distal (DSPN) adalah DPN yang paling umum, memengaruhi sekitar 50%

pasien diabetes Tipe II setelah 10 tahun dan setidaknya 20% pasien diabetes Tipe I setelah 20 tahun. Selain itu, DSPN mungkin muncul pada sekitar 20-25% pasien yang baru didiagnosis menderita diabetes Tipe II. Meskipun sebagian besar pasien DPN tidak merasakan nyeri, DPN nyeri memengaruhi sekitar 15-30% dari seluruh pasien diabetes. DPN yang menyakitkan, seperti kondisi nyeri kronis lainnya, secara signifikan menurunkan kualitas hidup pasien. Selain itu, nyeri akibat DPN seringkali sulit disembuhkan dengan pengobatan, dan berbagai strategi saat ini sedang dicoba untuk menanganinya. Karena tidak ada terapi atau modalitas tunggal yang efektif atau sesuai untuk setiap pasien DPN, maka penerapan beberapa alternatif untuk mengatasi nyeri akibat DPN diperlukan (Chang and Yang, 2023).

DPN merupakan penyakit mikrovaskular yang mengenai pembuluh darah arteri kecil yang menyuplai darah ke perifer. Lebih dari 40% pasien DM tipe II mengalami neuropati perifer diabetik/DPN. Adapun gejala yang ditimbulkan sangat beragam, tergantung letak saraf yang mengalami gangguan. Pada beberapa kasus di temukan keluhan seperti merasakan kesemutan, kram, atau nyeri di area perifer terutama di bagian ekstremitas atas (tangan) dan ekstremitas bawah (kaki). Jika tidak ditangani secara benar maka perlahan-lahan bagian tersebut akan mengalami neuropathy, kondisi ini yang sering kali menyebabkan penderita diabetes tidak menyadari adanya luka. Luka yang terjadi di area perifer jika tidak ditangani dengan baik akan menyebar luas, hingga menimbulkan infeksi dan kematian jaringan (Morrison et al., 2014).

Etiologi Neuropati Perifer Diabetik

Neuropati perifer diabetik disebabkan karena kadar glukosa darah tinggi, serta kadar lemak yang tinggi seperti trigliserida. Seiring berjalannya waktu kadar glukosa dan trigliserida yang tinggi dalam darah dapat mengakibatkan kerusakan pada saraf (Sartika and Armi, 2023).

- a. Penebalan dinding pembuluh darah yang memasok saraf, sehingga menyebabkan penurunan nutrisi.

- b. Demielinisasi sel-sel Schwann yang mengelilingi dan menyekat saraf, yang memperlambat hantaran saraf.
- c. Perubahan biokimia sel saraf dan kegiatan metabolik pada sel schwan yang diakibatkan oleh adanya penimbunan sorbitol dan fruktosa serta penurunan mioinositol dan penurunan aliran darah.

Patofisiologi

Diabetes sering memengaruhi sistem saraf tepi. Badan sel neuron sensorik pada sistem saraf tepi terletak di luar sawar darah otak. Mereka lebih rentan terhadap cedera terkait diabetes dibandingkan neuron motorik. Neuron kecil yang tidak bermielin yang disebut serabut C merupakan neuron sensorik yang terdiri dari sebagian besar neuron sensorik di sistem saraf tepi, membawa informasi nosiseptif, khususnya tentang panas dan nyeri. Karena distribusi saluran ion yang seragam di sepanjang akson neuron kecil yang tidak bermielin, kekurangan mielin menyebabkan konduksi yang lambat dan terus menerus. Selain itu, serabut A δ yang kecil dan bermielin tipis menyampaikan informasi tentang tekanan, sentuhan, dan dingin. Serabut bermielin penuh dengan diameter berbeda, A β dan A α , disebut sebagai serabut besar, bertanggung jawab atas getaran dan penginderaan posisi. Mielin, yang diproduksi oleh sel Schwann, membungkus akson serat-serat ini dan membentuk simpul Ranvier dan paranode, yang diperlukan untuk konduksi saraf yang cepat dan sambungan yang rapat. Kerusakan seperti degenerasi dini dan hilangnya serabut C dan A δ diamati pada pasien yang baru-baru ini mengalami nyeri pada kaki yang berupa kesemutan, terbakar, dan tertusuk-tusuk, diikuti dengan demielinasi/remielinasi awal pada serabut besar. Selain itu, hilangnya aksonal serat besar terjadi pada pasien diabetes, dan pasien menderita kehilangan proprioception dan mati rasa pada kaki yang bergerak ke proksimal seiring berjalannya waktu.

Neuropati diabetik ditandai dengan hilangnya aksonal dari distal ke proksimal dan gejala yang menyertainya. Meskipun hiperglikemia adalah penyebab utama DPN pada diabetes Tipe I, dislipidemia

adalah penyebab utama DPN pada diabetes Tipe II. Diabetes menyebabkan glukosa dan asam lemak bebas menumpuk di sel Schwann. Dalam keadaan hiperglikemik, glukosa berpindah ke sel Schwann secara berlebihan melalui transporter glukosa 3 dan mengalami glikolisis. Jumlah piruvat yang dihasilkan melebihi kapasitas penanganan metabolik siklus asam trikarboksilat (TCA), yang menyebabkan metabolisme anaerobik dan akumulasi laktat. Laktat kemudian dipindahkan dari sel Schwann ke akson, menyebabkan disfungsi mitokondria dan degenerasi aksonal.

Peningkatan beban substrat asam lemak jenuh rantai panjang yang disebabkan oleh dislipidemia dikaitkan dengan peningkatan β -oksidasi untuk membentuk asetil koenzim A. Asilkarnitin beracun terakumulasi di dalam sel Schwann dan dibawa ke akson ketika kapasitas oksidasi siklus TCA terlampaui, yang mengakibatkan disfungsi mitokondria dan degenerasi aksonal. Serabut saraf kecil dan besar menjadi kekurangan energi karena berkurangnya fungsi mitokondria dalam badan sel, dan akson panjang kehilangan kemampuan fungsionalnya dan terjadi degenerasi. Akson yang terjauh dari badan sel menjadi yang paling rentan. Kerentanan ini terjadi karena lebih sedikit mitokondria fungsional yang berhasil melakukan perjalanan jarak jauh dari badan sel ke terminal paling distal di sepanjang panjang aksonal. Serat kecil yang mengirimkan rasa sakit dan disestesia khususnya rentan terhadap kehilangan energi (Chang and Yang, 2023).

Klasifikasi Neuropati Perifer Diabetik

Neuropati diabetik berdasarkan letak serabut saraf yang terkena lesi dibagi menjadi (National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases/NIDDK, 2013) dalam (Sartika and Armi, 2023).

a. Neuropati Perifer

Neuropati perifer yaitu salah satu jenis kerusakan saraf yang terjadi pada lengan dan tungkai. Biasanya terjadi terlebih dahulu pada kaki dan tungkai dibandingkan pada tangan dan lengan.

Sekitar sepertiga hingga setengah dari penderita diabetes memiliki neuropati perifer.

b. Neuropati Autonom

Neuropati outonom merupakan kerusakan pada saraf yang mengontrol organ internal. Masalah yang ditimbulkan meliputi masalah dalam mengendalikan fungsi jantung, mengatur tekanan darah dan kadar gula darah, sistem pencernaan, kandung kemih, organ seks, kelenjar keringat dan mata.

c. Neuropati Proksimal

Neuropati proksimal dapat menyebabkan rasa nyeri di paha, pinggul, pantat dan dapat menimbulkan kelemahan pada tungkai.

d. Neuropati Fokal

Neuropati fokal dapat menyebabkan kelemahan mendadak pada satu atau sekelompok saraf, sehingga mengakibatkan terjadinya kelemahan pada otot serta menyebabkan rasa nyeri. Kerusakan saraf yang sering terjadi pada bagian tangan, kepala, batang tubuh, atau tungkai.

Manifestasi Klinis Neuropati Perifer Diabetik

Neuropati perifer dapat menyebabkan kelemahan otot dan hilangnya refleks, terutama pada pergelangan kaki. Hal ini mengakibatkan perubahan cara berjalan dan perubahan bentuk kaki seperti hammertoes. Selain itu, neuropati perifer menimbulkan gejala meliputi (National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases/NIDDK, 2013) dalam (Sartika and Armi, 2023).

- a. Mati rasa atau tidak sensitif terhadap nyeri atau suhu
- b. Perasaan kesemutan, terbakar, atau tertusuk-tusuk
- c. Nyeri yang tajam atau kram
- d. Terlalu sensitif terhadap tekanan walau hanya tekanan ringan
- e. Kehilangan keseimbangan serta koordinasi
- f. Kaki bengkok
- g. Kehilangan kekencangan otot di tangan dan kaki

Gejala-gejala yang timbul dari neuropati perifer sering bertambah parah pada malam hari. Akibat adanya penekanan ataupun luka pada

daerah yang mengalami mati rasa, dapat berisiko mengalami ulkus. Jika tidak ditangani secara tepat, maka dapat terjadi infeksi yang menyebar hingga ke tulang dan amputasi.

Komplikasi

Neuropati Diabetik dapat menyebabkan beberapa komplikasi antara lain:

- a. Infeksi dan kematian jaringan di kaki
- b. Kerusakan dan perubahan bentuk sendi
- c. Infeksi saluran kemih
- d. Gastroparesis

Pemeriksaan

Pemeriksaan yang dilakukan pada Neuropati Perifer meliputi Pemeriksaan fisik yang mencakup pemeriksaan neurologis dan pemeriksaan kaki. Pemeriksaan tersebut akan melihat tanda-tanda atau masalah yang terjadi pada kaki dan memeriksa aliran darah, sensitivitas atau sensasi pada kaki dengan cara National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases/NIDDK, 2013) dalam (Sartika and Armi, 2023).

- a. Menempatkan garpu tala diposisi lebih tinggi dari jari-jari kaki. Ini dilakukan untuk memeriksa apakah kaki tersebut dapat merasakan getaran
- b. Menyentuh setiap kaki dan beberapa jari kaki dengan untaian nilon dengan tujuan apakah kaki tersebut dapat merasakan sentuhan itu. Prosedur ini disebut juga sebagai tes monofilamen.
- c. Meninjau gaya berjalan atau pola saat berjalan
- d. Menguji keseimbangan

Pemeriksaan pasien dengan neuropati diabetik mencakup:

- a. Pemeriksaan umum kaki dan alas kaki pasien
- b. Penilaian muskuloskeletal untuk deformitas
- c. Penilaian neurologis
- d. Penilaian vaskular pada kaki dan Penilaian detak jantung dan tekanan darah

Pemeriksaan laboratorium umumnya tidak diperlukan untuk diagnosis neuropati perifer diabetik, namun biasanya digunakan untuk membantu mengetahui penyebab lain dari neuropati. Pemeriksaan tersebut meliputi tes darah lengkap, CRP, HbA1c, tes fungsi hati, pembersihan kreatinin, vitamin B12, folat dan tes hormon perangsang tiroid serta pemeriksaan untuk paraprotein. Biasanya tes ini hanya akan diminta setelah berkonsultasi dengan spesialis terkait, seperti Ahli Endokrinologi atau Ahli Saraf, mis. analisis cairan serebrospinal (CSF) untuk mengevaluasi CIDP atau pengujian genetik jika dicurigai adanya neuropati perifer herediter. Tes tambahan, dapat dipertimbangkan jika ada kecurigaan klinis dari penyebab potensial tertentu (Win, 2020).

Penatalaksanaan

Mengelola neuropati diabetik dalam perawatan primer. Tujuan utama pengobatan neuropati diabetik adalah mengurangi gejala pasien ke tingkat yang dapat ditoleransi dan mencegah kerusakan saraf lebih lanjut. Tidak ada pengobatan khusus yang dapat membalikkan kerusakan sistem saraf pada orang dengan neuropati perifer diabetik, tetapi kontrol glikemik yang baik dapat menstabilkan atau bahkan meningkatkan neuropati perifer dalam jangka panjang. Oleh karena itu diperlukan juga terkait pendidikan kesehatan kepada pasien diabetes melitus agar memahami kondisi mereka dan kemampuan untuk mengatur diri sendiri. Penatalaksanaan di luar kendali glikemik ditujukan untuk mengendalikan gejala, terutama nyeri, dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Melindungi kaki yang tidak sensitif dari trauma juga merupakan bagian penting dari manajemen untuk menghindari perkembangan bisul (Win, 2020).

- a. Mengelola kadar glikemik dapat mencegah kerusakan lebih lanjut dan mengontrol rasa sakit
- b. Perawatan kaki
- c. Penatalaksanaan nyeri

Faktor Risiko Neuropati Perifer Diabetik

Faktor risiko neuropati perifer diabetik/DPN pada pasien DM tipe II yaitu:

a. Usia

Adanya proses penuaan menyebabkan berkurangnya kemampuan sel beta pankreas dalam memproduksi insulin (Kurnia Shara Trisnawati, Soedjono Setyorogo, 2013). Usia ≥ 50 tahun memiliki risiko yang lebih besar untuk terkena neuropati perifer diabetik. Semakin bertambah usia, maka kelenturan pembuluh darah akan berkurang, sehingga dapat memengaruhi vaskularisasi organ-organ tubuh (Gonzales et all dalam putri dan agung, 2020) dalam(Ning Siti, 2021).

b. Jenis kelamin

Neuropati perifer berisiko dialami oleh laki-laki, akan tetapi keluhan akan nyeri neuropatik lebih banyak dilaporkan oleh perempuan dibandingkan laki-laki (Roman-Pintos, Villegas-Rivera, Rodriguez-Carrizalez, Miranda-Diaz, dan Cardona-Munoz, 2016). Pada artikel temuan, terdapat empat artikel yang menemukan jenis kelamin laki-laki lebih berisiko mengalami neuropati perifer. Hal ini dapat dikaitkan dengan sifat perempuan yang lebih pandai dalam melakukan perawatan diri, seperti perawatan kaki, di mana perawatan kaki yang baik dan rutin dapat menurunkan risiko neuropati perifer dan ulkus kaki diabetik (Gogia dan Rao, 2017) dalam (Ning Siti, 2021).

c. Durasi/lama menderita Diabetes Melitus (DM)

Semakin lama durasi diabetes melitus maka risiko terjadinya Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN) meningkat sebanyak 25%. Hal ini dikarenakan semakin lama durasi seseorang menderita menderita meningkatkan terjadinya berbagai macam komplikasi baik mikrovaskuler maupun makrovaskuler. Teori ini juga didukung dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Partanen J, et.al yang menemukan bahwa prevalensi dari sindroma neuropati pada tungkai bawah meningkat sampai 42%

setelah 10 tahun dan berlanjut seiring dengan durasi penyakit diabetes melitus. (Rofana Aghniya, 2017) dalam(Ning Siti, 2021). Lamanya menderita DM dengan hiperglikemi memengaruhi perubahan terhadap dinding pembuluh darah. Dalam kurun waktu <10 tahun seseorang terdiagnosis DM, menyebabkan penurunan fungsi sel beta pankreas seiring dengan lama seseorang penderita DM. penurunan fungsi sel beta pankreas akan berdampak pada berkurangnya jumlah produksi insulin di dalam darah akan menurunkan proses glikolisis di dalam sel. Akibatnya glukosa yang tidak terserap oleh sel akan menyebabkan peningkatan akumulasi glukosa pada pembuluh darah, hal tersebut yang dapat menyebabkan pasien diabetes mengalami neuropati perifer (Suyanto, 2017) dalam(Ning Siti, 2021).

d. Kontrol gula darah

Komplikasi kronik diabetes melitus seperti neuropati perifer sangat berhubungan dengan lamanya paparan hiperglikemia yang terjadi sehingga dapat merusak kapiler darah dan serabut saraf secara perlahan. Hal ini akan semakin berat bila kontrol glikemik buruk atau HbA1c yang tinggi. Kadar glukosa darah pada waktu puasa ≥ 126 mg/dl, kadar glukosa darah dua jam sesudah makan ≥ 200 mg/dl, kadar A1C $< 7\%$ (Tarwoto, 2016), serta kontrol glikemik merupakan faktor paling penting dalam perkembangan neuropati, di mana peningkatan 1% HbA1c meningkatkan 10-15% neuropati (Bondar dan Popa, 2018). HbA1c ini digunakan untuk menilai pengendalian glukosa jangka panjang 2 – 3 bulan yang berfungsi untuk memberikan informasi jelas dan mengetahui sampai seberapa efektif terapi yang sudah diberikan. Kontrol glukosa darah yang teratur dapat mencegah munculnya komplikasi neuropati diabetik. Keteraturan kontrol glukosa darah merupakan deteksi dini yang akan memberi kesempatan untuk pengobatan dan pencegahan komplikasi yang efektif (Bril et al., 2018).

- e. Faktor risiko kardiovaskular seperti hipertensi, dislipidemia, overweight, obesitas dan mikroalbuminemia serta adanya komplikasi mikrovaskuler lain seperti nefropati dan retinopati.

3. Nefropati diabetika

Nefropati diabetik (DN) adalah salah satu komplikasi mikrovaskuler kronis diabetes yang paling ditakuti dan penyebab utama penyakit ginjal stadium akhir (end-stage renal disease/ESRD). Gambaran klasik DN ditandai dengan hiperfiltrasi dan albuminuria pada fase awal yang kemudian diikuti penurunan fungsi ginjal secara progresif. Gambaran penyakit ginjal diabetik (Diabetic Kidney Disease/DKD) dapat bervariasi terutama pada pasien DM2 di mana adanya patologi glomerulus/tubular lain dan penyakit pembuluh darah perifer yang parah dapat menjadi faktor perancu yang penting. Kematian karena semua penyebab pada individu dengan DKD kira-kira 30 kali lebih tinggi dibandingkan pada pasien diabetes tanpa nefropati dan sebagian besar pasien dengan DKD akan meninggal karena penyakit kardiovaskular sebelum mereka mencapai ESRD. Penatalaksanaan gangguan metabolik dan hemodinamik untuk pencegahan dan penundaan perkembangan DKD sangatlah penting. DKD merupakan tantangan global dan beban sosial dan ekonomi yang signifikan (Sagoo, M.K., Gnudi, 2020).

Prevalensi diabetes secara global berkembang pesat, terutama di negara-negara berkembang. Dengan meningkatnya prevalensi diabetes, prevalensi DN juga diprediksi akan meningkat, jika tidak ada perbaikan segera dalam strategi klinis pencegahan DN. Mendiagnosis DN juga menghadapi tantangan terkait dengan banyaknya pasien DN yang tidak mengikuti pola klasik DN, serta masalah mendiagnosis DN tanpa retinopati yang prevalensinya mencapai 40%. DN nonproteinurik dan DN tanpa retinopati lebih sering terjadi pada pasien DM Tipe II. Karena terapi blokade sistem renin-angiotensin (RAS) biasanya dimulai hanya setelah albuminuria persisten, tidak adanya albuminuria dapat mempersulit penentuan waktu yang tepat untuk memulai intervensi terapeutik intensif.

Patogenesis DN sangat kompleks dan masih belum sepenuhnya dipahami, sehingga menghasilkan hasil terapi yang buruk. Terapi standar, dengan gula darah dan tekanan darah yang ketat telah terbukti tidak mampu menghentikan perkembangan DN menjadi ESRD dan kematian terkait DN. Meningkatkan pemahaman dan mengeksplorasi mekanisme patogenik DN penting dalam mengembangkan strategi baru untuk mengobati DN. Ada banyak jalur dan mediator yang terlibat dalam perkembangan dan perkembangan DN, termasuk stres oksidatif, angiotensin II (Ang-II), dan proses inflamasi, yang baru-baru ini dianggap memainkan peran penting. Memahami fitur utama dari mekanisme inflamasi yang terlibat dalam pengembangan dan perkembangan DN juga memungkinkan identifikasi target potensial baru dan memfasilitasi desain strategi terapi antiinflamasi yang inovatif (Samsu, 2021).

Pendekatan Diagnosis Nefropati Diabetik

a. Skrining Nefropati Diabetik

Secara konvensional, sejarah alamiah DN dengan mikroalbuminuria menjadi kelainan pertama yang terjadi pada individu yang menderita komplikasi ini. Hal ini diikuti dengan makroalbuminuria dan penurunan fungsi ginjal. Atas dasar ini, skrining dan diagnosis DN masih didasarkan pada penilaian albuminuria. Berdasarkan rekomendasi (ADA), skrining dilakukan untuk setiap penderita dengan DMT2 dengan mengukur fungsi ginjal dan albuminuria pada saat diagnosis dan setiap tahun setelahnya; sedangkan pada DMT1, dimulai setelah 5 tahun terdiagnosis. Namun karena prevalensi mikroalbuminuria sebelum 5 tahun pada DMT1 dapat mencapai 18%, maka disarankan untuk melakukan skrining sejak 1 tahun terdiagnosis. Pada pasien DMT2, 7% pasien mengalami mikroalbuminuria saat didiagnosis diabetes. Jika tes skrining tidak menunjukkan mikroalbuminuria, maka skrining harus diulang setiap tahun untuk pasien DMT1 dan DMT2. Albuminuria dapat diukur menggunakan urin spot yang mengukur rasio albumin-kreatinin

(ACR) atau urin 24 jam, sedangkan fungsi ginjal dianjurkan menggunakan basis kreatinin serum (CKD-EPI). Jika peningkatan albuminuria terdeteksi, hal ini harus dikonfirmasi dengan pengujian berulang selama 3 sampai 6 bulan; diperlukan minimal dua kali peningkatan kadar ACR dengan selang waktu lebih dari 3 bulan sebelum seseorang dianggap mengalami peningkatan albuminuria. Pasien dengan mikro dan makroalbuminuria harus menjalani evaluasi mengenai adanya hubungan komorbiditas, terutama retinopati dan penyakit makrovaskular (Samsu, 2021).

b. **Diagnosis Nefropati Diabetik**

Definisi DN didasarkan pada pedoman saat ini dengan menggunakan empat kriteria utama: penurunan fungsi ginjal, retinopati diabetik, proteinuria, dan penurunan GFR. Namun, ciri khas DN adalah albuminuria persisten, disertai retinopati dan tidak ada bukti adanya penyakit ginjal alternatif. Secara praktis, DN adalah sindrom klinis pada pasien DM yang ditandai dengan albuminuria persisten (>300 mg/hari atau >200 μ g/menit) pada 2 dari 3 pemeriksaan dalam 3-6 bulan, penurunan GFR secara progresif, dan hipertensi. Pada dasarnya, perkembangan alami DN berbeda-beda berdasarkan jenis diabetes dan adanya albuminuria (30-300 mg/hari). Pada diabetes melitus Tipe I, DN jarang muncul dalam 10 tahun pertama setelah diagnosis, namun antara 10 dan 20 tahun, kejadian DN adalah sekitar 3% per tahun. Setelah 20 tahun, angka kejadiannya menurun sehingga orang dengan fungsi ginjal normal dan ekskresi albumin urin normal setelah 30 tahun menderita diabetes melitus Tipe I memiliki risiko lebih rendah terkena DN. Oleh karena itu, risiko terjadinya DN bervariasi antar individu dan tidak hanya bergantung pada durasi diabetes melitus Tipe I namun juga dipengaruhi oleh faktor lain (Samsu, 2021).

Penatalaksanaan Nefropati Diabetik

Pada pasien DN, terapi standar masih berfokus pada pengendalian glukosa dan tekanan darah, dengan target menghentikan perkembangan DN dan regresi albuminuria. Target regresi albuminuria ini didasarkan pada asumsi bahwa penurunan albuminuria pada individu penderita diabetes menghasilkan outcome ginjal dan CVD yang lebih baik. Namun pendekatan ini terbukti hanya mampu memperlambat laju perkembangan namun tidak menghentikan atau memulihkan penyakit, sehingga prevalensi DN masih terus meningkat. Namun, albuminuria tetap menjadi prediktor kuat penurunan eGFR dan target utama terapi renoprotektif, terutama pada gangguan fungsi ginjal sedang hingga berat. Salah satu faktor risiko terpenting untuk berkembangnya penyakit ginjal pada pasien diabetes adalah timbulnya dan menetapnya proteinuria. Selain pendekatan di atas, tindakan nonspesifik lainnya masih harus diterapkan, termasuk penurunan berat badan, pembatasan protein, penurunan lipid dan berhenti merokok (Quiroga, Arroyo and De Arriba, 2015). Kelebihan berat badan dan obesitas meningkatkan hiperfiltrasi dan disregulasi hormonal spesifik yang berhubungan dengan adipokin yang berperan dalam DN. Penurunan berat badan pada pasien diabetes obesitas telah terbukti mengurangi albuminuria. Dalam beberapa tahun terakhir, alternatif farmakologis untuk DN, seperti heparin atau turunan heparin (Sulodexide) dan terapi antibodi, telah diusulkan untuk mengobati sindrom vaskular glomerulus (Samsu, 2021).

Faktor Risiko Perkembangan Nefropati Diabetik

Hiperglikemia, hipertensi, obesitas, merokok, ras, pria, dislipidemia, usia, dan faktor genetik merupakan faktor risiko utama untuk perkembangan DN. Saudara kandung penderita diabetes dengan nefropati memiliki risiko 3 kali lebih besar untuk berisiko menderita penyakit yang sama dibandingkan dengan saudara kandung penderita diabetes tanpa nefropati. Perkembangan DN secara umum dibagi menjadi lima tahap. Ini disebut mikroalbuminuria, jika laju ekskresi

albumin tetap antara 30 dan 300mg/hari (20-200mg/menit). Disebut nefropati terbuka jika laju ekskresi albumin di atas 300 mg/hari. Kehadiran albuminuria dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan penyakit ginjal progresif. Sejak DN terjadi, laju penurunan GFR dan dampak buruk hipertensi mulai terlihat pada pasien diabetes Tipe I dan 2. Terdapat penurunan linear GFR sebesar 2-20mL/menit/tahun seiring dengan perkembangan DN. Jika tidak ada intervensi agresif, DN akan berkembang menjadi ESRD rata-rata dalam waktu 6-7 tahun. Tingkat penurunan fungsi ginjal setelah DN bervariasi antar pasien dan dipengaruhi oleh faktor tambahan, termasuk tekanan darah dan kontrol glikemik. Perkembangan yang lebih cepat dapat terjadi pada derajat albuminuria dan hipertensi yang lebih berat. Kehadiran retinopati juga merupakan prediktor perkembangan DN yang lebih cepat (Samsu, 2021).

4.3.2 Makroangiopati

Menurut Institut Statistik Diabetes Nasional AS, prevalensi diabetes melitus (diabetes) sebagian besar disebabkan oleh peningkatan prevalensi diabetes Tipe II. Jumlah ini sangat mengkhawatirkan karena sekitar 20-30% pasien diabetes mempunyai komplikasi makrovaskuler yang umum, termasuk penyakit jantung iskemik, serebrovaskular, dan penyakit arteri perifer. Meskipun diabetes Tipe I mungkin menawarkan model kerusakan pembuluh darah murni yang berhubungan dengan hiperglikemia, diabetes Tipe II ditandai dengan kelainan metabolik multipel, di mana efek independen dari glukosa tinggi sulit dipisahkan dari komponen lain yang sebagian besar terkait dengan resistensi insulin. Memang benar, pasien diabetes Tipe II sangat rentan untuk mengembangkan penyakit kardiovaskular aterosklerotik karena efek gabungan dari resistensi insulin, hiperglikemia dan kelainan metabolik yang terkait.

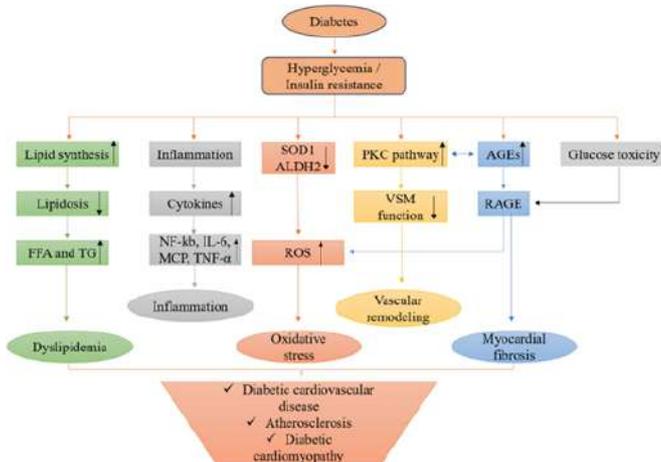
Hiperglikemia terutama bertanggung jawab terhadap terjadinya penyakit mikrovaskuler, penyebab utama kebutaan (retinopati), gagal ginjal stadium akhir (nefropati), neuropati perifer, dan kardiomiopati diabetik. Namun hiperglikemia juga diketahui memperparah penyakit makrovaskuler, sehingga menyebabkan pola penyakit yang lebih parah, menyebar, dan dipercepat. Aterosklerosis pada diabetes, dan khususnya pada diabetes Tipe II, memang

lebih agresif dibandingkan pada populasi non-diabetes, bersifat prematur, progresif cepat, dan melibatkan beberapa area arteri pada saat yang bersamaan. Hal ini diperkirakan terjadi karena gangguan metabolisme glukosa pada diabetes dapat mengubah dan meningkatkan dampak faktor risiko lain terhadap penyakit aterosklerotik. Misalnya, lipoprotein densitas rendah (LDL) rentan terhadap modifikasi oleh produk akhir terglykasi lanjutan (AGEs), yang merupakan protein termodifikasi yang terdapat dalam sirkulasi serta matriks subendotel pada diabetes. Peningkatan oksidasi lipoprotein, peningkatan penyerapan LDL oleh reseptor LDL, dan hiperagregabilitas trombosit semuanya terganggu pada diabetes. Namun, sebagian gangguan metabolisme glukosa menyebabkan aktivasi jalur spesifik yang menyebabkan kerusakan pembuluh darah. Dari sudut pandang patologis, makroangiopati diabetik memang ditandai dengan pembentukan pembuluh darah baru intra-plak akibat neovaskulogenesis dan angiogenesis yang berlebihan atau abnormal, peningkatan permeabilitas pembuluh darah kapiler, dan edema jaringan, yang mengakibatkan lebih seringnya perdarahan plak aterosklerotik dan ruptur plak, serta disfungsi mikrovaskuler jantung (Madonna. R, Damiana., 2018).

Patofisiologi Angiopati Makrovaskular pada Penderita Diabetes

Orang dengan diabetes biasanya menunjukkan masalah vaskular lokal dan sistemik yang dikenal sebagai vaskulopati diabetik, yang diperburuk oleh berbagai penyakit penyerta seperti hipertensi. Diabetes meningkatkan kemungkinan terjadinya penyakit arteri koroner, penyakit arteri perifer, dan penyakit serebrovaskular. Penderita diabetes memiliki angka kesakitan dan kematian yang lebih tinggi akibat penyakit pembuluh darah, yang merupakan proporsi kasus kematian terbesar. Gambar 1 menjelaskan detail patofisiologi komplikasi DMT2 dan konsekuensinya. Produk glikasi tingkat lanjut dan peradangan sistemik memperburuk penyakit penyerta terkait diabetes. Sebagian besar kejadian makrovaskular membutuhkan waktu lebih lama untuk bermanifestasi secara klinis, namun jika terjadi, hal ini dapat mengancam jiwa. Hal ini menekankan perlunya mendeteksi cedera vaskular sedini dan seakurat mungkin. Jaringan dengan kontraktilitas tinggi, seperti jantung, memiliki risiko lebih tinggi terkena masalah makrovaskular karena arteri, seperti koroner, menjadi tersumbat bahkan akibat kontraktilitas fisiologis, yang lebih buruk bila dikombinasikan dengan oklusi pembuluh darah patologis. Variabel metabolik, humoral, dan hemodinamik yang berkontribusi terhadap disfungsi vaskulopati diabetik semuanya saling berhubungan. Stres oksidatif yang dipicu oleh hiperglikemia, misalnya, meningkatkan produksi produk akhir glikasi lanjutan

(AGE) dan aktivasi protein kinase C (PKC). Hiperglikemia, glikasi non-enzimatik, modifikasi lipid, remodeling vaskular, produksi sitokin, dan aktivasi faktor pertumbuhan diteorikan memfasilitasi cedera pembuluh darah diabetik (Yin et al., 2024).



Gambar 4.2: Pathways Angiopati Makrovaskular

Mekanisme dan Komplikasi Diabetes dan Cedera Pembuluh Darah

Hubungan antara vaskulopati diabetik dan perubahan patologis saling terkait erat. Baik diabetes maupun AS menyebabkan cedera vaskular, memulai proses perbaikan cedera. Pada pasien dengan vaskulopati diabetik, kerusakan pembuluh darah selalu diamati, seringkali disertai dengan beberapa penyakit penyerta. Vaskulopati diabetik ditandai dengan beberapa kondisi patologis termasuk kerusakan endotel, trombosis, peradangan sistemik, dan gangguan tonus/fungsi pembuluh darah. Selain itu, diabetes menghambat perkembangan alami restorasi jaringan sepanjang fase penyembuhan. Masalah pembuluh darah, khususnya pada DMT2, dapat berdampak sistemik ke seluruh tubuh.

Defisit vaskular ini mungkin bermanifestasi sebagai penyakit kardiovaskular, yang pada akhirnya menyebabkan penyakit pembuluh darah perifer, suatu kelainan yang mengganggu fungsi pembuluh darah perifer. Beberapa mekanisme telah diidentifikasi berkontribusi terhadap penyembuhan ulkus kaki diabetik yang buruk, termasuk invasi mikroba, disintegrasi epitel, dan penurunan fungsi imunologi. Fungsi pembuluh darah yang terganggu, yang dapat menyebabkan penyembuhan yang tidak memadai, adalah salah satu

alasan mendasar yang memengaruhi semua tukak diabetes. Fungsi vaskular dalam penyembuhan luka diabetes berfokus pada perubahan fase angiogenik yang terjadi selama penyembuhan luka pada penderita diabetes. Beberapa penelitian telah mengamati tahap akhir penyembuhan luka untuk melihat apakah perubahan kematangan dan arsitektur pembuluh darah berperan dalam penyembuhan buruk terkait diabetes, masalah makrovaskular yang paling umum terkait dengan diabetes dapat dilihat pada gambar 3, serta gejala klinis yang terkait dengan cedera makrovaskular dan strategi terapinya (Yin et al., 2024).

Kelainan pada jantung dan pembuluh darah yang sering terjadi:

1. Penyakit Jantung Koroner
2. Kardiomiopati
3. Aritmia dan Kematian Mendadak
4. Penyakit Serebrovaskular
5. Penyakit Vaskular Perifer (Arteri)
6. Miokard infark maupun gangguan fungsi jantung karena arteriskelosis
7. Gangguan sistem pembuluh darah otak atau stroke



Gambar 4.3: Angiopati makrovaskular diabetik dan komplikasinya (Yin et al., 2024).

4.3.3 Gangren Diabetika

Gangren adalah suatu kondisi klinis jaringan iskemik dan nekrotik, seringkali melingkari sekitar jari atau ekstremitas. Hal ini diidentifikasi oleh jaringan yang berubah warna atau menjadi hitam dan terkait dengan pengelupasan bidang jaringan alami. Tiga jenis utama gangren adalah gangren basah, gangren kering, dan gangren gas. Gangren kering adalah jaringan iskemik dehidrasi yang disebabkan oleh iskemia progresif distal oklusi arteri, sering kali merupakan perkembangan penyakit arteri perifer. Gangren basah, yang mungkin kering, dengan komplikasi infeksi sekunder, disertai edema dan eritema tetapi tidak disertai krepitasi. Gangren gas adalah jenis infeksi nekrotikans spesifik dengan edema, krepitasi, dan gas pada radiografi. Infeksi jaringan lunak nekrotikan tumpang tindih dengan penyebab infeksi gangren dan melibatkan lesi kulit nekrotik yang dapat meluas ke kompartemen subkutan, fasia, dan otot. Hilangnya jaringan akibat gangren dapat menurunkan kualitas hidup secara signifikan karena nyeri yang terkait, terbatasnya mobilitas, dan peningkatan risiko rawat inap. Kondisi ini juga dapat berkembang menjadi morbiditas dan mortalitas yang besar, dengan risiko beberapa kali operasi dan kematian seiring dengan perkembangan penyakit (Buttolph, A., & Sapra, 2023).

Ketika neuropati perifer berkembang, kejadian tahunan pembentukan ulkus meningkat dari satu persen menjadi lebih dari tujuh persen. Angka kematian selama tiga tahun bagi penderita diabetes meningkat dari 13% menjadi 28%. Faktor utama lainnya dalam infeksi kaki diabetik adalah gangguan aliran darah. Dengan adanya trauma lokal dan penyakit mikrovaskuler, infeksi kaki diabetik dapat bervariasi dari kasus sederhana selulitis hingga gangren yang parah. Osteomielitis terjadi pada 15% ulkus, dan 15% di antaranya memerlukan amputasi. Faktanya, sekitar 60% pasien yang menjalani amputasi ekstremitas bawah memiliki penyebab utama ulkus kaki diabetik. Setelah amputasi ekstremitas bawah, angka kematian dalam lima tahun melonjak menjadi 60%. Ulkus kaki diabetik merupakan awal dari amputasi dan kematian, oleh karena itu, segala upaya harus dilakukan untuk mencegahnya. Mengobati infeksi kaki diabetik tidaklah mudah karena aliran darah terganggu dan antibiotik biasanya tidak dapat menjangkau area yang sakit. Pada banyak pasien diabetes melitus, infeksi kaki berkembang dan penyembuhannya memakan waktu lebih lama dibandingkan dengan pasien nondiabetes (Murphy-Lavoie HM, Ramsey A, Nguyen M, 2023).

Ulkus kaki diabetik merupakan salah satu komplikasi tersering pada pasien diabetes melitus yang tidak terkontrol dengan baik. Hal ini biasanya disebabkan oleh kontrol glikemik yang buruk, neuropati yang mendasarinya, penyakit pembuluh darah perifer, atau perawatan kaki yang buruk. Ulkus kaki diabetik menyebabkan lebih banyak pasien yang dirawat dibandingkan komplikasi diabetes lainnya. Mendidik pasien tentang komplikasi dan perlunya perawatan medis yang tepat akan mengurangi risiko komplikasi dan kepatuhan yang baik (Oliver TI, 2023).

Etiologi

Gangren kering/iskemik paling sering terjadi akibat aterosklerosis dan oklusi progresif suplai darah arteri perifer ke jaringan distal. Faktor risiko aterosklerosis perifer tumpang tindih dengan faktor risiko penyakit arteri koroner: diabetes, merokok, hipertensi, dan hiperlipidemia. Kondisi yang meningkatkan kebutuhan darah, seperti infeksi lokal dan trauma, dapat memperburuk iskemia ekstremitas. Gangren kering seringkali bersifat aseptik karena bakteri gagal bertahan hidup di jaringan kering dan mumi. Penyebab gangren iskemik yang kurang umum adalah oklusi pembuluh darah dari patologi lain. Penyakit tromboemboli jarang mengakibatkan terhentinya aliran arteri jika trombosis dipindahkan ke bagian akhir, dan trombosis arteri dapat terjadi dalam keadaan hiperkoagulasi. Trauma pada ekstremitas atau sistem pembuluh darah dapat menyebabkan iskemia dan gangren. Vaskulitis, penyakit kistik awal, jebakan poplitea, dan penyakit Buerger juga dapat menyebabkan perkembangan gangren. Kondisi ini juga dapat menyebabkan iskemia ekstremitas akut, yang jika parah dapat berkembang menjadi gangren. Iskemia ekstremitas akut didefinisikan sebagai penurunan perfusi ekstremitas secara tiba-tiba, yang didiagnosis dalam waktu dua minggu setelah timbulnya gejala. Gejala iskemia ekstremitas akut secara klasik diidentifikasi dengan paresthesia, nyeri, pucat, denyut nadi tidak ada, poikilothermia (gangguan pengaturan suhu), dan kelumpuhan (Buttolph, A., & Sapa, 2023). Gangren ekstremitas iskemik juga dapat terjadi pada ekstremitas dengan denyut perifer yang utuh akibat trombosis pada mikrosirkulasi. Gangren vena ekstremitas adalah salah satu kemungkinan penyebab mikrotrombosis terjadi pada ekstremitas yang sama dengan trombosis vena besar akut, biasanya dalam keadaan hiperkoagulasi. Gangren perifer simetris adalah kondisi lain di mana beberapa anggota tubuh dapat mengalami gangren simetris meskipun perfusi cukup; contohnya adalah purpura fulminan pada pasien dengan septikemia sekunder akibat *Neisseria meningitidis*.

Gangren basah terjadi ketika jaringan yang rusak karena aliran darah vena atau arteri yang buruk menjadi terinfeksi. Hal ini paling sering terlihat di daerah yang rentan terhadap edema (ekstremitas bawah/kaki), meskipun juga dapat terlihat di jaringan genitourinari dan mulut. Pasien diabetes lebih rentan terhadap infeksi ini karena penyembuhan luka yang buruk dan hiperglikemia. Gangren gas secara historis disebabkan oleh infeksi *Clostridium perfringens* dan spesies *Clostridium* lainnya, yang mengakibatkan mionekrosis klostridial. Organisme ini dapat menyebabkan perkembangan pesat nekrosis jaringan lokal dan tanda-tanda penyakit sistemik yang sebagian disebabkan oleh produksi eksotoksinya dan ditandai dengan adanya gas di jaringan subkutan. Infeksi bakteri tambahan juga dapat menyebabkan produksi gas dan penyebaran infeksi yang cepat, termasuk *Escherichia coli*, *Bacteroides*, *Staphylococcus epidermidis*, dan infeksi streptokokus. Fasciitis nekrotikans tipe I, ditandai dengan fasia superfisial yang rapuh, eksudat berwarna abu-abu, dan tidak adanya nanah, adalah infeksi bakteri lain yang disebabkan oleh campuran polimikroba organisme aerob dan anaerob yang juga dapat menyebabkan gas dalam jaringan (Buttolph, A., & Sapa, 2023).

Etiologi ulkus kaki diabetik bersifat multifaktorial. Penyebab umum yang mendasarinya adalah kontrol glikemik yang buruk, kapalan, kelainan bentuk kaki, perawatan kaki yang tidak tepat, alas kaki yang tidak pas, neuropati perifer dan sirkulasi yang buruk, kulit kering, dll. Sekitar 60% penderita diabetes akan mengalami neuropati, yang pada akhirnya menyebabkan tukak kaki. Risiko tukak kaki meningkat pada individu dengan kaki rata karena mereka mengalami stres yang tidak proporsional di seluruh kaki, sehingga menyebabkan peradangan jaringan di area kaki yang berisiko tinggi (Oliver TI, 2023).

Patofisiologi

Pada gangren iskemik, penurunan perfusi arteri menyebabkan pelebaran arteriol sebagai kompensasinya, mengakibatkan edema distal dan kerusakan endotel. Hal ini dapat memicu siklus mikro trombosis yang mengakibatkan kerusakan jaringan semakin parah. Karena lingkungan iskemik, disregulasi seluler lokal membatasi kemampuan penyembuhan luka yang memadai dan menyiapkan jaringan untuk kerusakan dan infeksi yang berkelanjutan. Pada gangren gas, bakteri seperti *C. perfringens* dan streptokokus grup A dapat menghasilkan banyak eksotoksin, yang mengakibatkan kerusakan jaringan lokal dan infeksi sistemik berikutnya. Toksin alfa, suatu C-lesitinase, dapat

menyebabkan nekrosis jaringan luas dan meningkatkan hemolisis sistemik (Buttolph, A., & Sapra, 2023).

Perkembangan ulkus diabetik biasanya dalam 3 tahap. Tahap awal adalah perkembangan kalus. Kalus terjadi akibat neuropati. Neuropati motorik menyebabkan kelainan bentuk fisik pada kaki, dan neuropati sensorik menyebabkan hilangnya sensorik yang menyebabkan trauma berkelanjutan. Pengeringan kulit karena neuropati otonom juga merupakan faktor penyebab lainnya. Akhirnya, trauma yang sering terjadi pada kalus menyebabkan perdarahan subkutan dan akhirnya terkikis dan menjadi ulkus. Pasien diabetes melitus juga mengalami aterosklerosis parah pada pembuluh darah kecil di tungkai dan kaki, yang menyebabkan gangguan pembuluh darah, yang merupakan penyebab lain infeksi kaki diabetik. Karena darah tidak dapat mencapai luka, penyembuhan tertunda, akhirnya menyebabkan nekrosis dan gangrene (Oliver TI, 2023).

Penatalaksanaan

Strategi penatalaksanaan perawatan luka harus mencakup pemeliharaan lingkungan luka yang lembab, pengobatan dan pencegahan infeksi, pelepasan area yang terkena, debridemen jaringan nekrotik dan biofilm, maksimalisasi perfusi, nutrisi dan pengiriman oksigen (Murphy-Lavoie HM, Ramsey A, Nguyen M, 2023). Pengobatan gangren iskemik difokuskan pada pemulihan aliran darah untuk membantu mengurangi nyeri saat istirahat dan menyembuhkan luka iskemik. Setelah ulkus berkembang menjadi gangren kering, kecil kemungkinannya jaringan akan pulih sepenuhnya, namun kehilangan jaringan dapat diminimalkan dengan penanganan medis dan bedah. Perawatan medis untuk gangren iskemik mencakup penggunaan terapi antiplatelet dengan aspirin atau clopidogrel dan pengobatan hipertensi dengan beta-blocker dan inhibitor enzim pengubah angiotensin. Hiperlipidemia harus diobati dengan statin sesuai kebutuhan, dan pasien diabetes harus mencapai kontrol glukosa yang memadai, idealnya pada hemoglobin A1C kurang dari 7%. Berhenti merokok sangat penting untuk mengurangi risiko perkembangan penyakit. Perawatan bedah iskemia ekstremitas difokuskan pada revaskularisasi untuk mengurangi rasa sakit dan mencegah kehilangan anggota tubuh. Pada keadaan iskemia akut, trombolisis intravaskular berbasis kateter dapat digunakan. Jika tidak, revaskularisasi dapat dilakukan dengan intervensi endovaskular dengan angioplasti balon (dengan atau tanpa stent), dan terapi bedah dapat melewati area stenotik atau langsung menghilangkan penyumbatan. Keputusan untuk menjalani pengobatan bypass atau

endovaskular bergantung pada lesi dan penyakit penyerta pasien, dan keterlibatan dini dalam tim vaskular multidisiplin, jika tersedia, direkomendasikan (Buttolph, A., & Sapa, 2023).

Amputasi primer (amputasi sebelum upaya revaskularisasi) direkomendasikan jika terdapat nekrosis yang signifikan pada bagian kaki yang menahan beban, nyeri yang tidak dapat disembuhkan, sepsis/infeksi yang tidak terkontrol, paresis pada ekstremitas, atau harapan hidup yang terbatas. Seringkali, amputasi di atas pergelangan kaki direkomendasikan jika terjadi nekrosis kaki yang luas. Autoamputasi juga mungkin terjadi, pemisahan spontan jaringan yang tidak dapat hidup dari jaringan yang dapat hidup; namun, serangkaian kasus pasien dengan gangren kering terkait diabetes menemukan bahwa hanya 1 dari 12 pasien yang mengalami autoamputasi, semua pasien lainnya memerlukan amputasi bedah. Jika lebih dari dua amputasi sinar digital diperlukan untuk mengobati nekrosis, disarankan untuk mempertimbangkan amputasi transmetatarsal pada kaki depan untuk mempertahankan fungsinya – amputasi beberapa jari kaki dapat berdampak buruk pada distribusi tekanan dan mengakibatkan cedera tekanan yang semakin parah.

Pengobatan dengan terapi oksigen hiperbarik telah diusulkan sebagai metode untuk meningkatkan tekanan oksigen pada jaringan iskemik. Belum ada manfaat yang ditunjukkan pada iskemia ekstremitas kritis (CLI). Perawatan eksperimental potensial lainnya mencakup penggunaan faktor pertumbuhan dan terapi sel induk untuk meningkatkan angiogenesis; namun, data klinisnya kurang. Perawatan ini saat ini terbatas pada uji klinis. Jika infeksi dicurigai sebagai gangren basah, baik berdasarkan tanda-tanda infeksi sistemik, eritema/drainase lokal, atau nyeri plantar kaki, drainase bedah segera dan debridemen (mungkin dengan amputasi ringan) diindikasikan. Pengobatan antibiotik harus dimulai untuk semua pasien dengan dugaan iskemia yang mengancam ekstremitas kronis (CLTI) dan infeksi tambahan pada kaki dalam atau gangren basah. Pembalut yang sesuai harus digunakan untuk mempertahankan kelembapan tanpa menambahkan maserasi. Pilihan antibiotik empiris harus bergantung pada faktor risiko pasien dan tingkat kerentanan lokal; cakupan gram positif biasanya diindikasikan, dengan cakupan yang diperluas pada pasien diabetes untuk mencakup potensi MRSA atau cakupan gram negatif (Murphy-Lavoie HM, Ramsey A, Nguyen M, 2023).

Gangren gas, yang terkait dengan eksotoksin, bisa menjadi sangat agresif dengan angka kematian yang tinggi jika pengobatan ditunda. Oleh karena itu

eksplorasi bedah dan debridemen direkomendasikan sesegera mungkin untuk mengukur tingkat infeksi dan mendapatkan spesimen untuk kultur/pewarnaan Gram. Lokasi pembedahan awal sering kali perlu dievaluasi ulang dan dilakukan debridemen beberapa kali. Pembedahan dalam waktu 24 jam setelah masuk rumah sakit dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup. Fasiotomi juga akan membantu mendekomposisi kompartemen fasia dan meningkatkan aliran darah. Gangren pada batang tubuh tidak dapat diamputasi, sehingga diperlukan debridemen yang agresif. Pengobatan antibiotik terhadap gangren gas dan infeksi jaringan lunak nekrotikans harus disesuaikan dengan organisme penyebab sesegera mungkin; namun, dalam evaluasi awal segera, pengobatan spektrum luas yang mencakup bakteri gram positif, gram negatif, dan anaerobik harus digunakan. Jika streptokokus grup A atau Clostridium teridentifikasi, pengobatan yang dianjurkan adalah penisilin dengan klindamisin selama 10 hingga 14 hari; klindamisin terutama dianjurkan untuk mengurangi produksi toksin. Monoterapi dengan klindamisin tidak dianjurkan karena meningkatnya angka resistensi yang dapat diinduksi. Pasien dengan infeksi nekrotikans seringkali sakit secara sistemik dan harus ditangani berdasarkan pedoman sepsis untuk resusitasi cairan dan pengobatan kerusakan organ terkait (Murphy-Lavoie HM, Ramsey A, Nguyen M, 2023).

Komplikasi

Meskipun sebagian besar pengobatan penyelamatan anggota tubuh difokuskan untuk membatasi amputasi, terutama amputasi besar (di atas pergelangan kaki, memerlukan prostetik untuk ambulasi), amputasi juga mungkin optimal bagi beberapa pasien untuk memungkinkan partisipasi dalam rehabilitasi dengan prosthesis. Namun, penelitian retrospektif menunjukkan bahwa hanya 65% pasien dengan amputasi di bawah lutut dan 29% pasien dengan amputasi di atas lutut dapat rawat jalan dalam satu tahun. Studi observasional pada pasien dua tahun setelah amputasi di bawah lutut menunjukkan bahwa 15% menjalani amputasi kontralateral, 15% berkembang menjadi amputasi di atas lutut, dan 30% meninggal (Murphy-Lavoie HM, Ramsey A, Nguyen M, 2023).

Bab 5

Gangguan Tiroid: Hipotiroidisme

5.1. Pendahuluan

Kelenjar tiroid terletak di bagian bawah leher depan. Hormon yang dilepaskan oleh kelenjar ini mengalir melalui aliran darah dan memengaruhi hampir setiap bagian tubuh, mulai dari jantung dan otak hingga otot dan kulit. Tiroid mengontrol bagaimana sel-sel tubuh menggunakan energi dari makanan, suatu proses yang disebut metabolisme. Proses metabolisme antara lain memengaruhi suhu tubuh, detak jantung, dan seberapa baik tubuh membakar kalori. Jika tubuh tidak memiliki cukup hormon tiroid, proses tubuh akan melambat dan hal tersebut berarti bahwa tubuh menghasilkan lebih sedikit energi dan metabolisme dan menjadi lamban (Miller, 2022).

Hormon tiroid sangat penting untuk perkembangan normal banyak jaringan manusia dan mengatur metabolisme hampir setiap sel dan organ dalam tubuh manusia sepanjang hidup. Hipotiroidisme, suatu manifestasi klinis dari defisiensi hormon tiroid, merupakan gejala umum pada populasi umum. Hipotiroidisme nyata didefinisikan oleh kadar hormon perangsang tiroid (TSH) di atas batas atas kisaran referensi dan kadar tiroksin bebas (fT4) di bawah batas bawah kisaran referensi (Chaker et al., 2022).

Hipotiroidisme merupakan kumpulan sindroma akibat penurunan kadar hormon tiroid dengan berbagai etiologi dan gejala. Hipotiroidisme yang tidak diobati meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Di Amerika Serikat, penyakit tiroid autoimun (tiroiditis Hashimoto) adalah penyebab paling umum dari hipotiroidisme, namun di seluruh dunia kekurangan yodium dalam makanan adalah penyebab paling umum. Gejala pasien berkisar dari penyakit tanpa gejala hingga koma miksedematosa. Saat ini, diagnosis hipotiroidisme dapat dengan mudah ditegakkan dengan tes darah sederhana dan dapat diobati dengan hormon tiroid eksogen (Patil, Rehman and Jialal, 2024).

5.2 Etiologi

Hipotiroidisme secara garis besar dibagi menjadi dua kategori: hipotiroidisme primer dan hipotiroidisme sekunder (pusat). Hipotiroidisme primer terjadi ketika kelenjar tiroid sendiri tidak dapat memproduksi cukup hormon tiroid. Lebih jarang, hipotiroidisme sekunder atau sentral disebut ketika kelenjar tiroid itu sendiri normal dan pataloginya berhubungan dengan kelenjar pituitari atau hipotalamus (Patil, Rehman and Jialal, 2024).

Defisiensi yodium adalah penyebab paling umum dari hipotiroidisme primer di wilayah yang kekurangan yodium di dunia. Penyakit tiroid autoimun adalah penyebab utama hipotiroidisme di daerah yang kekurangan yodium di Amerika Serikat. Penyebab paling umum dari tiroiditis di Amerika adalah penyakit Hashimoto, yang berkaitan erat dengan limfoma. Defisiensi yodium lokal dan pengayaan yodium dapat memengaruhi patogenesis (Taylor et al., 2018).

Penyebab umum hipotiroidisme lainnya meliputi (Taylor et al., 2018), (Garber et al., 2012),:

1. Amiodarone, thalidomide, inhibitor tirosin kinase oral (sunitinib, imatinib), stavudine, interferon, bexarotene, perchlorate, rifampicin, ethionamide, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, interleukin-2, dan litium,
2. Pengobatan kelenjar tiroid dengan yodium radioaktif,
3. Bedah tiroid
4. Radioterapi daerah kepala dan leher,

5. Hipotiroidisme sentral akibat kelainan neoplastik, infiltratif, inflamasi, genetik atau iatrogenik pada hipofisis atau hipotalamus,
6. Terapi yang lebih baru seperti terapi anti-CTLA-4 dan anti-PD-L1/PD-1 Golongan obat anti kanker adalah digunakan untuk mengobati hipotiroidisme primer, hipotiroidisme dan/atau hipotiroidisme sekunder.

Penyebab hipotiroidisme primer yang relatif jarang adalah tiroiditis granulomatosa subakut, yang juga disebut penyakit de Quervain. Penyakit ini umumnya terjadi pada wanita paruh baya dan biasanya merupakan penyakit self-limited. Poliendokrinopati autoimun tipe 1 disebabkan oleh mutasi pada gen AIRE dan merupakan istilah kolektif untuk penyakit Addison, hipoparatiroidisme, dan kandidiasis mukokutan.

Hipotiroidisme sekunder dan tersier, disebut juga hipotiroidisme sentral, disebabkan oleh kerusakan poros hipotalamus-hipofisis. Penyebabnya antara lain; Tumor hipofisis, Tumor yang menekan hipotalamus, Sindrom Sheehan, Resistensi terhadap hormon pelepas tiroid (TRH), Defisiensi TRH, Penyakit limfositik hipofisis, Radioterapi otak, Obat-obatan seperti dopamin, prednison, dan opioid (Patil, Rehman and Jialal, 2024), (Khoury et al., 2020).

5.3 Epidemiologi

Di Amerika Serikat, data dari National Health and Nutrition Examination Survey menunjukkan bahwa prevalensi hipotiroidisme (baik yang nyata maupun subklinis) adalah 4,6%. Studi skrining di Amerika Serikat menemukan bahwa prevalensi hipotiroidisme terbuka atau subklinis berkisar antara 0,4% hingga 9%, dengan peningkatan lebih dari 20% pada wanita berusia di atas 75 tahun. Sebuah meta-analisis di Eropa menemukan bahwa prevalensi hipotiroidisme nyata dan subklinis masing-masing adalah 0,37% dan 3,8%, termasuk kasus terdiagnosis dan tidak terdiagnosis, dan perkiraan kejadian hipotiroidisme adalah 226 kasus per 100.000 orang per tahun (Hollowell et al., 2002), (Canaris et al., 2000), (Garmendia Madariaga et al., 2014).

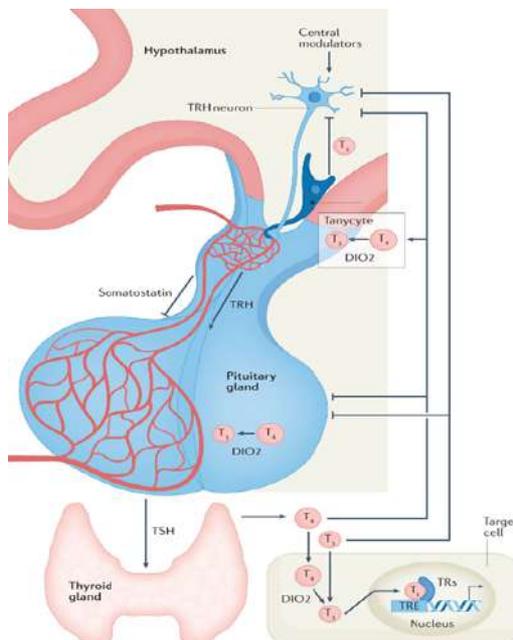
Prevalensi hipotiroidisme primer tertinggi terjadi pada populasi dengan asupan yodium tinggi atau defisiensi yodium berat dibandingkan dengan populasi

dengan status yodium cukup (Teumer et al., 2018). dalam varian genetik TSH dan fT4 dalam meta-analisis GWAS berdasarkan jenis kelamin¹³. Namun demikian, risiko terjadinya hipotiroidisme primer sepuluh kali lipat lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria, hal ini menunjukkan adanya kontribusi penting dari faktor non-genetik (Vanderpump, 2011), (Belin et al., 2004).

5.4 Patofisiologi

Penyebab paling umum dari hipotiroidisme adalah ketidakmampuan kelenjar tiroid memproduksi cukup hormon tiroid. Namun, yang lebih jarang, kelenjar pituitari atau hipotalamus dapat menyebabkan disfungsi tiroid. Hipotalamus mengeluarkan hormon pelepas tiotropin (TRH), yang merangsang kelenjar pituitari untuk memproduksi hormon perangsang tiroid (TSH). Hormon perangsang tiroid merangsang kelenjar tiroid untuk memproduksi dan mensekresi terutama T4 (kira-kira 100-125 nmol setiap hari) dan sejumlah kecil T3. Waktu paruh T4 adalah 7 hingga 10 hari, dan T4 pada akhirnya diubah menjadi T3 di pinggirannya melalui deiodinasi 5'. Kadar T3 dan T4 memberikan umpan balik negatif terhadap produksi TRH dan TSH. Perubahan struktur dan fungsi organ serta jalurnya dapat menyebabkan hipotiroidisme. Penurunan produksi T4 menyebabkan peningkatan sekresi TSH oleh kelenjar hipofisis, menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia parenkim tiroid, yang mengakibatkan peningkatan produksi T3 (Patil, Rehman and Jialal, 2024).

Hipotiroidisme primer memiliki berbagai penyebab, sebagian besar memengaruhi fungsi tirosit, dan berbagai mekanisme patofisiologi yang mendasarinya. Tiroiditis autoimun kronis adalah penyebab paling umum dari hipotiroidisme primer dan paling sering bermanifestasi sebagai tiroiditis Hashimoto. Banyak faktor yang berpotensi berkontribusi dan mungkin berinteraksi dalam perkembangan tiroiditis autoimun kronis, termasuk faktor genetik dan lingkungan, zat gizi mikro (terutama yodium dan selenium), obat-obatan, infiltrasi dan/atau infeksi, kerusakan sistem kekebalan tubuh (misalnya, sindrom poliglandular), dan mimikri molekuler antara mikroba dan antigen inang (Merrill and Minucci, 2018).



Gambar 5.1: Poros hipotalamus-hipofisis-tiroid (Chaker et al., 2022).

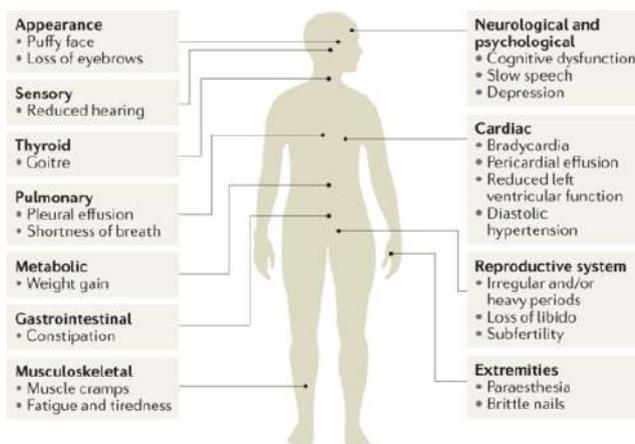
Yodium merupakan mikronutrien penting dan diperlukan untuk produksi hormon tiroid. Meskipun hipotiroidisme dapat disebabkan oleh kelebihan atau kekurangan yodium, hipotiroidisme sebenarnya biasanya disebabkan oleh kekurangan yodium yang parah dan sering dikaitkan dengan penyakit gondok. Kebanyakan orang dapat mentolerir yodium dalam jumlah besar, namun pada orang yang berisiko tinggi (seperti mereka yang rentan terhadap tiroiditis Hashimoto), paparan yodium dalam jumlah besar dapat menghambat sintesis hormon tiroid karena apa yang disebut efek Wolff-Chaikoff, yaitu mencegah organisasi yodium kembali setelah beberapa hari (Chaker et al., 2022).

5.5 Pemeriksaan Riwayat dan Fisik

Hipotiroidisme memiliki implikasi klinis pada hampir semua organ dan oleh karena itu dapat dikaitkan dengan banyak gejala dengan tingkat keparahan yang berbeda-beda, bergantung pada derajat defisiensi hormon tiroid, apa pun penyebabnya (Chaker et al., 2017). Gejala khas seperti intoleransi dingin,

bengkak, berkurangnya keringat, dan perubahan kulit tidak selalu muncul (Patil, Rehman and Jialal, 2024).

Hampir semua gejala yang berhubungan dengan hipotiroidisme disebabkan oleh penurunan umum proses metabolisme (gejala seperti kelelahan, intoleransi dingin, bradikardia, penambahan berat badan) atau akumulasi matriks glikosaminoglikan di celah jaringan (Akibatnya, rambut menjadi kasar). dan suara serak). Gejala hipotiroidisme dapat berkisar dari ringan dengan sedikit atau tanpa gejala (terutama hipotiroidisme subklinis) hingga sangat parah (termasuk gejala yang mengancam jiwa seperti koma myxedema). Dalam kebanyakan kasus, hipotiroidisme berkembang secara perlahan, dengan gejala dan tanda yang tidak jelas dan meluas yang muncul di akhir perjalanan penyakit, sehingga sulit untuk membedakannya dari penyakit lain. Salah satu gejala yang paling umum adalah kelelahan. Gejala umum lainnya termasuk kulit kering, penambahan berat badan, dan sembelit. Berkurangnya motilitas saluran pencernaan dan kandung empedu⁷³ telah diduga sebagai mekanisme yang mendasari terjadinya konstipasi, hipotonia kandung empedu, dan pembentukan batu saluran empedu pada hipotiroidisme (Chaker et al., 2017).



Gambar 5.2: Gejala Hipotiroid (Chaker et al., 2022)

Namun, sebagian besar gejala dan tanda hipotiroidisme tidak spesifik dan tidak dapat memastikan diagnosis. Selain itu, banyak gejala umum yang disebabkan oleh hipotiroidisme lebih sering terjadi pada orang dewasa (Carlé et al., 2014). Misalnya, sebuah penelitian terhadap orang-orang yang menghadiri pameran

kesehatan menemukan bahwa 12% orang dengan hipotiroidisme nyata, 7,4% orang dengan hipotiroidisme ringan (atau subklinis), dan 7,4% orang dengan eutiroidisme. Oleh karena itu, adanya gejala hipotiroid saja memiliki sensitivitas yang rendah dan nilai prediksi positif yang rendah. Selain itu, masih belum jelas berapa banyak gejala yang terkait dengan hipotiroidisme (seperti kelelahan dan penambahan berat badan) yang berkaitan dengan usia, terutama karena kadar TSH serum diperkirakan meningkat seiring bertambahnya usia (Waring et al., 2012).

5.6 Evaluasi

Pada sebagian besar pasien, kadar TSH serum digunakan untuk menyaring hipotiroidisme primer. Pada hipotiroidisme nyata, kadar TSH meningkat dan kadar T4 bebas rendah. Pada hipotiroidisme subklinis, kadar TSH meningkat dan kadar T4 bebas normal. Hipotiroidisme sentral berasal dari kelenjar hipofisis atau hipotalamus. TSH yang dihasilkan mungkin tidak aktif secara biologis dan dapat memengaruhi kadar TSH bioaktif. Oleh karena itu, diagnosis hipotiroidisme sentral harus didasarkan pada T4 bebas, bukan TSH. Laboratorium harus menggunakan tingkat antibodi antitiroid, seperti antibodi tiroid peroksidase, untuk menyaring penyakit tiroid autoimun. Pasien dengan hipotiroidisme subklinis dan antibodi tiroid peroksidase positif mempunyai peningkatan risiko terjadinya hipotiroidisme nyata. Studi menunjukkan bahwa hipotiroidisme primer terjadi pada 50% pasien dalam waktu 20 tahun. Karena tidak ada pedoman yang jelas mengenai hal ini, keputusan untuk melakukan evaluasi klinis rutin dan uji laboratorium didasarkan pada penilaian klinis (Garber et al., 2012).

Pemeriksaan laboratorium dapat menunjukkan hiperlipidemia, peningkatan CK serum, peningkatan enzim hati, dan anemia. Kadar BUN, kreatinin, dan asam urat juga bisa meningkat (Saini et al., 2012). Studi pencitraan (USG) pada leher tidak direkomendasikan secara rutin untuk hipotiroidisme (Patil, Rehman and Jialal, 2024).

Meskipun tidak ada pedoman universal mengenai skrining penyakit tiroid pada masyarakat, American Thyroid Association merekomendasikan bahwa skrining harus dimulai pada usia 35 tahun dan dilanjutkan setiap lima tahun.

Orang-orang yang berisiko tinggi terkena hipotiroidisme adalah sebagai berikut:

1. Wanita di atas usia 60 tahun
2. Kehamilan
3. Pasien dengan riwayat penyinaran kepala dan leher sebelumnya
4. Pasien dengan kelainan autoimun dan/atau diabetes tipe 1
5. Antibodi peroksidase tiroid positif
6. Sejarah keluarga.

5.7 Pengobatan pada Gangguan Neuropati perifer

Terapi LT4 adalah pengobatan andalan untuk hipotiroidisme. Perawatan dapat mengurangi manifestasi jaringan dan meningkatkan kualitas hidup dan mungkin juga bermanfaat bagi perkembangan saraf pada bayi dan anak kecil (Elfenbein et al., 2016). Terapi penggantian tiroid dapat memperburuk insufisiensi adrenal yang sudah ada. Pasien dengan insufisiensi adrenal yang diketahui atau diduga harus dievaluasi dan diobati untuk insufisiensi adrenal sambil menunggu hasil. Insufisiensi adrenal juga dapat dikaitkan dengan hipotiroidisme subklinis, yang dapat disembuhkan dengan mengobati insufisiensi adrenal. Pada pasien dengan insufisiensi adrenal yang dikonfirmasi, evaluasi ulang tes tiroid harus dipertimbangkan setelah pengobatan insufisiensi adrenal yang tepat. Jika pasien menderita hipotiroidisme berat, seperti koma miksedema, penting untuk menyingkirkan atau mengobati insufisiensi adrenal (Garber et al., 2012), (Abdullatif and Ashraf, 2006).

Dosis tambahan levothyroxine harian yang direkomendasikan adalah 1,6 mcg/kg. Namun, mengurangi jumlah ini penting bagi orang lanjut usia dan penderita fibrilasi atrium. Levothyroxine harus diminum 30 hingga 45 menit sebelum sarapan dan setidaknya 3 jam setelah makan malam sebelum tidur, karena ini adalah waktu optimal untuk membantu penyerapan bagi sebagian besar pasien. Selain itu, penyerapan levothyroxine dipengaruhi oleh suplemen unsur tertentu seperti magnesium dan kalsium. Inhibitor pompa proton dan

obat lain yang biasa digunakan mengganggu penyerapan levothyroxine. Penting untuk menjaga konsistensi formulasi atau merek levothyroxine. Dosis versi generik mungkin sedikit berbeda dan mungkin merupakan terapi untuk sejumlah kecil individu yang sangat sensitif dengan hipotiroidisme (Jonklaas et al., 2014).

Peralihan ke bentuk intravena (IV) di rumah sakit diindikasikan bila pasien tidak dapat menjalani penggantian tiroid secara oral, atau diduga terdapat koma miksedema. Dosis levothyroxine umumnya dikurangi menjadi 50% dari dosis oral meskipun dosis tersebut masih menjadi kontroversi. Formulasi gel pengganti hormon tiroid, seperti Triocent, digunakan dalam sindrom malabsorpsi. Obat-obatan seperti sukralfat, preparat kalsium, dan sekuestran asam empedu dapat mengganggu penyerapan levothyroxine (Patil, Rehman and Jialal, 2024).

Menurut Pedoman Praktik Klinis untuk Hipotiroidisme pada Orang Dewasa tahun 2012 yang diterbitkan oleh American Thyroid Association dan American College of Clinical Endocrinology, pengobatan harus dipantau dan dititrasi sesuai dengan kadar TSH. T4 bebas serum juga tersedia. Setelah memulai pengobatan, menyesuaikan dosis, mengubah formulasi atau merek levothyroxine, atau memulai atau menghentikan obat apa pun yang dapat memengaruhi kadar, ulangi tes laboratorium 4 hingga 4 kali hingga kadar yang diinginkan tercapai dan harus dilakukan setiap 8 minggu. Jika situasi stabil, masa pemantauan bisa diperpanjang hingga 6 bulan. Jika stabilitas tetap ada setelahnya, pemantauan tambahan dapat dilakukan dengan interval yang lebih pendek bersamaan dengan evaluasi klinis, hingga 12 bulan (Garber et al., 2012).

Pasien dengan penyakit jantung harus dipantau perkembangan gejala angina dan fibrilasi atriumnya. Jika seorang pasien diobati secara berlebihan dengan penggantian tiroid dalam jangka waktu yang lama, skrining osteoporosis diperlukan (Jonklaas et al., 2014).

Meskipun dengan tingkat TSH yang ideal, sebagian kecil pasien mengalami ketidaknyamanan saat menggunakan LT4. Kadar TSH serum mungkin tidak selalu sepenuhnya menormalkan kadar T3 serum, dan mungkin saja kadar T3 sistemik atau spesifik jaringan yang rendah menyebabkan gejala yang menetap pada monoterapi LT4. Hal ini terutama mungkin terjadi pada orang dengan polimorfisme DIO2, yang mungkin mengalami konversi T4 menjadi hormon aktif T3 yang tidak efisien. Terlepas dari kenyataan bahwa banyak percobaan

telah melihat apakah terapi yang menggabungkan LT4 dan liothyronine (LT3; versi sintetik dari T3) meningkatkan kualitas hidup, temuannya tidak terlalu jelas. Pasien individu yang merasa tidak enak badan hanya dengan LT4 dapat mencoba terapi kombinasi T3 dan T4 selama mereka diawasi secara menyeluruh dan kemungkinan penyebab gejala lainnya telah disingkirkan (Okosieme et al., 2016), (Ettleson and Bianco, 2020).

5.8 Prognosis dan Komplikasi Penyakit

Tanpa pengobatan, hipotiroidisme mungkin memiliki risiko morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Hal ini pada akhirnya dapat menyebabkan koma atau bahkan kematian. Pada anak-anak, kegagalan dalam mengobati hipotiroidisme dapat mengakibatkan keterbelakangan mental yang parah. Penyebab utama kematian pada orang dewasa adalah gagal jantung. Dengan pengobatan, kebanyakan pasien memiliki prognosis yang baik, dan gejalanya biasanya hilang dalam beberapa minggu atau bulan (Patil, Rehman and Jialal, 2024).

Hipotiroidisme berat dapat bermanifestasi sebagai koma miksedematosus dan merupakan keadaan darurat endokrin. Deteksi segera dan pengobatan dini di unit perawatan intensif (ICU) sangat penting, dengan angka kematian berkisar antara 25% hingga 60%. Perkembangan miksedema harus dicurigai jika terdapat ensefalopati, hipotermia, kejang, hiponatremia, hipoglikemia, aritmia, syok kardiogenik, gagal napas, dan retensi cairan. Faktor-faktor yang menyebabkan peningkatan risiko terjadinya myxedema termasuk dosis hormon tiroid yang tidak memadai, penghentian pengobatan, hipotiroidisme yang tidak terdiagnosis, atau penyakit akut seperti sepsis, mungkin karena peningkatan kebutuhan metabolik. Unit perawatan intensif harus memberikan perawatan suportif, termasuk manajemen cairan dan elektrolit, dukungan ventilasi, vasopresor, pengobatan kondisi akut yang menyertai, dan terapi hipotermia (Mathew et al., 2011).

Terapi penggantian tiroid terdiri dari pemberian dosis awal hidrokortison intravena, diikuti dengan levotiroksin intravena, dan peralihan ke levotiroksin oral setelah perbaikan klinis. Alasan pemberian steroid adalah karena pasien ini mungkin mengalami insufisiensi adrenal, dan jika defisiensi tiroid diganti tanpa mengobati insufisiensi adrenal, hal ini dapat menyebabkan krisis penyakit Addison (Patil, Rehman and Jialal, 2024).

Kelainan laboratorium terkait, seperti tren peningkatan T4 bebas, harus diperbaiki dan harus diukur setiap 1 hingga 2 hari selama periode pengobatan awal. Liotironin intravena (T3) dosis rendah dapat dipertimbangkan sampai perbaikan awal terlihat. Dalam kasus seperti ini, TSH mungkin tidak mencerminkan perubahan. Normalisasi dapat memakan waktu hingga 4 minggu dan mungkin tidak membantu (Jonklaas et al., 2014).

Bab 6

Kalsium dan Gangguan Metabolik Tulang

6.1 Pengantar tentang Kalsium dan Metabolik Tulang

Kalsium adalah zat gizi mikro yang sangat esensial bagi tubuh dan merupakan mineral yang paling melimpah, mencapai sekitar 1,5-2% dari berat badan orang dewasa, sekitar 1 kg. Dalam sirkulasi darah, sekitar 50% dari kalsium hadir dalam bentuk ion kalsium (Ca^{2+}), yang bersifat aktif dan bebas. Sebagian kalsium juga ditemukan dalam bentuk kompleks dengan anion lainnya, seperti bikarbonat, lateks, fosfat, dan sitrat, mencapai sekitar 10%. Selain itu, sekitar 40% kalsium dalam darah terikat pada protein plasma, terutama albumin dan globulin, dalam bentuk ion kalsium yang berikatan.

Kalsium utama dalam makanan biasanya ada dalam produk susu dan turunannya, seperti keju atau yogurt. Namun, sumber kalsium lainnya juga perlu dipertimbangkan untuk memenuhi kebutuhan kalsium, baik dari sumber hewani maupun nabati. Produk hewani, seperti sarden atau ikan yang dimakan bersama tulang, termasuk ikan kering, merupakan opsi yang baik untuk mendapatkan kalsium.

Kalsium diserap di usus halus melalui pengaturan hormon calci-tropic, termasuk vitamin D3 aktif (1,25-(OH)2D3) dan hormon paratiroid (PTH). Untuk menjaga keseimbangan kalsium, ginjal perlu mengeluarkan kalsium sejumlah yang diserap oleh usus halus.

Kalsium adalah mineral penting yang terutama terkait dengan pembentukan tulang dan metabolisme. Lebih dari 99% total kalsium tubuh disimpan dalam kerangka, hal ini menunjukkan pentingnya kalsium dalam menjaga kesehatan tulang. Tinjauan sistematis terbaru bertujuan untuk memperbarui nilai referensi makanan untuk kalsium, menekankan perlunya memahami kebutuhan dan dampak kesehatannya. Salah satu studi tersebut berfokus pada asupan kalsium dalam pemeliharaan kesehatan, mensintesis data ilmiah terbaru untuk menginformasikan pedoman diet saat ini. Selain itu, penelitian telah mengeksplorasi hubungan antara asupan kalsium dan metabolisme lipid, yang menunjukkan implikasi potensial terhadap kesehatan jantung (Bartoszynski and Shelah, 2018).

Pentingnya kalsium lebih dari sekedar kesehatan tulang, karena berperan dalam berbagai fungsi fisiologis. Kalsium terlibat dalam kontraksi otot, transmisi saraf, pembekuan darah, dan aktivasi enzim. Selain itu, penelitian telah menyelidiki suplementasi kalsium dan pengaruhnya terhadap metabolisme lipid. Sebuah tinjauan sistematis di bidang ini melaporkan manfaat potensial dari suplementasi kalsium pada metabolisme lipid, yang mungkin memiliki implikasi terhadap pengurangan risiko kardiovaskular.

Namun, meski penting, asupan kalsium di kalangan populasi tertentu, seperti lansia, telah menimbulkan kekhawatiran. Mengurangi konsumsi kalsium dalam makanan orang lanjut usia, ditambah dengan faktor-faktor seperti osteoporosis, meningkatkan risiko patah tulang dan masalah muskuloskeletal lainnya. Oleh karena itu, memahami faktor-faktor yang memengaruhi asupan kalsium dan menerapkan strategi untuk memastikan konsumsi yang cukup sangat penting untuk menjaga kesehatan tulang dan kesejahteraan secara keseluruhan.

Kesimpulannya, kalsium merupakan nutrisi penting yang penting untuk kesehatan tulang dan berbagai proses fisiologis. Literatur terbaru menyoroti pentingnya memahami kebutuhan kalsium dan dampaknya terhadap pemeliharaan kesehatan, khususnya pada populasi yang rentan terhadap kekurangan kalsium. Penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme yang mendasari metabolisme kalsium dan kemanjuran intervensi yang bertujuan

mengoptimalkan asupan kalsium diperlukan untuk meningkatkan hasil kesehatan yang optimal (Bartoszynski and Shelah, 2018).

Gangguan metabolisme tulang mencakup beragam kelompok kondisi yang memengaruhi kesehatan tulang, ditandai dengan kelainan metabolisme tulang. Kelainan ini, seperti osteoporosis, osteomalasia, dan hiperparatiroidisme primer, diakibatkan oleh gangguan keseimbangan antara pembentukan dan resorpsi tulang. Osteoporosis, kelainan tulang metabolik yang paling umum, menyebabkan berkurangnya kepadatan tulang dan peningkatan risiko patah tulang. Osteomalacia dan rakhitis, sering kali disebabkan oleh kekurangan vitamin D, menyebabkan tulang menjadi lunak dan lemah, terutama pada anak-anak (el Demellawy et al., 2018).

Penelitian terbaru berfokus pada pemahaman mekanisme genetik dan molekuler yang mendasari penyakit metabolik tulang hereditas. Selain itu, kemajuan dalam pengembangan obat bertujuan untuk memberikan terapi yang ditargetkan untuk gangguan ini, meningkatkan kualitas hidup pasien. Namun, penanganan kelainan tulang metabolik masih merupakan tantangan yang kompleks dan memerlukan pendekatan multidisiplin yang melibatkan profesional kesehatan, peneliti, dan pembuat kebijakan. Kesimpulannya, kelainan metabolik tulang menimbulkan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan di seluruh dunia. Penelitian lebih lanjut mengenai patogenesis, diagnosis, dan pengobatannya sangat penting untuk mengembangkan strategi pencegahan dan intervensi terapeutik yang efektif untuk mengurangi dampaknya terhadap kesehatan global.

Memahami metabolisme kalsium sangat penting karena implikasinya terhadap kesehatan dan kesejahteraan secara keseluruhan. Ketidakseimbangan kadar kalsium, baik hipo atau hiperkalsemia, dapat menyebabkan gangguan kesehatan, termasuk gangguan tulang seperti osteoporosis dan kelainan metabolisme seperti batu ginjal. Selain itu, gangguan dalam regulasi kalsium dapat memengaruhi sistem fisiologis lainnya, berkontribusi terhadap kondisi seperti penyakit kardiovaskular dan gangguan neurologis. Oleh karena itu, pengetahuan komprehensif tentang metabolisme kalsium dan mekanisme pengaturannya sangat penting bagi dokter dan peneliti untuk mengatasi dan mengelola berbagai kondisi kesehatan secara efektif (Tinawi, 2021)

6.2 Regulasi Kalsium Dalam Tubuh

Regulasi kalsium dalam tubuh merupakan proses kompleks yang diatur oleh berbagai mekanisme fisiologis untuk mempertahankan homeostatis. Terutama, sistem endokrin hormon paratiroid (PTH) vitamin D memainkan peran sentral dalam regulasi metabolisme kalsium. PTH, yang disekresikan oleh kelenjar paratiroid sebagai respons terhadap kadar kalsium serum yang rendah, menstimulasi aktivitas osteoklas, menyebabkan resorpsi tulang, yang melepaskan kalsium ke dalam aliran darah. Selain itu, PTH meningkatkan reabsorpsi kalsium ginjal dan merangsang produksi kalsitriol, bentuk aktif vitamin D, yang pada gilirannya meningkatkan penyerapan kalsium di usus. Sebaliknya, kadar kalsium serum yang tinggi menekan sekresi PTH, berkontribusi terhadap pemulihan keseimbangan kalsium.

Homeostasis kalsium selanjutnya diatur oleh hormon lain, termasuk kalsitonin, yang diproduksi oleh sel C kelenjar tiroid. Kalsitonin melawan aksi PTH dengan menghambat aktivitas osteoklas, sehingga mengurangi resorpsi tulang dan menurunkan kadar kalsium serum. Selain itu, kalsitonin meningkatkan ekskresi kalsium ginjal, mendorong pembuangan kalsium dari aliran darah. Namun, signifikansi fisiologis kalsitonin dalam regulasi kalsium manusia masih diperdebatkan, dan perannya dianggap kurang penting dibandingkan dengan PTH dan vitamin D.

Selain regulasi hormonal, keseimbangan kalsium dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti asupan makanan, pergantian tulang, dan fungsi ginjal. Penyerapan kalsium dari makanan dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti status vitamin D dan adanya komponen makanan yang dapat meningkatkan atau menghambat penyerapan kalsium. Lebih jauh lagi, tulang berfungsi sebagai reservoir penyimpanan dan pelepasan kalsium, dengan proses remodeling tulang yang secara dinamis menjaga kadar kalsium. Ekskresi kalsium ginjal, terutama diatur oleh ginjal, membantu menyempurnakan keseimbangan kalsium dengan menghilangkan kelebihan kalsium dari tubuh (Cormick and Belizán, 2019).

6.3 Gangguan Kalsium: Hipokalsemia

Hipokalsemia, yang ditandai dengan rendahnya kadar kalsium dalam darah, menimbulkan risiko kesehatan yang signifikan dan dapat menyebabkan berbagai gejala yang memengaruhi banyak sistem organ. Etiologi hipokalsemia beragam, mencakup faktor-faktor seperti kekurangan vitamin D, kelainan bawaan, dan kondisi yang didapat seperti penyakit ginjal kronis. Lebih jauh lagi, hipokalsemia dapat terjadi akibat asupan kalsium yang tidak mencukupi, gangguan penyerapan kalsium, atau peningkatan ekskresi kalsium, yang menunjukkan sifat multifaktorial dari kelainan ini. Secara klinis, hipokalsemia dapat bermanifestasi sebagai iritabilitas neuromuskular, termasuk kram otot, tetani, dan kejang, serta manifestasi kardiovaskular seperti pemanjangan interval QT dan aritmia (Murray and Wolf, 2024).

Penatalaksanaan hipokalsemia melibatkan mengatasi penyebab yang mendasari sekaligus memperbaiki ketidakseimbangan kalsium untuk mencegah komplikasi. Dalam keadaan akut, suplementasi kalsium intravena seringkali diperlukan untuk meningkatkan kadar kalsium serum dengan cepat dan meringankan gejala. Penatalaksanaan jangka panjang mungkin memerlukan suplementasi kalsium oral dan terapi vitamin D untuk mempertahankan kadar kalsium yang memadai dan meningkatkan kesehatan tulang. Selain itu, pemantauan ketat terhadap kadar kalsium serum dan gejala klinis sangat penting untuk menyesuaikan rejimen pengobatan dan mencegah kekambuhan.

Meskipun terdapat kemajuan dalam pemahaman patofisiologi dan penatalaksanaan hipokalsemia, tantangan tetap ada dalam mengoptimalkan strategi diagnosis dan pengobatan. Dokter harus menavigasi kompleksitas dalam mengidentifikasi etiologi yang mendasarinya, khususnya dalam kasus hipokalsemia kronis, di mana berbagai faktor yang berkontribusi dapat terjadi bersamaan. Selain itu, menyeimbangkan risiko dan manfaat suplementasi kalsium, terutama pada populasi rentan seperti penderita gangguan ginjal, memerlukan pertimbangan yang cermat. Upaya kolaboratif di antara penyedia layanan kesehatan, termasuk ahli endokrinologi, nefrologi, dan dokter layanan primer, sangat penting untuk memastikan manajemen komprehensif dan meningkatkan hasil bagi pasien dengan hipokalsemia (Bove-Fenderson and Mannstadt, 2018).

6.4 Gangguan Kalsium: Hiperkalsemia

Hiperkalsemia, ditandai dengan peningkatan kadar kalsium serum melebihi dua standar deviasi di atas nilai rata-rata, menghadirkan tantangan klinis yang kompleks. Penyakit ini dapat disebabkan oleh berbagai etiologi, termasuk hiperparatiroidisme primer, keganasan, dan penyakit granulomatosa. Memahami patofisiologi yang mendasari sangat penting untuk penatalaksanaan yang efektif, karena hiperkalsemia dapat menyebabkan komplikasi serius seperti batu ginjal, resorpsi tulang, dan aritmia jantung. Penelitian terbaru telah menjelaskan mekanisme rumit yang mengatur homeostasis kalsium dan beragam kondisi yang berkontribusi terhadap hiperkalsemia, menekankan pentingnya pendekatan diagnostik yang komprehensif.

Gambaran klinis hiperkalsemia dapat sangat bervariasi tergantung pada penyebab yang mendasari dan tingkat keparahan gangguan kalsium. Pasien mungkin menunjukkan gejala nonspesifik seperti kelelahan, konstipasi, dan poliuria, membuat diagnosis sulit dilakukan tanpa kecurigaan yang tinggi. Evaluasi laboratorium biasanya menunjukkan peningkatan kadar kalsium serum disertai dengan penekanan sekresi hormon paratiroid (PTH), meskipun terdapat pengecualian, terutama pada hiperkalsemia terkait keganasan. Studi pencitraan dan tes laboratorium tambahan, termasuk elektroforesis protein serum dan ekskresi kalsium urin 24 jam, mungkin diperlukan untuk mengidentifikasi penyebab yang mendasari dan memandu penatalaksanaan (Tonon et al., 2022).

Strategi penatalaksanaan hiperkalsemia bertujuan untuk mengatasi penyebab yang mendasarinya sekaligus mengurangi gejala dan mencegah komplikasi. Dalam kasus hiperkalsemia berat atau gejala akut, hidrasi agresif dengan infus garam dan diuretik loop dapat meningkatkan ekskresi kalsium urin dan menurunkan kadar kalsium serum. Bifosfonat, kalsitonin, dan denosumab umumnya digunakan untuk menghambat resorpsi tulang dan mengurangi konsentrasi kalsium serum, khususnya pada hiperkalsemia terkait keganasan. Selain itu, pengobatan penyakit yang mendasarinya, seperti reseksi bedah kelenjar paratiroid yang mengalami hiperfungsi atau kemoterapi untuk penyakit ganas, sangat penting untuk penatalaksanaan jangka panjang dan mencegah kekambuhan.

6.5 Osteoporosis

Osteoporosis, suatu kondisi yang ditandai dengan melemahnya tulang, telah mendapat perhatian besar di bidang medis karena prevalensinya yang luas dan potensi dampak kesehatan yang serius. Studi tentang osteoporosis mencakup berbagai disiplin ilmu, termasuk fisiologi, epidemiologi, genetika, dan biomekanik, semuanya bertujuan untuk memahami penyebab, perkembangan, dan pengobatan yang efektif.

Salah satu aspek mendasar dari penelitian osteoporosis berkisar pada metabolisme tulang, proses dinamis pembentukan dan resorpsi tulang. Penelitian telah menjelaskan interaksi yang rumit antara hormon, khususnya estrogen dan hormon paratiroid, dalam mengatur remodeling tulang. Lebih jauh lagi, penyelidikan terhadap mekanisme molekuler yang mendasari aktivitas osteoklas dan osteoblas telah memberikan wawasan mengenai target terapi potensial untuk memodulasi kepadatan tulang.

Studi epidemiologi telah menjelaskan prevalensi dan faktor risiko yang terkait dengan osteoporosis. Faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, genetika, ketidakseimbangan hormonal, pilihan gaya hidup, dan status gizi memainkan peran penting dalam menentukan kerentanan seseorang terhadap osteoporosis. Dengan mengidentifikasi populasi yang berisiko lebih tinggi, peneliti dapat mengembangkan strategi pencegahan dan program skrining yang ditargetkan untuk mengurangi beban penyakit ini.

Kemajuan dalam teknik pencitraan, seperti dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) dan kuantitatif computerized tomography (QCT), telah merevolusi diagnosis dan pemantauan osteoporosis. Modalitas ini memungkinkan dokter untuk menilai kepadatan mineral tulang dan mendeteksi perubahan kecil pada arsitektur tulang, memfasilitasi intervensi dini dan stratifikasi risiko.

Selain itu, upaya penelitian yang sedang berlangsung berupaya mengungkap kecenderungan genetik terhadap osteoporosis melalui studi asosiasi genom (GWAS) dan analisis ekspresi gen. Dengan mengidentifikasi varian genetik yang terkait dengan kepadatan tulang dan risiko patah tulang, para peneliti bertujuan untuk mengembangkan pendekatan pencegahan dan pengobatan yang disesuaikan dengan profil genetik individu.

Dalam bidang terapi, intervensi farmakologis yang menargetkan jalur metabolisme tulang, seperti bifosfonat, modulator reseptor estrogen selektif

(SERM), dan antibodi monoklonal terhadap sklerostin, telah menunjukkan kemanjuran dalam mengurangi risiko patah tulang dan menjaga massa tulang. Namun, uji klinis yang sedang berlangsung mengeksplorasi agen farmakologis baru dan terapi regeneratif untuk mengatasi keterbatasan pengobatan yang ada dan menawarkan cara baru untuk menangani osteoporosis.

Singkatnya, studi tentang osteoporosis memiliki banyak aspek, mencakup beragam disiplin ilmu dan metodologi penelitian yang bertujuan untuk mengungkap kompleksitasnya dan mengembangkan strategi efektif untuk pencegahan, diagnosis, dan pengobatan. Dengan mengintegrasikan penemuan sains dasar dengan wawasan klinis, para peneliti berupaya meningkatkan hasil bagi individu yang terkena dampak kondisi yang melemahkan ini (Compston, McClung and Leslie, 2019).

Faktor-faktor utama yang memengaruhi osteoporosis meliputi defisiensi nutrisi, gaya hidup tidak aktif, usia lanjut, riwayat keluarga, dan faktor hormonal seperti menopause dini. Nutrisi yang tidak mencukupi, terutama asupan kalsium yang kurang, dan gaya hidup tidak aktif, seperti kurangnya latihan fisik, dapat menyebabkan penurunan kepadatan tulang. Selain itu, faktor risiko seperti usia lanjut dan riwayat keluarga yang positif terkait dengan peningkatan risiko osteoporosis. Penyakit ini juga lebih sering terjadi pada wanita, terutama setelah menopause, karena penurunan kadar estrogen yang mempercepat kerusakan tulang. Dengan memahami faktor-faktor ini, dapat dirancang strategi pencegahan yang efektif untuk mengurangi risiko dan dampak osteoporosis (Chung and Chan, 2022).

6.6 Gangguan Kalsium Lainnya

Studi tentang gangguan kalsium lainnya mencakup serangkaian kondisi selain hipokalsemia dan hiperkalsemia, menyelidiki gangguan yang memengaruhi metabolisme kalsium dan homeostatis. Gangguan tersebut antara lain hipoparatiroidisme, pseudohipoparatiroidisme, dan gangguan terkait keseimbangan kalsium-fosfat.

Hipoparatiroidisme ditandai dengan kurangnya sekresi hormon paratiroid (PTH), yang menyebabkan rendahnya kadar kalsium dalam darah. Pseudohipoparatiroidisme, di sisi lain, melibatkan resistensi terhadap aksi PTH pada jaringan target meskipun kadar hormon normal atau meningkat. Kondisi

ini mengganggu regulasi kalsium, berdampak pada kesehatan tulang dan fungsi neuromuskular.

Gangguan metabolisme kalsium-fosfat juga berkontribusi terhadap patologi terkait kalsium. Ketidakseimbangan kadar kalsium dan fosfat dapat menyebabkan kondisi seperti osteoporosis, osteomalacia, dan osteodistrofi ginjal, yang memengaruhi mineralisasi dan integritas tulang. Selain itu, gangguan keseimbangan kalsium-fosfat dapat menyebabkan kalsifikasi ektopik pada jaringan lunak, yang berkontribusi terhadap komplikasi kardiovaskular dan ginjal.

Penelitian di bidang ini berfokus pada penjelasan mekanisme yang mendasari kelainan ini, termasuk faktor genetik, regulasi hormonal, dan jalur sinyal seluler. Memahami patofisiologi kondisi ini sangat penting untuk mengembangkan terapi dan intervensi yang ditargetkan untuk memulihkan homeostasis kalsium dan mengurangi komplikasi terkait.

Singkatnya, studi tentang kelainan kalsium lainnya tidak hanya mencakup hipokalsemia dan hiperkalsemia, tetapi juga mencakup spektrum kondisi yang memengaruhi metabolisme dan keseimbangan kalsium. Melalui upaya penelitian interdisipliner, para ilmuwan bertujuan untuk mengungkap kompleksitas gangguan ini dan mengembangkan strategi efektif untuk diagnosis, penatalaksanaan, dan pengobatan (Murray and Wolf, 2024).

6.7 Aspek Nutrisi

Kalsium adalah mineral penting yang memainkan peran mendasar dalam berbagai proses fisiologis, dan kesehatan tulang menjadi salah satu fungsi utamanya. Asupan kalsium yang cukup sangat penting untuk menjaga kepadatan, struktur, dan kekuatan tulang yang optimal sepanjang hidup. Tulang bertindak sebagai reservoir kalsium, dengan lebih dari 99% kalsium tubuh disimpan dalam sistem kerangka. Asupan kalsium yang tidak mencukupi dapat menyebabkan penurunan kepadatan mineral tulang, peningkatan risiko patah tulang, dan kondisi seperti osteoporosis.

Selain itu, kalsium terlibat dalam berbagai proses metabolisme selain kesehatan tulang. Ini memainkan peran penting dalam kontraksi otot, fungsi saraf, pembekuan darah, dan sinyal sel [4]. Metabolisme kalsium diatur secara

ketat oleh berbagai hormon, termasuk hormon paratiroid (PTH), kalsitonin, dan vitamin D, untuk menjaga kadar kalsium serum dalam kisaran yang sempit.

Memasukkan makanan kaya kalsium ke dalam makanan, seperti produk susu, sayuran berdaun hijau, tahu, dan makanan yang diperkaya, sangat penting untuk memenuhi kebutuhan kalsium harian. Selain itu, mengoptimalkan bioavailabilitas kalsium melalui faktor-faktor seperti vitamin D, magnesium, dan asupan protein makanan akan meningkatkan penyerapan dan pemanfaatannya dalam tubuh. Singkatnya, asupan kalsium yang cukup sangat penting untuk menjaga kesehatan tulang yang optimal dan mendukung berbagai fungsi fisiologis. Pola makan seimbang yang kaya akan makanan yang mengandung kalsium, serta faktor-faktor yang meningkatkan penyerapan kalsium, sangat penting untuk kesehatan dan kesejahteraan secara keseluruhan (Vannucci et al., 2018).

6.8 Pengobatan dan Manajemen Gangguan Kalsium

Studi tentang kelainan kalsium lainnya melampaui kondisi umum yang diketahui yaitu hipokalsemia dan hiperkalsemia. Gangguan ini mencakup berbagai kondisi yang memengaruhi metabolisme kalsium dan homeostatis, termasuk gangguan yang berhubungan dengan keseimbangan kalsium-fosfat dan regulasi hormonal.

Gangguan seperti hipoparatiroidisme dan pseudohipoparatiroidisme mengganggu regulasi kalsium akibat kelainan fungsi hormon paratiroid (PTH). Kondisi ini dapat menyebabkan ketidakseimbangan kadar kalsium, sehingga memengaruhi kesehatan tulang dan fungsi neuromuskular. Selain itu, ketidakseimbangan kadar kalsium dan fosfat berkontribusi terhadap kondisi seperti osteoporosis, osteomalacia, dan osteodistrofi ginjal. Kalsifikasi ektopik pada jaringan lunak juga dapat terjadi karena gangguan keseimbangan kalsium-fosfat, sehingga menyebabkan komplikasi pada kesehatan kardiovaskular dan ginjal.

Penelitian di bidang ini berfokus pada penjelasan mekanisme yang mendasari kelainan ini, termasuk faktor genetik, regulasi hormonal, dan jalur sinyal

seluler. Memahami patofisiologi kondisi ini sangat penting untuk mengembangkan terapi dan intervensi yang ditargetkan untuk memulihkan homeostasis kalsium dan mengurangi komplikasi terkait. Singkatnya, studi tentang kelainan kalsium lainnya mencakup beragam kondisi yang memengaruhi metabolisme dan keseimbangan kalsium. Melalui upaya penelitian interdisipliner, para ilmuwan bertujuan untuk mengungkap kompleksitas gangguan ini dan mengembangkan strategi efektif untuk diagnosis, penatalaksanaan, dan pengobatan.

6.9 Pengobatan Gangguan Metabolik Tulang

Gangguan tulang metabolik memerlukan pendekatan pengobatan yang beragam, mencakup modifikasi gaya hidup, farmakoterapi, dan intervensi bedah jika diperlukan. Penatalaksanaan farmakologis merupakan landasan dalam mengendalikan gangguan ini, dengan obat-obatan dikategorikan menjadi agen antiresorptif dan anabolik. Obat antiresorptif seperti bifosfonat, denosumab, dan kalsitonin menghambat resorpsi tulang, sehingga menjaga kepadatan tulang dan mengurangi risiko patah tulang. Sebaliknya, agen anabolik seperti teriparatide dan abaloparatide merangsang pembentukan tulang, meningkatkan kekuatan dan integritas tulang (Natesan and Kim, 2022).

Selain farmakoterapi, modifikasi gaya hidup memainkan peran penting dalam menangani gangguan metabolisme tulang. Asupan kalsium dan vitamin D yang cukup melalui makanan atau suplemen sangat penting untuk menjaga kesehatan tulang. Olahraga menahan beban secara teratur membantu memperkuat tulang dan meningkatkan kesehatan muskuloskeletal secara keseluruhan. Selain itu, mengoptimalkan faktor gaya hidup seperti berhenti merokok dan mengurangi asupan alkohol dapat berdampak positif pada metabolisme tulang dan mengurangi risiko patah tulang.

Untuk kasus yang parah atau ketika tindakan konservatif gagal, intervensi bedah mungkin diperlukan. Prosedur seperti operasi penggantian sendi untuk nekrosis avaskular pada pasien dengan osteonekrosis atau operasi korektif untuk kelainan tulang pada penyakit Paget dapat meningkatkan hasil fungsional dan kualitas hidup. Namun, pilihan modalitas pengobatan

bergantung pada berbagai faktor termasuk tingkat keparahan penyakit, preferensi pasien, dan penyakit penyerta, sehingga menyoroti pentingnya perawatan individual dalam menangani kelainan tulang metabolik.

Bab 7

Hiperfungsi Adrenal

7.1 Fisiologi Kelenjar Adrenal

Terdapat dua kelenjar Adrenal, yang terletak di atas organ ginjal (disebut juga sebagai kelenjar Supra Renal). Kelenjar Adrenal memiliki dua lapisan yaitu lapisan bagian dalam (kortek adrenal) dan bagian luar (medula adrenal). Medula adrenal, secara fungsional berhubungan dengan sistem saraf simpatik, yang mengeluarkan hormon epinefrin dan norepinefrin sebagai respon terhadap rangsangan simpatis. Sedangkan korteks adrenal menghasilkan hormon yang disebut kortikosteroid yaitu hormon glukokortikoid, mineralokortikoid, dan hormon seks (Hurst, N., 2008).

Hormon yang dihasilkan korteks adrenal sering disebut steroid. Terdapat dua hormon steroid yang penting bagi fungsi normal tubuh manusia yaitu; aldosteron (mineralokortikoid) dan kortisol (glukokortikoid} Korteks adrenal melepaskan hormon karena rangsangan hormon adrenokortikotropin (ACTH) hipofisis. Hormon utama yang dikeluarkan korteks adrenal adalah kortikosteroid yang terdiri dari glukokortikoid, mineralokortikoid, dan hormon seks (androgen). Glukokortikoid yang paling penting dan paling ampuh adalah kortisol. Sebagian besar kortisol disekresi pada pagi hari, terutama saat keluar dari tidur REM. Keluar dari tidur REM sangat menegangkan pada tubuh dan kortisol membantu melawan stres (Harding, M.M., 2023).

Glukokortikoid Mempunyai fungsi penting yaitu: 1). Merangsang glukoneogenesis. 2). Menyediakan asam amino dan glukosa pada saat stres. 3). Menekan sistem kekebalan tubuh. 4). Merangsang pemecahan lemak menjadi asam lemak yang digunakan untuk produksi energi.

Ketika tubuh sedang stres dan membutuhkan lebih banyak kortisol. Glukokortikoid membantu memobilisasi bahan bakar yang dibutuhkan selama stres (asam amino, glukosa, asam lemak). Beberapa yang menyebabkan sekresi kortisol meningkat adalah: Trauma fisik, cuaca dingin, terbakar, latihan berat; infeksi, syok, Hipoksia, kurang tidur, sakit, ketakutan, emosi dan kecemasan.

7.2 Hiperfungsi Kelenjar Adrenal

Hormon steroid korteks adrenal memiliki 3 klasifikasi utama: glukokortikoid, mineralokortikoid, dan androgen. Glukokortikoid mengatur metabolisme, meningkatkan kadar glukosa, dan sangat penting dalam respons fisiologis pada stress. Yang utama glukokortikoid adalah kortisol. Mineralokortikoid mengatur natrium dan keseimbangan kalium. Mineralokortikoid utama adalah aldosteron. Androgen berkontribusi terhadap pertumbuhan dan perkembangan seksual pada pria. Istilah kortikosteroid mengacu pada salah satu dari 3 jenis hormon yang dibuat oleh korteks adrenal. (Harding, M.M., 2023)

Beberapa kelainan hiperfungsi kelenjar adrenal adalah akibat peningkatan kadar steroid, sindrom dan penyakit Cushing dan kelebihan hormon katekolamin, Phaekromositoma.

7.2.1 Sindroma Dan Penyakit Cushing

Etiologi dan Patofisiologi

Sindrom Cushing adalah suatu kondisi klinis atau sekumpulan gejala dan tanda yang diakibatkan oleh kelebihan kortikosteroid dalam tubuh secara kronis terutama glukokortikoid. Kelebihan hormon glukokortikoid dapat disebabkan karena faktor eksogen yang disebut sebagai sindroma Cushing dan endogen yang disebut sebagai penyakit Cushing. Sindrom Cushing lebih sering terjadi dibandingkan penyakit Cushing. Sindroma Cushing disebabkan karena konsumsi steroid yang berlebihan yang umumnya digunakan sebagai obat

untuk berbagai masalah seperti: asma, PPOK, gangguan autoimun, transplantasi organ, kanker (digunakan dengan kemoterapi), atau respons alergi. (Hurst, N., 2008)

Penyakit Cushing adalah suatu kondisi di mana tubuh memproduksi ACTH berlebih. Banyak penyakit penyebab penyakit Cushing misalnya: kerusakan kelenjar hipofisi seperti tumor hipofisis, hiperplasia adrenal bilateral, keganasan, dan adenoma adrenal atau karsinoma. Sekitar 85% kasus penyakit Cushing disebabkan oleh pelepasan ACTH adenoma hipofisis. Penyebab yang kurang umum termasuk tumor adrenal dan produksi ACTH ektopik oleh tumor yang biasanya terjadi pada paru-paru atau pankreas. Penyakit Cushing dan tumor adrenal lebih sering terjadi pada wanita berusia 20 hingga kelompok usia 40 tahun. Produksi ACTH ektopik lebih banyak umum terjadi pada pria. (Harding, MM., 2023)

Cushing menggambarkan suatu sindrom yang ditandai dengan obesitas batang tubuh, hipertensi, mudah lelah dan lemah, amenore, hirsutisme, striae perut keunguan, edema, glukosuria, osteoporosis, dan tumor basofilik hipofisis. Semua kasus sindrom Cushing endogen dapat terjadi karena peningkatan produksi kortisol oleh adrenal. Dalam kebanyakan kasus penyebabnya adalah hiperplasia adrenal bilateral akibat hipersekresi ACTH hipofisis atau produksi ACTH ektopik oleh sumber non-hipofisis.

Insiden hiperplasia adrenal yang bergantung pada hipofisis adalah tiga kali lipat lebih besar pada wanita dibandingkan pada pria, dan usia yang paling sering terkena adalah dekade ketiga atau keempat. 90% pasien dengan hiperplasia adrenal yang bergantung pada hipofisis. Secara tradisional, hanya individu yang dengan tumor hipofisis yang mensekresi ACTH yang didefinisikan menderita penyakit Cushing, sedangkan Sindrom Cushing mengacu pada semua penyebab kelebihan kortisol yang disebabkan: eksogen Tumor ACTH, tumor adrenal, tumor yang mensekresi ACTH hipofisis, atau pengobatan dengan glukokortikoid berlebihan.

Sindrom ACTH ektopik disebabkan oleh tumor non-hipofisis yang mengeluarkan ACTH dan atau CRH dan menyebabkan hiperplasia adrenal bilateral. Tanda-tanda khas dan gejala sindrom Cushing mungkin tidak ada. Sebagian besar kasus ini berhubungan jenis karsinoma bronkogenik atau dengan karsinoid tumor timus, pankreas, atau ovarium; karsinoma meduler pada tiroid; atau adenoma bronkus. Timbulnya sindrom Cushing mungkin terjadi terjadi secara tiba-tiba, terutama pada pasien dengan karsinoma paru-

paru. Sebaliknya, penderita tumor karsinoid atau pheochromocytomas memiliki perjalanan klinis yang lebih lama dan biasanya menunjukkan ciri-ciri cushingoid yang khas. Sekresi ACTH ektopik juga disertai dengan akumulasi fragmen ACTH di plasma dan peningkatan kadar molekul prekursor ACTH dalam plasma. (Kasper, 2015)

Tabel 7.1: Penyebab Sindroma Chusing (Kasper, D.L., 2005)

Hiperplasia adrenal
Akibat kelebihan produksi ACTH hipofisis
Disfungsi hipofisis-hipotalamus
Mikro atau makroadenoma penghasil ACTH hipofisis
Sekunder dari tumor nonendokrin penghasil ACTH atau CRH
(karsinoma bronkogenik, karsinoid timus, pankreas
karsinoma, adenoma bronkus)
Hiperplasia makronodular adrenal (termasuk ekspresi GIP ektopik
reseptor di korteks adrenal)
Displasia mikronodular adrenal
Sporadis
Sindrom Carney
Neoplasia adrenal
Adenoma
Karsinoma
Penyebab eksogen dan iatrogenik
Penggunaan glukokortikoid jangka panjang
Penggunaan ACTH dalam jangka panjang

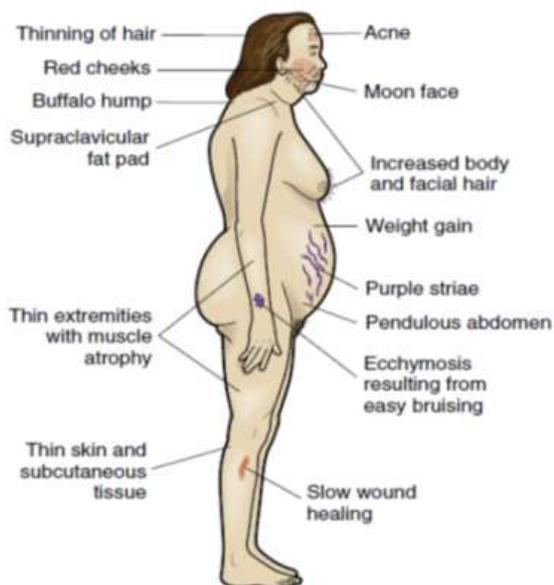
Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis Cushing bergantung pada berapa lama dan bagaimana banyak steroid yang terpapar pada pasien, terdapat kelebihan androgen atau tidak, dan apakah ada tumor yang mengeluarkan kortisol (steroid). Setiap pasien berbeda, beberapa pasien akan mengalami semua gejala dan tanda dan beberapa mungkin mengalami beberapa gejala dan tanda. (Hurst, N., 2008)

Manifestasi klinis terjadi di sebagian besar pada sistem tubuh akibat kelebihan kadar kortikosteroid. Meskipun tanda-tanda kelebihan glukokortikoid biasanya mendominasi, gejala mineralokortikoid dan kelebihan androgen dapat terjadi. Kelebihan kortikosteroid menyebabkan perubahan nyata pada penampilan fisik. Pertambahan berat badan adalah gejala yang paling menonjol, karena akumulasi jaringan adiposa pada batang tubuh (obesitas sentripetal), wajah (full moon face), dan daerah ungu atas (“buffalo hump”). Hiperglikemia terjadi karena intoleransi glukosa akibat resistensi insulin dan peningkatan glukoneogenesis oleh hati. Atropi otot menyebabkan kelemahan, terutama

pada bagian ekstremitas. Hilangnya matriks tulang menyebabkan osteoporosis dan sakit punggung. Hilangnya kolagen membuat kulit menjadi lebih lemah, tipis, dan lebih mudah memar. Striae merah keunguan (biasanya tertekan di bawah permukaan kulit) muncul di perut, payudara, atau bokong. Dan proses katabolik menyebabkan keterlambatan penyembuhan luka. (Harding, M.M., 2023)

Kelebihan mineralokortikoid dapat menyebabkan hipokalemia akibat ekskresi kalium dan hipertensi akibat retensi cairan. Kelebihan androgen dapat menyebabkan jerawat yang parah, perkembangan karakteristik pria pada perempuan, dan feminisasi pada laki-laki. Gangguan Menstruasi dan hirsutisme pada wanita dan ginekomastia dan impotensi pada pria lebih sering terjadi dengan kanker adrenal.



Gambar 7.1: Manifestasi Klinis pada Sindroma Chusing (Harding, M.M., 2023)

Tabel 7.2: Frekuensi Tanda dan Gejala Sindroma Chusing (Kasper, D.L. 2015)

Gejala dan Tanda	Prosentase pasien
Habitus khas (obesitas sentripetal)	97
Peningkatan berat badan	94
Hipertensi (tekanan darah 150/90)	82
Hirsutisme	80
Amenore	77
Striae kulit berwarna ungu lebar	67
Perubahan kepribadian	66
Ekimosesa	65
Miopati proksimal	62
Edema	62
Poliuria, polidipsia	23
Hipertrofi klitoris	19

Studi Diagnostik

Diagnosis pada Sindrom Cushing dimulai dengan konfirmasi peningkatan kadar kortisol plasma. Kadar kortisol urin yang lebih tinggi dari 100 mcg/24 jam menunjukkan sindrom Cushing. Kadar 17-ketosteroid dalam urin mungkin tinggi. CT scan atau MRI kelenjar hipofisis dan adrenal dapat mendeteksi tumor. Tingkat ACTH plasma mungkin rendah, normal, atau tinggi, tergantung pada penyebab sindroma yang mendasarinya. Tingkat ACTH yang tinggi atau normal menunjukkan Penyakit Cushing. Tingkat yang rendah atau tidak terdeteksi menunjukkan adanya adrenal atau penyebab pengobatan. Temuan lain yang mungkin ada dan tidak terkait dengan diagnostik sindrom Cushing adalah: leukositosis, limfopenia, eosinopenia, hiperglikemia, glikosuria, hiperkalsiuria, dan osteoporosis. Terjadi hipokalemia dan alkalosis dengan sindrom ACTH ektoipik dan kanker adrenal. (Harding, M.M., 2023)

Pengobatan Dan Perawatan

Tujuan utama pengobatan adalah untuk menormalkan sekresi hormon. Perawatannya tergantung pada penyebab yang mendasarinya. Jika penyebabnya adalah adenoma hipofisis, pengobatan standarnya adalah operasi pengangkatan tumor hipofisis. Terapi radiasi merupakan pilihan bagi pasien yang tidak dapat dilakukan tindakan pembedahan. Adrenaektomi dilakukan jika sindrom Cushing disebabkan oleh tumor atau hiperplasia adrenal.

Terkadang, adrenalectomi bilateral diperlukan. Pendekatan laparoskopi digunakan kecuali adrenal yang dicurigai adanya kanker. Kemudian adrenalectomi bedah terbuka dilakukan.

Pasien dengan tumor ektopik yang mensekresi ACTH, sebaiknya dilakukan tindakan bedah untuk mengangkat tumor (biasanya paru-paru atau pankreas). Ini biasanya dilakukan bila tumornya jinak, dan jika tumor ganas (kanker) sudah bermetastasis, operasi pengangkatan mungkin tidak dapat dilakukan atau gagal. Jika tindakan pembedahan tidak dilakukan atau tindakan operasi sebelumnya operasi gagal, dapat dicoba terapi obat. Tujuan dari obat adalah dengan menekan sintesis dan sekresi kortisol dari kelenjar adrenal. Obat yang digunakan antara lain ketoconazole dan mitotane. Ini digunakan pada dosis yang diperlukan untuk mengurangi kortisol dan harus hati-hati karena dapat bersifat toksik. Hidrokortison atau prednison mungkin diperlukan untuk menghindari insufisiensi adrenal. Obat-obatan untuk membantu mengontrol hiperglikemia pada pasien dengan sindroma Cushing endogen dapat diberikan.

Jika sindrom Cushing timbul, karena penggunaan jangka panjang kortikosteroid, secara bertahap pemberian kortikosteroid dihentikan, menguranginya dosis kortikosteroid, atau ubah ke dosis alternatif. Pengurangan kortikosteroid secara bertahap dilakukan, untuk menghindari insufisiensi adrenal yang mengancam jiwa. Dalam dosis alternatif, dua kali dosis harian kortikosteroid kerja pendek diberikan setiap pagi untuk meminimalkan penekanan hipotalamus-hipofisis-adrenal, penekanan pertumbuhan, dan perubahan penampilan.

Pasien dengan Cushing yang berat, dilakukan evaluasi tanda-tanda dan gejala toksisitas hormon dan obat, serta komplikasinya (seperti; CVD, diabetes, infeksi). Pantau tanda-tanda vital, berat badan harian, dan glukosa. Kaji adanya infeksi. Karena tanda-tanda dan gejala peradangan (misalnya demam, kemerahan) mungkin terjadi minimal atau tidak ada, Kaji nyeri, kehilangan fungsi, dan drainase purulen. Pantau tanda dan gejala kejadian tromboemboli, seperti emboli paru (misalnya nyeri dada mendadak, dispnea, takipnea).

Tindakan dukungan emosional sangat penting dilakukan. Perubahan penampilan, seperti obesitas pada batang tubuh, banyak memar, hirsutisme pada wanita, dan ginekomastia pada pria, bisa menyebabkan gangguan psikis pasien. Pasien mungkin merasa tidak menarik dan tidak diinginkan. Pasien dapat dibantu dengan peka terhadap perasaan pasien dan memberikan rasa hormat serta penerimaan. Meyakinkan pasien yang mengalami perubahan fisik

dan banyak perubahan emosional akan hilang ketika kadar hormon kembali normal. (Harding, MM., 2023)

7.2.2 Pheochromocytoma

Etiologi dan Patofisiologi

Pheochromocytoma adalah kondisi yang sangat jarang terjadi yang disebabkan oleh tumor di medula adrenal. Memengaruhi sel-sel kromafin, menghasilkan kelebihan produksi hormon katekolamin yaitu epinefrin dan norepinefrin. Dampak langsung yang paling berbahaya adalah hipertensi berat. Jika tidak diobati, hal ini dapat menyebabkan ensefalopati, diabetes, kardiomiopati, kegagalan banyak organ, dan kematian. Penyakit Ini paling sering terjadi pada orang dewasa muda hingga paruh baya dan dapat diwariskan pada seorang Pria. Pheochromocytoma adalah tumor jinak yang mensekresi katekolamin medula adrenal. Pada 85% kasus, tumor berada di medula adrenal. Tumor mungkin muncul di jaringan sistem saraf simpatis (SNS) lainnya dalam tubuh seperti: kandung kemih, karotis, jaringan tulang belakang, leher, dada, perut, dan panggul, tetapi tumor ini terutama berada di adrenal sumsum belakang. Istilah pheochromocytoma mendapatkan namanya karena pheochromosit, yang merupakan sel kromafin di medula adrenal. Tumor di sel kromafin medula adrenal yang mensekresi katekolamin (epinefrin dan norepinefrin) disebut pheochromocytoma. Dia mengeluarkan terlalu banyak epinefrin dan norepi nefrin. Peningkatan epi dan norepi menempatkan klien pada risiko pendarahan otak, gagal jantung, dan kematian jika tidak ditangani. Pheochromocytoma dapat menyebabkan Hipertensi sekunder. (Harding, MM., 2023)

Pheochromocytomas memproduksi, menyimpan, dan mengeluarkan katekolamin. Mereka biasanya berasal dari medula adrenal tetapi dapat berkembang dari sel kromafin di dalam atau sekitar ganglia simpatis (feokromositoma ekstraadrenal atau paraganglioma). Tumor terkait yang mengeluarkan katekolamin dan menghasilkan sindrom klinis serupa termasuk kemodektoma berasal dari badan karotis dan berasal dari ganglioneuroma dari neuron simpatis postganglionik.

Gambaran klinisnya terutama disebabkan oleh pelepasan katekolamin. Hipertensi adalah tanda yang paling umum, dan paroxysms hipertensi atau krisis, yang seringkali spektakuler dan mengkhawatirkan, terjadi pada lebih dari separuh kasus. Pheochromocytoma terjadi pada sekitar 0,1% penderita

hipertensi populasi. Pheochromocytoma dapat disembuhkan jika didiagnosis dan diobati, tetapi bisa berakibat fatal jika tidak terdiagnosis. (Kasper, D.L. 2015)

Manifestasi Klinis

Terdapat 3 tanda dan gejala klasik (Trias Syntoma) pheochromocytoma, yaitu sakit kepala hebat, Berdebar-debar (takikardia), dan keringat berlebih. Manifestasi klinis yang paling mencolok adalah hipertensi episodik yang berat, disertai sakit kepala yang berat dan berdebar-debar; takikardia dengan jantung berdebar; berkeringat banyak; dan perut yang tidak dapat dijelaskan atau nyeri dada (Harding, M.M., 2023). Hipertensi adalah manifestasi yang paling umum. Sekitar 60% kasus hipertensi bertahan, dan pada separuh pasien dengan hipertensi berkelanjutan memiliki krisis yang berbeda. Itu 40% lainnya mengalami peningkatan tekanan darah hanya selama serangan. hipertensi seringkali berat, kadang ganas, dan mungkin resisten dengan pengobatan obat antihipertensi standar.

Fase krisis terjadi pada lebih dari separuh pasien. Pada setiap pasien, gejalanya sering kali mirip dengan setiap serangan. Serangan biasanya terjadi secara tiba-tiba. Ini mungkin berlangsung selama beberapa waktu menit hingga beberapa jam atau lebih lama. Sakit kepala, keringat berlebih, jantung berdebar, dan ketakutan, adalah hal yang umum. Nyeri di dada atau perut mungkin berhubungan dengan mual dan muntah. Pucat atau kemerahan dapat terjadi selama serangan. Tekanan darah meningkat, seringkali ke tingkat yang mengkhawatirkan, dan biasanya disertai takikardia.

Ciri Klinis Khas Lainnya adalah meningkatnya tingkat metabolisme, seperti berkeringat banyak dan berat badan yang menurun. Hipotensi ortostatik merupakan konsekuensi dari berkurangnya volume plasma dan refleks simpatis yang lambat. Kedua hal ini faktor yang memengaruhi pasien dengan pheochromocytoma yang tidak diduga hipotensi atau syok selama operasi atau trauma. Sekresi hipotensi peptida adrenomedullin dapat menyebabkan hipotensi pada beberapa pasien.

Manifestasi pada jantung dapat terjadi Sinus takikardia, sinus bradikardia, supraventrikular aritmia, dan kontraksi prematur ventrikel. Angina dan infark miokard akut bahkan dapat terjadi tanpa adanya penyakit arteri koroner. Diinduksi katekolamin, meningkatkan konsumsi oksigen miokard dan mungkin spasme koroner berperan dalam kejadian iskemik. Perubahan Elektrokardiografi, perubahan gelombang ST-T nonspesifik, gelombang U

yang menonjol, pola regangan ventrikel kiri, dan blok cabang berkas kanan dan kiri mungkin terjadi tanpa adanya iskemia yang dapat dibuktikan atau infark. Kardiomiopati, baik kongestif dengan miokarditis dan fibrosis miokard atau hipertrofik dengan hipertrofi konsentris atau asimetris, mungkin berhubungan dengan gagal jantung dan aritmia jantung. Kegagalan sistem multiorgan dengan edema paru nonkardiogenik mungkin merupakan manifestasi yang muncul. Peningkatan kadar amilase berasal dari kerusakan endotel paru dan nyeri perut mungkin menunjukkan pankreatitis akut, meskipun kadar lipase serum normal.

Intoleransi karbohidrat, terjadi pada Lebih dari separuh pasien karena penekanan insulin dan stimulasi hati keluaran glukosa. Toleransi glukosa yang terganggu mungkin memerlukan pengobatan dengan insulin dan menghilang setelah pengangkatan tumor. Hematokrit dapat meningkat, mungkin disebabkan oleh penurunan volume plasma. Jarang terjadi produksi eritropoietin oleh tumor menyebabkan eritrositosis sejati.

Manifestasi yang lain adalah Hiperkalsemia yang dikaitkan dengan sekresi ektopik protein yang berhubungan dengan hormon paratiroid. Demam dan peningkatan tingkat sedimentasi eritrosit dan produksi interleukin 6. Peningkatan suhu lebih sering terjadi mencerminkan peningkatan laju metabolisme yang dimediasi katekolamin dan berkurangnya pembuangan panas akibat vasokonstriksi. Poliuria adalah temuan sesekali, dan rhabdomyolysis dengan ginjal mioglobinurik dapat terjadi akibat vasokonstriksi ekstrim dengan iskemia otot. (Kasper D.L 2005)

Test Diagnostik

Tes diagnostik yang paling sederhana dan paling dapat diandalkan adalah pengukuran metanefrin fraksionasi urin (katekolamin metabolit) dan fraksinasi katekolamin dan kreatinin, biasanya dilakukan sebagai pengumpulan urin 24 jam, meningkat pada setidaknya 95% orang dengan pheochromocytoma. Katekolamin serum dapat meningkat selama serangan. CT scan dan MRI dapat mendeteksi tumor. Pemeriksaan palpasi perut pasien dengan dugaan pheochromocytoma tidak boleh dilakukan, karena dapat menyebabkan pelepasan katekolamin secara tiba-tiba dan hipertensi berat (Harding, M.M., 2023).

Pengobatan dan Perawatan

Pengobatan utamanya adalah operasi pengangkatan tumor. Pemberian penghambat reseptor α -dan β -adrenergik diperlukan sebelum operasi dilakukan untuk mengontrol tekanan darah dan mencegah krisis hipertensi intraoperatif. Terapi dimulai dengan penghambat reseptor α -adrenergik (misalnya, doxazosin, prazosin, phenoxybenzamine) 10 hingga 14 hari sebelum operasi untuk mengurangi tekanan darah. Setelah α -adrenergik bloker diberikan, penghambat reseptor β -adrenergik (misalnya, propranolol) diberikan untuk menurunkan takikardia dan disritmia. Jika β -blocker dimulai terlalu dini, stimulasi α -adrenergik tanpa hambatan dapat terjadi dan menyebabkan krisis hipertensi. Pemberian terapi dapat menyebabkan hipotensi ortostatik, Oleh karena itu pasien diminta untuk mengubah posisi secara perlahan.

Pembedahan biasanya dilakukan dengan pendekatan laparoskopi. Mengangkat tumor adrenal seringkali menyembuhkan hipertensi, namun penyakit ini bertahan pada sekitar 10% hingga 30% pasien. Jika operasi tidak dapat dilakukan, pemberian metyrosine dapat menurunkan produksi katekolamin oleh tumor. Diagnosis feokromositoma sering kali terlewatkan. Setiap pasien dengan hipertensi dan gejala stimulasi simpoadrenal harus dilakukan evaluasi. Kaji trias klasik gejala pheochromocytoma: sakit kepala berdebar hebat, takikardia, dan keringat berlebih.

Pantau tekanan darah sesering mungkin jika pasien mengalami “serangan”. Buatlah pasien nyaman mungkin. Pantau kadar glukosa untuk menilai diabetes. Pasien memerlukan istirahat, nutrisi yang tepat, dan dukungan emosional selama periode ini. Tekankan pentingnya tindak lanjut dan pemantauan tekanan darah rutin karena hipertensi dapat bertahan bahkan ketika tumor telah diangkat (Harding, M.M., 2023).

Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun setelah operasi adalah biasanya 95%, tingkat kekambuhan 10%. Setelah operasi berhasil, ekskresi katekolamin kembali normal dalam waktu sekitar 2 minggu dan seharusnya diukur untuk memastikan pengangkatan tumor secara menyeluruh. Ekskresi katekolamin harus dinilai ketika gejala sugestif muncul kembali atau setiap tahun jika pasien tetap tidak menunjukkan gejala. Untuk feokromositoma ganas, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun biasanya 50%. Hipertensi sembuh total pada sekitar tiga perempatnya pasien. Selebihnya, hipertensi kambuh namun biasanya terjadi dikontrol dengan baik oleh obat antihipertensi standar.

Hipertensi esensial atau kerusakan pembuluh darah ireversibel diinduksi oleh katekolamin dapat menyebabkan persistensi hipertensi (Kasper, D.L., 2005).

Bab 8

Obesitas dan Gangguan Metabolik

Penyakit endokrin terkait obesitas dan gangguan metabolik meliputi diabetes tipe 2, sindrom metabolik, hipotiroidisme, dan hiperkortisolisme. Pada diabetes tipe 2, resistensi insulin dan kelebihan berat badan berperan penting. Sindrom metabolik melibatkan kombinasi faktor risiko kardiovaskular seperti obesitas, hipertensi, dan dislipidemia. Hipotiroidisme dapat menyebabkan peningkatan berat badan, sementara hiperkortisolisme (Cushing's syndrome) dapat memicu obesitas sentral dan resistensi insulin.

8.1 Diabetes Tipe 2

Diabetes tipe 2 adalah kondisi di mana tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan efektif atau tidak memproduksi cukup insulin untuk mengontrol kadar gula darah dengan baik. Pada sisi biomedis, beberapa faktor berperan dalam perkembangan diabetes tipe 2 (Anon 2022; IDF 2019; Kahn, Cooper, and Del Prato 2014; Zheng, Ley, and Hu 2018):

1. Resistensi insulin

Sel-sel tubuh tidak merespons insulin dengan baik, yang mengakibatkan peningkatan kadar gula darah karena glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dengan efisien.

2. Produksi insulin yang berkurang

Pankreas tidak memproduksi cukup insulin untuk mengimbangi resistensi insulin atau sel-sel tubuh menjadi kurang sensitif terhadap insulin.

3. Faktor genetik

Ada faktor genetik yang dapat meningkatkan risiko seseorang terkena diabetes tipe 2, meskipun lingkungan dan gaya hidup juga memainkan peran penting.

4. Obesitas

Obesitas dan penumpukan lemak di sekitar perut meningkatkan risiko resistensi insulin, yang sering terkait dengan diabetes tipe 2.

5. Gaya hidup

Pola makan yang tidak sehat, kurangnya aktivitas fisik, dan kelebihan berat badan dapat meningkatkan risiko diabetes tipe 2.

6. Proses inflamasi

Inflamasi kronis dalam tubuh dapat memengaruhi kerja insulin dan mengganggu metabolisme glukosa.

Secara biokimia, diabetes tipe 2 melibatkan gangguan dalam regulasi glukosa darah dan metabolisme karbohidrat yang kompleks:

1. Resistensi insulin

Salah satu karakteristik utama diabetes tipe 2 adalah resistensi insulin, di mana sel-sel tubuh tidak merespons insulin dengan baik. Ini dapat terjadi karena berbagai faktor termasuk kelebihan berat badan, peradangan kronis, dan genetika. Resistensi insulin mengganggu kemampuan insulin untuk memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel-sel tubuh, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah.

2. Produksi glukosa hati yang berlebihan

Di dalam tubuh, hati berperan penting dalam mengatur kadar glukosa darah. Pada diabetes tipe 2, hati cenderung menghasilkan terlalu banyak glukosa, terutama saat tidur malam atau saat puasa, meskipun kadar glukosa darah sudah tinggi.

3. Penurunan sekresi insulin

Selain resistensi insulin, pada tahap lanjut diabetes tipe 2, pankreas juga mungkin mengalami penurunan kemampuan untuk menghasilkan insulin yang cukup. Hal ini dapat mengakibatkan penurunan sekresi insulin yang memperburuk kontrol gula darah.

4. Gangguan dalam sinyal hormonal

Selain insulin, berbagai hormon lain juga berperan dalam mengatur metabolisme glukosa, seperti glukagon, leptin, adiponektin, dan hormon ghrelin. Pada diabetes tipe 2, gangguan dalam sinyal hormonal ini dapat menyebabkan peningkatan produksi glukosa hati, resistensi insulin, dan gangguan metabolisme.

5. Glukotoksisitas dan lipotoksisitas

Peningkatan kadar glukosa darah yang persisten dapat menyebabkan kerusakan sel-sel beta pankreas (yang menghasilkan insulin) dan berbagai jaringan tubuh lainnya, sebuah fenomena yang dikenal sebagai glukotoksisitas. Selain itu, penumpukan lemak di jaringan non-lemak, seperti otot dan hati, juga dapat menyebabkan kerusakan sel dan resistensi insulin, yang dikenal sebagai lipotoksisitas.

Studi kasus diabetes tipe 2 terkait obesitas:

Misalkan seseorang yang berusia 45 tahun dengan indeks massa tubuh (IMT) yang tinggi, memiliki riwayat keluarga dengan diabetes tipe 2. Dia memiliki gaya hidup yang kurang aktif secara fisik dan makanan yang tidak sehat, termasuk diet tinggi lemak dan karbohidrat sederhana. Selama bertahun-tahun, penumpukan lemak dalam tubuhnya, terutama lemak visceral di sekitar organ perut, telah menyebabkan resistensi insulin dan gangguan dalam metabolisme glukosa. Sel-sel tubuhnya tidak merespons insulin dengan baik, sehingga glukosa darahnya cenderung tinggi.

Ketidakseimbangan metabolisme lipidnya juga menyebabkan peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kadar kolesterol HDL. Kombinasi dari resistensi insulin, dislipidemia, dan peradangan kronis yang terjadi dalam jaringan adiposa meningkatkan risikonya terkena diabetes tipe 2. Pada akhirnya, dia menerima diagnosis diabetes tipe 2 setelah melakukan pemeriksaan gula darah yang rutin dan menemukan kadar glukosa darah yang tinggi. Pengobatan dilakukan melalui kombinasi perubahan gaya hidup, termasuk diet sehat dan peningkatan aktivitas fisik, serta mungkin penggunaan obat-obatan antidiabetes untuk mengontrol kadar glukosa darahnya.

Dalam kasus ini, obesitas memainkan peran penting dalam perkembangan diabetes tipe 2 melalui berbagai mekanisme, termasuk resistensi insulin, peradangan, dan dislipidemia. Pengelolaan diabetes tipe 2 pada individu ini juga memerlukan perhatian terhadap kontrol berat badan dan perbaikan gaya hidup untuk mengurangi faktor risiko yang terkait dengan obesitas.

8.2 Sindrom Metabolik

Sindrom metabolik adalah kumpulan faktor risiko yang meningkatkan risiko seseorang untuk penyakit jantung, stroke, dan diabetes tipe 2. Secara biomedis, sindrom metabolik melibatkan kombinasi beberapa kondisi medis yang berkontribusi terhadap penyakit kardiovaskular dan diabetes tipe 2.

Beberapa komponen sindrom metabolik meliputi (Alberti et al. 2009; Mottillo et al. 2010; Saklayen 2018):

1. Obesitas abdominal

Penumpukan lemak di sekitar perut atau pinggang, yang juga dikenal sebagai obesitas sentral, adalah salah satu komponen utama sindrom metabolik.

2. Resistensi insulin

Sel-sel tubuh tidak merespons insulin dengan baik, menyebabkan peningkatan kadar gula darah. Resistensi insulin adalah karakteristik penting dari sindrom metabolik.

3. Dislipidemia

Gangguan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan trigliserida, penurunan kadar kolesterol HDL ("kolesterol baik"), dan peningkatan kadar kolesterol LDL ("kolesterol jahat").

4. Hipertensi

Tekanan darah tinggi secara konsisten, yang meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular.

5. Glukosa darah tinggi

Kadar glukosa darah yang tinggi, tetapi belum mencapai ambang diabetes.

Sindrom metabolik sering terkait erat dengan gaya hidup yang tidak sehat, termasuk diet tinggi lemak dan gula, kurangnya aktivitas fisik, dan kelebihan berat badan atau obesitas. Faktor genetik juga dapat memainkan peran dalam perkembangan sindrom metabolik. Secara biokimia, sindrom metabolik melibatkan gangguan dalam berbagai parameter metabolik yang meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan diabetes tipe 2:

1. Resistensi insulin

Seperti dalam diabetes tipe 2, sindrom metabolik sering kali terkait dengan resistensi insulin. Sel-sel tubuh tidak merespons insulin dengan baik, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah, produksi glukosa hati yang berlebihan, dan ketidakseimbangan metabolisme karbohidrat.

2. Dislipidemia

Sindrom metabolik sering terkait dengan dislipidemia, yang mencakup peningkatan kadar trigliserida, penurunan kadar kolesterol HDL ("kolesterol baik"), dan peningkatan kadar kolesterol LDL ("kolesterol jahat"). Gangguan ini meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dengan meningkatkan aterosklerosis.

3. Kenaikan tekanan darah

Hipertensi atau peningkatan tekanan darah adalah salah satu komponen utama sindrom metabolik. Peningkatan tekanan darah dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk resistensi insulin,

aktivitas sistem saraf simpatik yang meningkat, dan perubahan struktural pada pembuluh darah.

4. **Obesitas sentral**

Penumpukan lemak di sekitar perut atau pinggang, yang dikenal sebagai obesitas sentral, adalah karakteristik penting dari sindrom metabolik. Lemak visceral yang berlebihan, terutama di sekitar organ perut, dapat memengaruhi fungsi insulin dan menyebabkan peradangan kronis.

5. **Inflamasi kronis**

Sindrom metabolik sering terkait dengan peradangan kronis dalam tubuh, yang dapat memainkan peran penting dalam perkembangan resistensi insulin, disfungsi endotel, dan aterosklerosis. Faktor inflamasi seperti sitokin proinflamasi dan reaktivitas imunologis yang meningkat dapat menyebabkan gangguan metabolisme yang memperburuk kondisi sindrom metabolik.

Studi kasus sindrom metabolik terkait obesitas:

Seorang pria berusia 50 tahun dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) yang tinggi dan lingkaran pinggang yang besar datang ke dokter dengan keluhan tekanan darah tinggi, kadar glukosa darah yang meningkat, dan kadar kolesterol yang tidak seimbang. Dia juga memiliki riwayat diabetes tipe 2 dalam keluarganya. Selama bertahun-tahun, gaya hidupnya yang kurang aktif dan pola makan yang tidak sehat telah menyebabkan penumpukan lemak visceral di sekitar organ perutnya. Hal ini telah mengakibatkan resistensi insulin, di mana sel-sel tubuhnya tidak merespons insulin dengan baik, serta peningkatan kadar glukosa darah dan tekanan darah.

Selain itu, ketidakseimbangan metabolisme lipidnya juga telah menyebabkan peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kadar kolesterol HDL. Kombinasi dari resistensi insulin, dislipidemia, dan tekanan darah tinggi, bersama dengan obesitas, menyebabkan diagnosis sindrom metabolik. Dokter meresepkan perubahan gaya hidup yang mencakup diet sehat, peningkatan aktivitas fisik, dan penurunan berat badan. Pengobatan juga diberikan untuk mengendalikan tekanan darah, glukosa darah, dan kadar lipid dalam darahnya.

Dalam kasus ini, obesitas menjadi faktor risiko utama dalam perkembangan sindrom metabolik, yang terdiri dari kombinasi resistensi insulin, dislipidemia,

tekanan darah tinggi, dan peningkatan risiko kardiovaskular. Pengelolaan sindrom metabolik pada individu ini memerlukan pendekatan holistik yang mencakup perubahan gaya hidup dan penggunaan obat-obatan untuk mengontrol faktor risiko yang terkait dengan obesitas dan kondisi metabolik lainnya.

8.3 Hipotiroidisme

Hipotiroidisme adalah kondisi di mana kelenjar tiroid tidak menghasilkan cukup hormon tiroid untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Secara biomedis, hipotiroidisme melibatkan berbagai aspek yang memengaruhi fungsi tiroid dan metabolisme tubuh (Garber et al. 2012; Pearce 2012):

1. Penyebab

Hipotiroidisme dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk gangguan autoimun (seperti penyakit Hashimoto), pengobatan radiasi untuk kanker tiroid, defisiensi yodium, atau pembedahan pada kelenjar tiroid.

2. Fungsi Hormon

Hormon tiroid (T3 dan T4) memainkan peran penting dalam mengatur metabolisme tubuh, termasuk suhu tubuh, detak jantung, dan produksi energi. Kekurangan hormon ini menyebabkan penurunan metabolisme dan berbagai gejala yang terkait.

3. Gejala

Gejala hipotiroidisme dapat bervariasi, tetapi umumnya termasuk kelelahan, penurunan berat badan, penurunan suhu tubuh, kulit kering, rambut rontok, konstipasi, serta gangguan mental seperti depresi dan kebingungan.

4. Diagnosa

Diagnosis hipotiroidisme melibatkan pemeriksaan kadar hormon tiroid dalam darah, terutama TSH (hormon stimulasi tiroid) dan kadarnya dalam hubungan terbalik dengan kadar hormon tiroid.

5. Pengobatan

Pengobatan hipotiroidisme biasanya melibatkan suplementasi hormon tiroid sintetis (levothyroxine) untuk menggantikan hormon yang kurang. Pengaturan dosisnya harus disesuaikan secara individual.

6. Komplikasi

Jika tidak diobati, hipotiroidisme dapat menyebabkan komplikasi serius seperti penyakit jantung, masalah kesuburan, atau mengalami myxedema, suatu kondisi yang mengancam jiwa yang melibatkan penurunan drastis fungsi tubuh.

Secara biokimia, hipotiroidisme melibatkan gangguan dalam produksi dan metabolisme hormon tiroid, terutama hormon triiodotironin (T3) dan tiroksin (T4):

1. Penurunan produksi hormon tiroid

Pada hipotiroidisme, kelenjar tiroid menghasilkan jumlah hormon tiroid yang kurang dari normal. Hal ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk gangguan autoimun (seperti penyakit Hashimoto), defisiensi yodium, pengobatan radiasi untuk kanker tiroid, atau pembedahan pada kelenjar tiroid.

2. Gangguan dalam konversi T4 menjadi T3

Sebagian besar hormon tiroid yang dihasilkan oleh kelenjar tiroid adalah T4, yang kemudian dikonversi menjadi T3, bentuk yang lebih aktif secara biologis. Pada hipotiroidisme, konversi ini dapat terganggu, mengakibatkan penurunan kadar T3 dalam darah.

3. Penurunan aktivitas metabolisme

Hormon tiroid berperan penting dalam mengatur metabolisme tubuh, termasuk metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Penurunan kadar hormon tiroid dapat menyebabkan penurunan aktivitas metabolisme, yang dapat mengakibatkan berbagai gejala seperti penurunan berat badan, kelelahan, dan intoleransi terhadap dingin.

4. Peningkatan TSH

Kelenjar pituitari menghasilkan hormon stimulasi tiroid (TSH), yang merangsang produksi hormon tiroid oleh kelenjar tiroid. Pada

hipotiroidisme, penurunan kadar hormon tiroid dalam darah menyebabkan peningkatan produksi TSH oleh kelenjar pituitari dalam upaya untuk merangsang kelenjar tiroid.

5. Gangguan dalam fungsi organ lain

Hipotiroidisme juga dapat memengaruhi fungsi organ lain dalam tubuh, seperti hati, ginjal, dan jantung. Penurunan metabolisme dapat memengaruhi berbagai proses biokimia dalam tubuh, mengakibatkan perubahan dalam fungsi organ dan sistem tubuh.

Studi kasus hipotiroidisme terkait obesitas:

Seorang wanita berusia 35 tahun datang ke dokter dengan keluhan berat badan yang terus meningkat, kelelahan, kulit kering, rambut rontok, dan sembelit. Dia memiliki riwayat keluarga dengan gangguan tiroid, termasuk hipotiroidisme. Setelah pemeriksaan lebih lanjut, dokter menemukan bahwa wanita tersebut memiliki kadar hormon tiroid yang rendah, serta peningkatan kadar hormon TSH (Thyroid Stimulating Hormone). Tes tiroid menunjukkan bahwa dia menderita hipotiroidisme, di mana kelenjar tiroidnya tidak menghasilkan cukup hormon tiroid untuk memenuhi kebutuhan tubuhnya.

Selama bertahun-tahun, hipotiroidisme telah menyebabkan penurunan tingkat metabolisme basal tubuhnya, yang dapat menyebabkan peningkatan berat badan meskipun pola makan dan tingkat aktivitas fisiknya tetap sama. Penurunan metabolisme basal dapat mengakibatkan penumpukan lemak, terutama lemak visceral, yang dapat menyebabkan obesitas. Wanita tersebut menerima pengobatan dengan hormon tiroid sintetis untuk menggantikan hormon tiroid yang kurang. Meskipun pengobatan ini membantu mengatasi gejala hipotiroidisme, pengelolaan berat badan tetap menjadi tantangan karena peningkatan berat badan yang terjadi selama bertahun-tahun.

Dalam kasus ini, hipotiroidisme telah berkontribusi pada obesitas melalui pengaruhnya terhadap metabolisme basal dan penumpukan lemak dalam tubuh. Pengelolaan hipotiroidisme pada individu ini memerlukan pemberian hormon tiroid yang tepat dan pemantauan terus-menerus terhadap tingkat metabolisme dan berat badannya.

8.4 Hiperkortisolisme

Hiperkortisolisme, yang juga dikenal sebagai sindrom Cushing, adalah kondisi di mana tubuh mengalami tingkat kortisol yang tinggi secara kronis. Kortisol adalah hormon steroid yang diproduksi oleh kelenjar adrenal dan berperan dalam mengatur berbagai fungsi tubuh, termasuk metabolisme, respons stres, dan fungsi sistem kekebalan tubuh.

Berikut adalah detail sisi biomedis terkait hiperkortisolisme (Boscaro and Arnaldi 2009; Nieman et al. 2015; Pivonello et al. 2015):

1. Penyebab

Hiperkortisolisme dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk tumor pada kelenjar adrenal (adenoma adrenal), tumor pada kelenjar hipofisis (sebagian besar adenoma), atau penggunaan obat kortikosteroid dalam jangka panjang.

2. Fungsi Hormon

Kortisol memengaruhi metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein dalam tubuh. Kadar yang tinggi dari hormon ini dapat menyebabkan peningkatan glukosa darah, redistribusi lemak ke area perut dan wajah (obesitas sentral), penurunan massa otot, serta peningkatan pemecahan protein.

3. Gejala

Gejala hiperkortisolisme dapat bervariasi, tetapi biasanya meliputi obesitas sentral, kulit tipis dan mudah memar, wajah bulat ("moon face"), leher tambun ("buffalo hump"), tekanan darah tinggi, diabetes tipe 2, kelemahan otot, dan gangguan menstruasi pada wanita.

4. Diagnosa

Diagnosis hiperkortisolisme melibatkan pemeriksaan kadar kortisol dalam darah dan/atau urin, serta tes penekanan kortisol untuk mengkonfirmasi diagnosis. Pemeriksaan pencitraan seperti MRI juga dapat digunakan untuk mendeteksi adanya tumor.

5. Pengobatan

Pengobatan hiperkortisolisme tergantung pada penyebabnya. Jika disebabkan oleh tumor, pengangkatan tumor secara bedah dapat

direkomendasikan. Penggunaan obat-obatan untuk menghambat produksi kortisol atau menjaga kadar kortisol tetap terkendali juga bisa menjadi pilihan.

6. Komplikasi

Hiperkortisolisme yang tidak diobati dapat menyebabkan komplikasi serius seperti osteoporosis, penyakit jantung, gangguan mental seperti depresi atau kecemasan, serta risiko infeksi yang meningkat karena penekanan sistem kekebalan tubuh.

Secara biokimia, hiperkortisolisme melibatkan peningkatan produksi atau paparan yang berlebihan terhadap hormon kortisol dalam tubuh:

1. Peningkatan produksi kortisol

Pada hiperkortisolisme, kelenjar adrenal dapat menghasilkan terlalu banyak kortisol, baik karena adanya tumor pada kelenjar adrenal (adenoma adrenal) atau karena stimulasi berlebihan dari kelenjar hipofisis yang menghasilkan hormon adrenokortikotropin (ACTH).

2. Gangguan dalam regulasi siklus kortisol

Kortisol mengikuti pola siklus harian yang dikenal sebagai ritme sirkadian, dengan puncak produksi biasanya terjadi pada pagi hari. Pada hiperkortisolisme, regulasi siklus kortisol dapat terganggu, mengakibatkan peningkatan kadar kortisol yang persisten sepanjang hari.

3. Resistensi kortisol

Meskipun tidak umum, beberapa kasus hiperkortisolisme juga dapat disebabkan oleh resistensi jaringan terhadap efek kortisol. Ini berarti meskipun kadar kortisol dalam darah tinggi, sel-sel tubuh tidak merespons kortisol dengan baik, yang dapat menyebabkan peningkatan produksi kortisol sebagai respons.

4. Efek biologis kortisol yang berlebihan

Kortisol memiliki berbagai efek biologis dalam tubuh, termasuk pengaturan metabolisme glukosa, metabolisme lemak dan protein, respons stres, dan fungsi sistem kekebalan tubuh. Peningkatan kadar kortisol dapat menyebabkan resistensi insulin, peningkatan

glukoneogenesis (produksi glukosa hati yang berlebihan), peningkatan pemecahan protein, serta penurunan pembentukan tulang dan peningkatan risiko osteoporosis.

5. Gangguan hormonal lainnya

Hiperkortisolisme juga dapat memengaruhi produksi hormon lain dalam tubuh, seperti hormon seks dan hormon pertumbuhan. Kortisol berinteraksi dengan berbagai sistem hormonal dalam tubuh, sehingga peningkatan kadar kortisol dapat mengganggu keseimbangan hormonal secara keseluruhan.

Studi kasus hiperkortisolisme terkait obesitas:

Seorang pria berusia 40 tahun datang ke dokter dengan keluhan berat badan yang terus meningkat, wajah yang bulat, leher yang tebal, dan kelemahan otot. Dia juga mengalami tekanan darah tinggi, diabetes tipe 2, dan osteoporosis. Setelah pemeriksaan lebih lanjut, dokter mencurigai bahwa pria tersebut menderita sindrom Cushing, yang merupakan bentuk hiperkortisolisme. Tes darah menunjukkan peningkatan kadar kortisol yang persisten di pagi hari dan/atau peningkatan kadar kortisol di urin selama 24 jam.

Hiperkortisolisme dapat disebabkan oleh adanya tumor pada kelenjar adrenal yang menghasilkan kortisol secara berlebihan (sindrom Cushing adrenal), tumor pada kelenjar pituitari yang menghasilkan hormon ACTH secara berlebihan (sindrom Cushing pituitary), atau konsumsi kortikosteroid yang berkepanjangan untuk pengobatan kondisi medis lainnya. Penumpukan kortisol dalam tubuh dapat menyebabkan peningkatan nafsu makan, peningkatan penyerapan lemak dari makanan, dan redistribusi lemak ke area perut dan wajah, yang dapat menyebabkan obesitas sentral. Selain itu, hiperkortisolisme juga dapat menyebabkan resistensi insulin, peningkatan glukoneogenesis, dan gangguan metabolisme karbohidrat, yang semuanya dapat berkontribusi pada pengembangan diabetes tipe 2.

Pria tersebut menjalani pengobatan untuk mengendalikan hiperkortisolisme, yang mungkin meliputi pembedahan untuk mengangkat tumor (jika ada), terapi radiasi, atau penggunaan obat-obatan untuk menekan produksi kortisol. Pengelolaan berat badan dan pengendalian kondisi medis lainnya, seperti diabetes tipe 2 dan tekanan darah tinggi, juga penting dalam manajemen keseluruhan kesehatannya.

Dalam kasus ini, hiperkortisolisme telah berkontribusi pada obesitas melalui berbagai mekanisme, termasuk peningkatan nafsu makan, peningkatan penyerapan lemak, dan gangguan metabolisme glukosa. Pengelolaan hiperkortisolisme pada individu ini memerlukan identifikasi penyebab yang mendasarinya dan pengobatan yang tepat, serta perhatian terhadap pengelolaan berat badan dan kondisi medis lainnya.

Bab 9

Sindrom Cushing dan Penyakit Addison

9.1 Insufisiensi Adrenokortikal Penyakit Addison

9.1.1 Pengertian

Penyakit Addison adalah gangguan adrenal karena produksi hormon korteks adrenal yang tidak mencukupi.

9.1.2 Patofisiologi

Insufisiensi adrenal dikaitkan dengan penurunan kadar kortisol, aldosteron, atau kedua hormon tersebut. Defisiensi androgen mungkin terjadi. Pada penyakit primer, kadar ACTH dari hipofisis mungkin meningkat sebagai upaya merangsang korteks adrenal untuk mensintesis lebih banyak hormon. Pada penyakit sekunder, defisiensi ACTH gagal menstimulasi perpaduan steroid adrenal. Dalam kebanyakan kasus, kelenjar adrenal mengalami atrofi, kecil, dan cacat serta tidak mampu memproduksi hormon dalam jumlah yang cukup.

9.1.3 Etiologi

Etiologi Penyakit Addison diperkirakan bersifat autoimun; artinya, kelenjar tersebut menghancurkan dirinya sendiri sebagai respons terhadap kondisi seperti tuberkulosis, infeksi jamur, infeksi yang berhubungan dengan sindrom imunodefisiensi didapat (AIDS), atau kanker metastatik. Hal ini mungkin juga berhubungan dengan penyakit autoimun lainnya, seperti tiroiditis Hashimoto. Adrenalectomi juga menyebabkan insufisiensi adrenal.

AI sekunder mungkin disebabkan oleh disfungsi hipofisis atau hipotalamus. Selain itu, penggunaan obat kortikosteroid jangka panjang dapat menekan produksi ACTH dan hormon pelepas kortikotropin, yang pada gilirannya mengurangi produksi hormon steroid. Seorang pasien yang menerima terapi kortikosteroid jangka panjang sangat berisiko terkena AI jika obatnya dihentikan secara tiba-tiba. Karena hipofisis telah ditekan dalam jangka waktu lama, diperlukan waktu hingga satu tahun sebelum ACTH diproduksi kembali secara normal.

9.1.4 Tanda dan Gejala

Tanda paling signifikan dari penyakit Addison adalah hipotensi. Hal ini terkait dengan kurangnya aldosteron. Ingatlah bahwa aldosteron menyebabkan retensi natrium dan air di ginjal dan hilangnya kalium. Jika aldosteron kekurangan, natrium dan air hilang dan terjadi hipotensi serta takikardia. Kadar kortisol yang rendah menyebabkan hipoglikemia, kelemahan, kelelahan, penurunan berat badan, kebingungan, dan psikosis. Pada AI primer, peningkatan ACTH dapat menyebabkan hiperpigmentasi pada kulit, menyebabkan pasien tampak kecokelatan atau berwarna perunggu. Anoreksia, mual, dan muntah juga dapat terjadi, mungkin akibat ketidakseimbangan elektrolit. Wanita mungkin mengalami penurunan rambut di tubuh karena rendahnya kadar androgen.

9.1.5 Komplikasi

Jika pasien terkena stres, seperti infeksi, trauma, atau tekanan psikologis, tubuh mungkin tidak dapat merespons secara normal dengan sekresi kortisol dan krisis adrenal dapat terjadi. Kehilangan natrium dan air dalam jumlah besar mengakibatkan defisit volume cairan yang menyebabkan terjadinya hipotensi berat, dehidrasi, dan takikardia. Retensi kalium dapat menyebabkan disritmia jantung. Hipoglikemia mungkin parah. Koma dan kematian terjadi jika pengobatan tidak dimulai. Pengobatan krisis adrenal melibatkan pemulihan

volume cairan dan kadar kortisol dengan cepat. Cairan intravena (mengandung glukosa) dan glukokortikoid dosis besar diberikan. Elektrolit diganti sesuai kebutuhan. Penyebab krisis harus diidentifikasi dan ditangani.

9.1.6 Tes Diagnostik

Kadar kortisol serum dan urin diukur. Glukosa darah rendah. Nitrogen urea darah (BUN) dan kadar hematokrit mungkin tampak meningkat karena dehidrasi. Tes stimulasi ACTH dapat membantu menentukan apakah kelenjar adrenal berfungsi. Kadar natrium dan kalium serum dipantau.

9.1.7 Terapi Intervensi

Pengobatan jangka panjang terdiri dari penggantian glukokortikoid (hidrokortison) dan mineralokortikoid (fludrokortison). Pasien akan memerlukan terapi penggantian hormon seumur hidupnya. Hormon diberikan dalam dosis terbagi, dengan dua pertiga dosis harian diberikan pada pagi hari dan sepertiga pada malam hari untuk meniru ritme harian tubuh. Ingatlah bahwa hormon steroid adalah hormon stres alami dan secara alami meningkat selama masa stres. Oleh karena itu, pada saat stres atau sakit, dosis perlu ditingkatkan menjadi dua hingga tiga kali lipat dari biasanya. Pasien juga dapat menjalani diet tinggi natrium.

9.1.8 Proses Keperawatan Pasien Penyakit Addison

Pengkajian

Pasien dengan penyakit Addison harus dinilai pemahaman dan kepatuhannya terhadap pengobatan. Pantau berat badan harian atau asupan dan keluaran untuk menilai status cairan. Pantau kadar glukosa serum dan gejala hiperkalemia dan hiponatremia. Laporkan perubahan status mental. Jika pasien dalam kondisi kritis, pantau tanda-tanda vital dengan cermat dan segera laporkan tanda-tanda defisit volume cairan seperti hipotensi ortostatik atau turgor kulit buruk ke dokter.

Diagnosis, Perencanaan, dan Intervensi keperawatan.

1. Risiko kekurangan volume cairan berhubungan dengan kekurangan hormon korteks adrenal
Tujuan: Volume cairan akan stabil dibuktikan dengan stabilnya berat badan dan tanda-tanda vital, serta kulit turgor dalam batas normal.

- a. Pantau status cairan dan segera laporkan perubahannya sehingga pengobatan dapat dimulai.
 - b. Berikan penggantian steroid sesuai perintah untuk menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit.
2. Risiko tidak efektifnya pemeliharaan kesehatan berhubungan dengan kurangnya pengetahuan tentang perawatan diri akibat penyakit Addison.

Tujuan: Pasien akan mengungkapkan secara verbal apa yang dimaksud dengan penyakit Addison.

- a. Peduli terhadap diri sendiri dan pengobatan mandiri di rumah.
- b. Kaji pemahaman pasien mengenai proses penyakitnya dan pengobatannya. Pengajaran harus dibangun berdasarkan pengetahuan dasar.
- c. Ajari pasien pentingnya penggantian hormon. Dosis umumnya diminum dua pertiga pada pagi hari dan sepertiga pada malam hari.
- d. Pasien yang tidak mengeluarkan hormon adrenokortikal endogen harus bergantung pada pengantinya.
- e. Bantu pasien mengidentifikasi penyebab dan gejala stres, dan jelaskan perlunya meningkatkan pengobatan dosisnya sebanyak dua hingga tiga kali lipat pada saat stres atau sakit sesuai petunjuk dokter. Karena hormon-hormon ini biasanya meningkat pada saat stres, penting bagi pasien untuk memahami cara meningkatkan dosis selama stres untuk mencegah krisis adrenal.
- f. Anjurkan pasien bahwa ia mungkin perlu menambah asupan garam pada cuaca panas karena kehilangan cairan dan garam.
- g. Merekomendasikan identifikasi peringatan medis kepada pasien. Seorang pasien yang mengalami krisis adrenal mungkin tidak dapat memberikan riwayat kesehatannya kepada petugas gawat darurat, dan identifikasi dapat mencegah keterlambatan pengobatan.
- h. Jika diperintahkan oleh dokter, ajarkan pasien dan orang terdekatnya cara menggunakan peralatan injeksi hidrokortison

intramuskular darurat. Pengobatan IM mungkin diperlukan selama stres atau saat pasien tidak dapat meminum obat oral.

3. Evaluasi.

Jika asuhan keperawatan efektif, status cairan pasien akan stabil, dan pasien serta keluarga akan dapat menjelaskan perawatan mandiri yang tepat terhadap penyakit Addison.

9.2 Penyakit/Sindrom Cushing

Penyakit Cushing ditandai dengan kelebihan sekresi kortisol akibat sekresi terlalu banyak hormon adrenokortikotropik (ACTH) oleh hipofisis. Sindrom Cushing mengacu pada gejala kelebihan kortisol yang disebabkan oleh faktor lain.

9.2.1 Patofisiologi

Ingatlah bahwa kortisol, aldosteron, dan androgen adalah tiga hormon steroid yang disekresikan oleh korteks adrenal. Kortisol sangat penting untuk kelangsungan hidup dan biasanya disekresi dalam ritme diurnal, dengan kadar yang meningkat di pagi hari. Sekresi meningkat selama masa stres. Pada sindrom Cushing, kortisol disekresi secara berlebihan tanpa memperhatikan stres atau waktu. Ketika kadar kortisol sangat tinggi, efek yang berhubungan dengan kelebihan aldosteron dan androgen juga terlihat.

9.2.2 Etiologi

Penyakit Cushing disebabkan oleh hipersekresi ACTH oleh hipofisis. Hal ini paling sering disebabkan oleh adenoma hipofisis. Terkadang ACTH diproduksi oleh tumor di paru-paru atau organ lain. Tingginya kadar ACTH menyebabkan hiperplasia adrenal, yang pada gilirannya meningkatkan produksi dan pelepasan kortisol. Penyebab paling umum dari sindrom Cushing adalah penggunaan obat glukokortikoid jangka panjang (misalnya prednison) untuk gangguan inflamasi kronis seperti artritis reumatoid, penyakit paru obstruktif kronik, dan penyakit Crohn.

9.2.3 Tanda dan gejala

Sebagian besar tanda dan gejala sindrom Cushing berhubungan dengan kelebihan kadar kortisol. Pertambahan berat badan, obesitas pada batang tubuh dengan lengan dan kaki kurus, punuk kerbau, dan wajah bulan disebabkan oleh timbunan jaringan adiposa pada lokasi tersebut. Kortisol juga menyebabkan resistensi insulin dan merangsang glukoneogenesis, yang mengakibatkan intoleransi glukosa. Beberapa pasien mengembangkan diabetes melitus sekunder. Pengecilan otot dan kulit tipis dengan striae ungu terjadi akibat efek katabolik kortisol pada jaringan. Efek katabolik pada tulang menyebabkan osteoporosis, patah tulang patologis, dan nyeri punggung akibat patah tulang kompresi pada tulang belakang. Karena kortisol memiliki tindakan anti-inflamasi dan immunosupresif, pasien berisiko terkena infeksi. Hiperpigmentasi kulit dapat terjadi. Sekitar 50% pasien mengalami perubahan status mental dari mudah tersinggung menjadi psikosis (kadang disebut psikosis steroid). Retensi natrium dan air berhubungan dengan efek mineralokortikoid. Saat natrium tertahan, kalium hilang melalui urin, menyebabkan hipokalemia. Efek androgen meliputi jerawat, pertumbuhan rambut wajah, dan amenore pada wanita.

9.2.4 Tes Diagnostik

Kecurigaan penyakit atau sindrom Cushing pada awalnya mungkin didasarkan pada gambaran cushingoid. Kortisol plasma dan urin serta ACTH plasma diukur. Tes urin 24 jam untuk kortisol dapat dilakukan. Tes penekanan deksametason dapat dilakukan. Kalium serum diukur. Tes tambahan untuk menemukan penyebab kelebihan kortisol endogen dapat dilakukan.

9.2.5 Intervensi Terapi

Jika terdapat tumor hipofisis atau tumor lain yang mensekresi ACTH, operasi pengangkatan atau terapi radiasi pada hipofisis dapat dilakukan. Jika adrenal adalah penyebab utama masalahnya, radiasi atau pengangkatan kelenjar atau kelenjar adrenal mungkin dilakukan. Obat-obatan seperti ketoconazole menghambat produksi steroid adrenal.

Jika penyebab sindrom Cushing adalah pemberian obat steroid, jadwal dua hari sekali atau pemberian dosis sekali sehari di pagi hari dapat mengurangi efek samping. Biasanya steroid diresepkan sebagai upaya terakhir untuk penyakit kronis yang tidak responsif terhadap pengobatan lain. Pasien dan

dokter harus mempertimbangkan risiko dan manfaat dari melanjutkan pengobatan. Dokter mungkin meresepkan diet tinggi kalium, rendah sodium, dan tinggi protein. Suplemen kalium dapat dipesan. Jika pasien memiliki gula darah tinggi, terapi diabetes yang tepat harus dilakukan.

9.2.6 Proses Keperawatan Pasien Penyakit Cushing

Pengkajian

Saat merawat pasien dengan penyakit atau sindrom Cushing, kaji riwayat obat pasien. Pantau tanda-tanda vital dan komplikasi yang berhubungan dengan kelebihan cairan dan natrium. Auskultasi paru untuk mengetahui adanya ronki, dan kaji ekstremitas untuk mengetahui adanya edema. Kaji integritas kulit, dan pantau glukosa kapiler sesuai perintah dokter. Perhatikan tanda-tanda infeksi.

Diagnosis, Perencanaan, dan Implementasi keperawatan

1. Risiko kelebihan volume cairan berhubungan dengan retensi natrium dan air
Tujuan: Volume cairan akan stabil dibuktikan dengan bobot harian yang stabil.
 - a. Pantau status cairan dan segera laporkan perubahannya sehingga pengobatan dapat dimulai.
2. Risiko gangguan integritas kulit akibat kulit tipis dan rapuh.
Tujuan: Kulit pasien akan tetap utuh.
 - a. Bantu pasien untuk mengubah posisi setidaknya setiap 2 jam untuk mencegah ulkus dekubitus.
 - b. Amati kulit dan pantau adanya kerusakan pada setiap perubahan posisi. Pengenalan dini dan penanganan suatu masalah dapat mencegah kerusakan lebih lanjut.
 - c. Gunakan lembaran pengangkat untuk memindahkan pasien di tempat tidur untuk mencegah gesekan dan terkilir.
 - d. Hindari sabun yang keras dan air panas. Ini dapat mengeringkan kulit dan meningkatkan risiko cedera.
 - e. Gunakan krim pelembab agar kulit tidak kering.
 - f. Amankan infus dan balutan tanpa selotip bila memungkinkan. Melepaskan selotip dapat merobek kulit yang rapuh.

- g. Pertimbangkan kasus khusus pengurang tekanan jika pasien sangat kurus atau tidak mampu bergerak untuk mengurangi risiko ulkus dekubitus.
 - h. Konsultasikan dengan ahli gizi jika status gizi buruk. Gizi yang buruk semakin meningkatkan risiko kerusakan kulit dan penyembuhan yang buruk.
3. Risiko infeksi berhubungan dengan penekanan imun.
Tujuan: Pasien bebas infeksi dibuktikan dengan WBC dan suhu dalam batas normal.
- a. Gunakan teknik mencuci tangan yang baik sebelum dan sesudah perawatan pasien. Mencuci tangan penting dalam mengurangi paparan patogen.
 - b. Anjurkan pasien untuk mencuci tangan dengan baik dan pentingnya menghindari orang lain yang sakit. Pasien dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah lebih mungkin tertular penyakit dari orang lain.
 - c. Konsultasikan dengan ahli gizi jika status gizi buruk. Gizi yang buruk semakin memperburuk fungsi kekebalan tubuh. Laporkan tanda atau gejala infeksi segera sehingga pengobatan dapat dimulai.
 - d. Mendorong vaksinasi flu dan pneumonia untuk membantu mencegah penyakit jika terjadi paparan.
4. Risiko cedera berhubungan dengan gangguan toleransi glukosa
Tujuan: Glukosa darah akan tetap dalam batas normal.
- a. Jika terjadi intoleransi glukosa, bersiaplah untuk memberikan insulin karena hipoglikemik oral biasanya tidak efektif.
 - b. Rujuk pasien dan keluarga ke kelas edukasi diabetes karena diabetes merupakan penyakit kompleks yang memerlukan pengetahuan perawatan diri.
5. Gangguan body image berhubungan dengan penampilan cushingoid.
Tujuan: Pasien akan mengungkapkan perasaannya penerimaan terhadap diri sendiri.

- a. Dekati pasien dengan sikap penerimaan dan kepedulian untuk membantu mengembangkan hubungan saling percaya antara perawat dan pasien.
- b. Berikan kesempatan kepada pasien untuk mengutarakan perasaannya secara verbal. Mengekspresikan perasaan dapat membantu mengurangi kecemasan.

9.2.7 Evaluasi

Jika perawatan efektif, komplikasi kelebihan cairan akan dikenali dan diobati sejak dini. Pasien akan memiliki kulit yang utuh dan bebas dari tanda-tanda infeksi. Pasien akan menunjukkan keterampilan dalam perawatan diri diabetes jika ada indikasi, dan akan menyatakan penerimaan diri secara verbal meskipun ada perubahan penampilan.

Bab 10

PCOS (Polycystic Ovarian Syndrome)

10.1 Pendahuluan PCOS

Sindrom ovarium polikistik (PCOS) adalah gangguan endokrin yang paling umum terjadi pada wanita reproduksi di seluruh dunia. Stein dan Leventhal pertama kali mencetuskan istilah ini pada tahun 1935. Sindrom ovarium polikistik (PCOS) adalah kelainan endokrin dan metabolisme yang kompleks, biasanya ditandai dengan anovulasi, infertilitas, obesitas, resistensi insulin, dan ovarium polikistik. Gaya hidup atau pola makan, polusi lingkungan, genetika, disbiosis usus, perubahan neuroendokrin, dan obesitas merupakan beberapa faktor risiko yang memengaruhi wanita terkena PCOS. Faktor-faktor ini mungkin berkontribusi terhadap peningkatan sindrom metabolik dengan menyebabkan hiperinsulinemia, stres oksidatif, hiperandrogenisme, gangguan folikulogenesis, dan siklus menstruasi yang tidak teratur (Singh et al., 2023; Rasquin, Anastasopoulou and Mayrin, 2024).

Prevalensi PCOS berkisar antara 5% dan 15% di seluruh dunia. Meskipun prevalensinya tinggi, PCOS kurang terdiagnosis dan seringkali memerlukan lebih dari satu kunjungan atau dokter yang berbeda untuk dapat diidentifikasi, dan hal ini biasanya terjadi dalam jangka waktu lebih dari satu tahun.

Keterlambatan diagnosis dapat menyebabkan perkembangan penyakit penyerta sehingga mempersulit penerapan intervensi gaya hidup, yang sangat penting untuk perbaikan PCOS dan kualitas hidup penderitanya. Diagnosis PCOS harus didasarkan pada adanya setidaknya dua dari tiga kriteria berikut: anovulasi kronis, hiperandrogenisme (klinis atau biologis), dan ovarium polikistik. Pasien tertentu mungkin memerlukan pemeriksaan yang lebih ekstensif jika gambaran klinis menunjukkan penyebab lain (Ding et al., 2018; Rasquin, Anastasopoulou and Mayrin, 2024).

Berbagai morbiditas yang dihubungkan dengan PCOS di antaranya yaitu infertilitas, sindrom metabolik, obesitas, gangguan toleransi glukosa, diabetes melitus tipe 2 (DM-2), risiko kardiovaskular, depresi, apnea tidur obstruktif (OSA), kanker endometrium, dan penyakit hati berlemak non-alkohol, steatohepatitis non-alkohol (NAFLD/NASH) (Norman and Teede, 2018; Rasquin, Anastasopoulou and Mayrin, 2024).

10.2 Epidemiologi PCOS

PCOS adalah patologi endokrin yang paling umum terjadi pada wanita usia subur di seluruh dunia, memengaruhi antara 5% dan 15% wanita tergantung pada kriteria diagnostiknya. Kriteria Rotterdam mencakup prevalensi yang lebih luas dibandingkan Kriteria NIH (National Health Institute) tahun 1990. Berdasarkan NIH tahun 2012, diperkirakan PCOS menyerang sekitar 5 juta wanita usia subur di Amerika Serikat. Biaya sistem layanan kesehatan untuk mendiagnosis dan mengobati PCOS adalah sekitar \$4 miliar per tahun, belum termasuk biaya penyakit penyerta serius yang terkait dengan PCOS. Prevalensi yang lebih tinggi telah dikaitkan pada kerabat tingkat pertama dengan PCOS, obesitas prapubertas, kelainan virilisasi bawaan, berat badan lahir di atas rata-rata atau rendah menurut usia kehamilan, adrenarache prematur, penggunaan asam valproat sebagai obat antiepilepsi. Penelitian juga menunjukkan bahwa terdapat prevalensi yang lebih tinggi pada orang Meksiko-Amerika dibandingkan orang kulit putih non-Hispanik dan orang Amerika keturunan Afrika (Hallajzadeh et al., 2018; Maya et al., 2018).

Kejadian PCOS bervariasi berdasarkan ras, mulai dari 1,8% hingga 15%. Pasangan infertil baru meningkat setiap tahun, dengan perkiraan 10% kasus infertilitas akibat PCOS. Prevalensi PCOS di Indonesia mencapai 5-10%. PCOS merupakan salah satu penyebab infertilitas di Indonesia. Prevalensi

PCOS pada remaja ± 11-26%, di antaranya sekitar 50% kelebihan berat badan. Penelitian baru menunjukkan bahwa PCOS memengaruhi 2,2-20% wanita usia reproduksi. Prevalensi gizi kurang pada remaja usia 13-15 tahun di Indonesia adalah 8,7% (1,9% sangat kurus, 6,8% kurus) dan 16% gizi lebih (11,2% obesitas 4,8% obesitas) (Okta, 2020).

10.3 Etiologi PCOS

PCOS merupakan penyakit multifaktorial. Beberapa gen yang rentan telah diidentifikasi sebagai kontributor patofisiologi penyakit ini. Gen-gen ini terlibat dalam berbagai tingkat steroidogenesis dan jalur androgenik. Suatu studi memperkirakan sekitar 70% heritabilitas. Selain itu, lingkungan juga merupakan komponen mendasar dalam ekspresi gen-gen ini serta perkembangan dan perkembangan penyakit PCOS (Goyal and Ganie, 2018; Spinedi and Cardinali, 2018).

Dua hipotesis populer menyatakan bahwa individu dengan kecenderungan genetik yang terpapar faktor lingkungan tertentu menyebabkan ekspresi ciri-ciri PCOS. Faktor lingkungan yang paling umum termasuk obesitas dan resistensi insulin. Beberapa hipotesis juga mencakup paparan androgen pada janin (Puttabyatappa and Padmanabhan, 2018; Rasquin, Anastasopoulou and Mayrin, 2024).

10.4 Patofisiologi PCOS

PCOS adalah keadaan hiperandrogenik dengan oligo-anovulasi yang tidak dapat dijelaskan oleh kelainan lain. Namun demikian, penyakit ini merupakan penyebab sebagian besar gejala hiperandrogenik. Hampir semua penyebab PCOS disebabkan oleh hiperandrogenisme ovarium fungsional (FOH). Sekitar 30% pasien PCOS mengalami hiperandrogenisme fungsional khas ovarium, yang ditandai dengan disregulasi sekresi androgen dengan respons berlebihan pada hormon 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) terhadap stimulasi gonadotropin. PCOS lainnya dengan FOH atipikal tidak memiliki respons berlebihan terhadap 17-OHP, namun terdapat peningkatan testosteron yang terdeteksi setelah adanya penekanan pada produksi androgen adrenal. Kasus

PCOS lainnya tergolong ringan. Hal ini tidak menunjukkan adanya kelainan sekresi steroid; sebagian besar pasien ini mengalami obesitas, yang menurut para praktisi merupakan penyebab PCOS atipikal (Carvalho et al., 2018; Rasquin, Anastasopoulou and Mayrin, 2024).

Hiperandrogenisme ovarium fungsional PCOS muncul dengan ciri-ciri utama: hiperandrogenisme, anovulasi oligo, dan morfologi ovarium polikistik. Hiperandrogenisme ovarium fungsional bersifat multifaktorial, dengan kombinasi faktor keturunan dan lingkungan. Penyebab disregulasi ini termasuk kelebihan insulin, yang diketahui menyebabkan sensitisasi ovarium terhadap hormon luteinizing (LH) dengan mengganggu proses desensitisasi homolog terhadap LH dalam siklus ovulasi normal serta ketidakseimbangan intrinsik antara sistem regulasi intraovarium. Sel teka pada PCOS memiliki ekspresi berlebih pada sebagian besar enzim steroidogenik dan protein yang terlibat dalam sintesis androgen, yang menunjukkan adanya kelainan yang menonjol pada tingkat dan aktivitas enzim steroidogenik, termasuk P450c17, yang telah banyak teridentifikasi. Sel granulosa mengalami luteinisasi dini terutama akibat kelebihan androgen dan insulin.

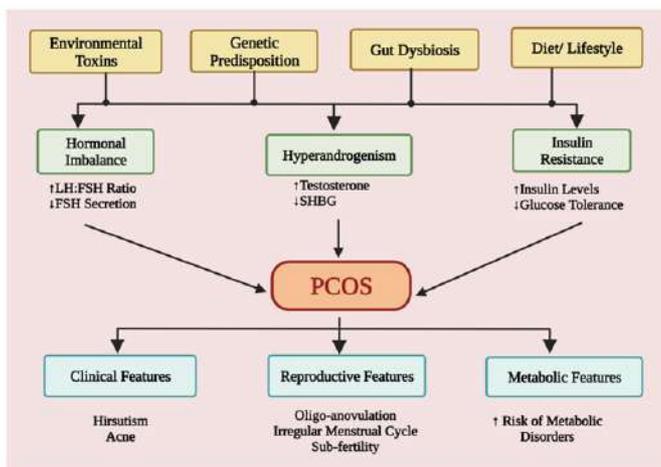
Kelebihan androgen meningkatkan pertumbuhan awal folikel primordial. Secara bersamaan, ini memulai luteinisasi dini, yang mengganggu pemilihan folikel dominan. Hal ini menyebabkan perubahan histopatologis PCOS klasik dan anatomi kasar yang merupakan PCOS. PCOS ditandai oleh peningkatan LH, namun bukan disebabkan oleh peningkatan tersebut. Kelebihan LH sering terjadi dan diperlukan untuk ekspresi enzim steroidogenik gonad dan sekresi hormon seks, namun kecil kemungkinannya menjadi penyebab utama kelebihan androgen ovarium karena desensitisasi sel teka yang diinduksi LH. Sekitar setengah dari pasien dengan hiperandrogenisme ovarium fungsional memiliki tingkat hiperinsulinisme resisten insulin yang abnormal, yang bekerja pada sel teka, meningkatkan steroidogenesis dan meluteinisasi sel granulosa secara prematur, dan merangsang akumulasi lemak. Hiperandrogenemia memicu kelebihan LH, yang kemudian bekerja pada siklus penopang teka dan granulosa luteinisasi.

Disregulasi hormonal ovarium mengubah pelepasan hormon pelepas gonadotropin (GnRH) secara pulsatil, berpotensi menyebabkan peningkatan relatif dalam biosintesis dan sekresi LH dibandingkan hormon perangsang folikel (FSH). LH merangsang produksi androgen ovarium, sedangkan penurunan relatif FSH mencegah stimulasi aktivitas aromatase yang memadai di dalam sel granulosa, sehingga menurunkan konversi androgen menjadi

estrogen estradiol yang kuat. Hal ini menjadi pola hormonal non-siklik yang terus berlanjut.

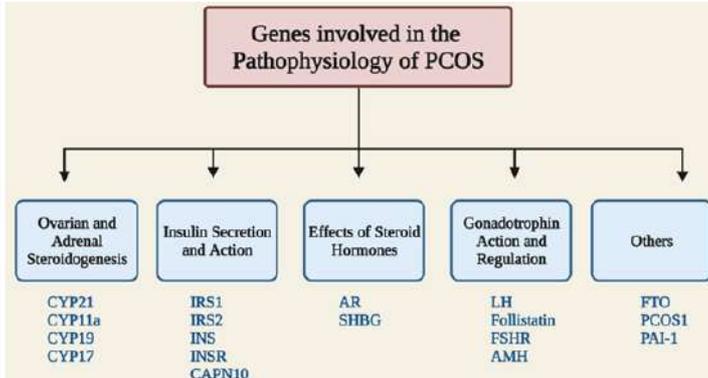
Peningkatan androgen serum diubah di perifer menjadi estrogen, sebagian besar estron. Karena konversi terjadi terutama pada sel stroma jaringan adiposa, produksi estrogen akan meningkat pada pasien PCOS yang mengalami obesitas. Konversi ini menghasilkan umpan balik kronis pada hipotalamus dan kelenjar hipofisis, berbeda dengan fluktuasi umpan balik normal yang diamati dengan adanya folikel yang tumbuh dan kadar estradiol yang berubah dengan cepat. Stimulasi estrogen yang tidak dilawan pada endometrium dapat menyebabkan hiperplasia endometrium (Marciniak et al., 2018; Shorakae et al., 2018; Rasquin, Anastasopoulou and Mayrin, 2024).

Ilustrasi skema ini menunjukkan usulan patofisiologi dan gambaran PCOS. Faktor risiko seperti toksin yang ada di lingkungan, genetika, disbiosis usus, dan pola makan bertanggung jawab atas patofisiologi PCOS dan perkembangan selanjutnya dari gambaran klinis, reproduksi, dan metabolik pada pasien PCOS (Singh et al., 2023)



Gambar 10.1: Patofisiologi PCOS (Singh et al., 2023)

(LH: luteinizing hormone; FSH: Follicle stimulating hormone; SHBG: Sexhormone binding globulin)



Gambar 10.2: Gen yang berperan dalam PCOS (Singh et al., 2023).

(CYP: cytochrome family p450; IRS: insulin receptor substrate; INS: insulin gene; INSR: insulin receptor; AR: androgen receptor gene; SHBG: sex hormone binding globulin; FSHR: follicle-stimulating hormone receptor; LH: lutein hormone; AMH: anti-Mullerian hormone; FTO: fat mass obesity; PAI-1: plasminogen activator inhibitor 1; and CAPN10: caplain-10)

10.5 Gejala Klinis PCOS

PCOS merupakan kelainan hormonal yang berpotensi memicu berbagai penyakit. Penyakit ini juga terus menjadi penyebab umum infertilitas di kalangan wanita. Meskipun tanda dan gejala bervariasi tiga faktor paling umum yang terkait dengan PCOS adalah ketidakteraturan ovulasi, peningkatan kadar androgen, dan kistik ovarium. Masalah dengan ovulasi dan peningkatan kadar androgen terjadi pada sebagian besar wanita penderita PCOS. Selain itu, hirsutisme, jerawat, acanthosis nigricans, skin tags dan alopecia berhubungan langsung dengan peningkatan kadar androgen, dan prevalensi ovarium polikistik pada USG panggul melebihi 70% pada pasien PCOS (Azziz et al., 2006; Ndefo, Eaton and Green, 2013).

10.6 Assesment/Diagnosis PCOS

Diagnosis PCOS sebagian besar memenuhi dua dari tiga kriteria: anovulasi kronis, hiperandrogenisme klinis atau biologis, dan morfologi ovarium polikistik tanpa adanya patologi lain. Gambaran klinis ini adalah bagian dari Kriteria Rotterdam. Kriteria National Institute of Health (NIH) juga mensyaratkan hiperandrogenisme klinis atau biokimia dan oligo atau anovulasi. American Excess PCOS Society mensyaratkan hiperandrogenisme dengan salah satu dari dua kriteria tersebut (Rasquin, Anastasopoulou and Mayrin, 2024).

Gangguan yang menyerupai gambaran klinis PCOS harus dieksklusi, seperti penyakit tiroid, hiperprolaktinemia, dan hiperplasia adrenal kongenital non-klasik dengan defisiensi hormon 21-hidroksilase, yang mana pengukuran serum 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) harus dilakukan, yang mungkin memerlukan pengujian lebih lanjut dengan tes stimulasi adrenokortikotropin (Misso et al., 2018)

10.6.1 PCOS pada Remaja

Mendiagnosis PCOS pada remaja sangatlah menantang mengingat masalah perkembangan pada remaja. Banyak ciri PCOS yang umum terjadi pada masa pubertas normal, misalnya jerawat, ketidakteraturan menstruasi, dan hiperinsulinemia. Ketidakteraturan menstruasi dengan siklus anovulasi terjadi akibat belum matangnya hipotalamus-hipofisis-ovarium axis pada 2 hingga 3 tahun pertama setelah menarche (menstruasi pertama). Oligomenore yang persisten setelah periode ini menunjukkan ketidakteraturan menstruasi yang berkelanjutan dan kemungkinan lebih tinggi terjadinya disfungsi ovarium atau adrenal. USG juga tidak terlalu membantu pada remaja karena mereka umumnya memiliki ovarium multikistik yang besar.

10.6.2 Anovulasi Kronis

Panjang siklus menstruasi lebih dari 35 hari menunjukkan kondisi anovulasi kronis, namun panjang siklus antara 32 hingga 35-36 hari perlu dinilai untuk mengetahui adanya disfungsi ovulasi. Ambang batas terjadinya oligomenore adalah siklus 35 hari pada orang dewasa dan 40 hari pada remaja. Seorang pasien dengan siklus kurang dari 35 hari dapat dinilai dengan mengukur kadar progesteron pada fase pertengahan luteal (hari ke 20 hingga 21). Implikasi dari

disfungsi ovulasi meliputi infertilitas, hiperplasia endometrium, dan kanker endometrium.

10.6.3 Hiperandrogenisme

Hiperandrogenisme klinis didiagnosis pada wanita dewasa dengan hirsutisme (rambut kasar, gelap, dan terminal yang tersebar dalam pola pria), alopecia (kerontokan rambut), dan jerawat. Pola rambut rontok bervariasi, biasanya dalam pola puncak, mahkota, atau menyebar. Wanita dengan hiperandrogenemia yang lebih parah mungkin menderita kerontokan rambut bitemporal dan hilangnya garis rambut bagian depan. Remaja dengan jerawat parah yang resisten terhadap antibiotik oral dan topikal memiliki kemungkinan 40% terkena PCOS. Ada kecurigaan tinggi terjadinya hiperandrogenisme pada wanita berusia pertengahan 20-an hingga 30-an dengan jerawat yang menetap atau semakin parah. Tanda-tanda virilisasi seperti peningkatan massa otot, penurunan ukuran payudara, suara menjadi lebih dalam, dan klitoromegali bukanlah ciri khas PCOS. Virilisasi mencerminkan tingkat androgen yang lebih tinggi, dan identifikasi lebih lanjut harus dilakukan.

Kadar testosteron bebas lebih sensitif dibandingkan pengukuran testosteron total untuk menentukan adanya kelebihan androgen. Teknik dialisis kesetimbangan seperti spektrometri massa ditambah dengan kromografi cair memiliki sensitivitas dan spesifisitas tertinggi serta memberikan hasil yang akurat dalam pengukuran testosteron. Radioimmunoassay analog langsung tidak memberikan hasil yang dapat diandalkan, melalui RIA dengan teknik pemurnian terbukti lebih akurat. Nilai pengukuran kadar androgen selain testosteron bebas relatif rendah. Meskipun kadar dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) meningkat pada 30% hingga 35% pasien PCOS, diperkirakan 5% pasien hanya mengalami peningkatan DHEAS.

10.6.4 Morfologi Ovarium Polikistik

Penilaian morfologi ovarium lebih akurat bila dilakukan dengan USG transvaginal. Mesin ultrasonografi baru memungkinkan diagnosis PCOM (morfologi ovarium polikistik) pada pasien yang memiliki setidaknya 25 folikel kecil (2 mm hingga 9 mm) di seluruh ovarium. Ukuran ovarium pada 10 ml tetap merupakan batas ukuran normal. Kriteria Rotterdam tahun 2004 menunjukkan PCOM dengan adanya minimal 12 folikel berukuran 2 mm sampai 9 mm di seluruh ovarium atau peningkatan ukuran ovarium lebih dari 10 ml. Teknologi USG yang advanced dapat meningkatkan diagnosis PCOS.

Pedoman terbaru untuk diagnosis PCOM adalah peningkatan jumlah folikel menjadi 25 dengan ukuran folikel yang sama. Penelitian terbaru menunjukkan bukti bahwa pengukuran hormon anti-Mullerian dapat berguna untuk menentukan diagnosis PCOS ketika USG ovarium yang akurat tidak tersedia.

10.6.5 Penilaian Tambahan

PCOS mewakili risiko lebih tinggi terhadap penyakit kardiovaskular, metabolik, dan penyakit penyerta lainnya. Evaluasi dan intervensi yang tepat perlu dilakukan.

1. Infertilitas

Direkomendasikan untuk dilakukan skrining status ovulasi pada semua pasien dengan PCOS. Bahkan pasien dengan siklus menstruasi eumenoreik mungkin mengalami anovulasi yang dapat diukur dengan kadar progesteron serum pertengahan luteal. Mengecualikan penyebab infertilitas lainnya juga dianjurkan.

2. Kanker endometrium

Berbagai penelitian menunjukkan peningkatan risiko kanker endometrium pada pasien PCOS. Wanita dengan PCOS harus diberi konseling untuk melaporkan perdarahan uterus yang tidak terduga atau tidak normal.

3. Obesitas

Obesitas, gangguan metabolisme, gangguan toleransi glukosa (IGT), diabetes mellitus tipe-2, dan penyakit kardiovaskular. Skrining obesitas harus dilakukan pada wanita dan remaja dengan PCOS dengan perhitungan indeks massa tubuh (BMI) dan lingkar pinggang. Obesitas meningkatkan risiko hiperandrogenemia dan gangguan metabolisme yang berdampak negatif pada PCOS. Pengukuran tekanan darah dan skrining lipid harus dilakukan.

Resistensi insulin sangat erat kaitannya dengan PCOS. Sekitar 30-60% penderita PCOS memiliki tingkat resistensi insulin yang tidak normal. Obesitas meningkatkan resistensi insulin, dan akibatnya adalah peningkatan hiperinsulinisme yang semakin memperburuk hiperandrogenisme. Pada beberapa wanita obesitas dengan PCOS, kelainan metabolik yang

berhubungan dengan resistensi insulin dan obesitas dalam banyak kasus lebih penting dalam mekanisme anovulasi pada PCOS dibandingkan kelebihan androgen.

Direkomendasikan dilakukan penggunaan tes toleransi glukosa oral, dengan glukosa puasa dan 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (OGTT) 75 g untuk menyaring IGT dan diabetes mellitus tipe-2. OGTT lebih disukai daripada HbA1c karena penurunan sensitivitas pada pasien PCOS. Skrining ulang harus dilakukan setiap 3 sampai 4 tahun karena faktor risiko lebih sering terjadi dibandingkan populasi umum.

Selain itu, pasien obesitas dan kelebihan berat badan harus diskriming untuk mengetahui gejala OSA dan dirujuk untuk studi tidur jika hasil tesnya positif.

1. NAFLD dan NASH

Wanita dengan PCOS memiliki peningkatan risiko NAFLD 3 kali lipat; hal ini dikaitkan dengan kelebihan androgen dan rendahnya globulin pengikat hormon seks (SHBG). Pengukuran LFT secara rutin tidak dianjurkan kecuali pasien kelebihan berat badan atau obesitas, mengingat sensitivitas dan spesifisitas yang rendah untuk diagnosis NAFLD. Pada pasien ini, perubahan penatalaksanaan dengan obat antidiabetik yang lebih baru seperti agonis GLP-1 dapat menurunkan risiko berkembangnya NAFLD.

2. Depresi

Bukti peningkatan tingkat gejala depresi ditemukan pada wanita PCOS dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak sesuai dengan BMI. Depresi berat, depresi berulang, dan upaya bunuh diri juga lebih tinggi pada wanita PCOS. Skrining dan identifikasi gangguan depresi dan kecemasan harus dilakukan. Perawatan yang tepat harus diberikan.

10.7 Treatment dan Manajemen PCOS

Perawatan PCOS harus disesuaikan dengan kebutuhan spesifik setiap pasien; Tujuan terapi mungkin termasuk memperbaiki gejala hiperandrogenik, menginduksi ovulasi, mengatur menstruasi, dan mencegah komplikasi kardiometabolik. Bagi wanita penderita PCOS, menstruasi tidak teratur, hirsutisme, dan infertilitas adalah gejala yang paling menyusahkan. Karena etiologi PCOS yang kompleks, pengobatannya jarang bersifat monoterapi, melainkan disesuaikan berdasarkan tanda dan gejala yang ada. Beberapa terapi komplementer telah disarankan untuk pengelolaan dan pengobatan PCOS. Perubahan pola makan dan gaya hidup dianggap sebagai landasan penatalaksanaan PCOS. Intervensi farmakologis dan non-farmakologis yang berbeda dapat digunakan untuk meringankan gejala PCOS yang paling menonjol, seperti ketidakteraturan menstruasi, gejala terkait androgen, dan ovulasi yang menyebabkan infertilitas. Tidak ada pengobatan tunggal yang dapat sepenuhnya mengatasi berbagai kelainan metabolik pada wanita yang terdiagnosis PCOS. Menggabungkan perubahan gaya hidup dengan pengobatan untuk berbagai penyakit menghasilkan manfaat metabolik yang lebih besar dan perbaikan parameter komorbiditas metabolik dibandingkan monoterapi. Selain itu, pengobatan juga harus mempertimbangkan peningkatan kadar hormon anti-Müllerian (AMH), metabolisme plasma, dan komposisi mikro-biota usus, yang merupakan karakteristik PCOS yang parah, selain berfokus pada ciri-ciri utama (Singh et al., 2023).

10.7.1 Pendekatan Non Farmakologi

Modifikasi Gaya Hidup

Karena penyebab utama PCOS tidak diketahui, pengobatan diarahkan pada gejalanya. Hanya sedikit pendekatan pengobatan yang dapat memperbaiki semua aspek sindrom ini, dan keinginan pasien untuk mendapatkan kesuburan dapat menghalanginya untuk mencari pengobatan meskipun gejalanya sudah muncul. Tujuan pengobatan harus mencakup koreksi anovulasi, menghambat kerja androgen pada jaringan target, dan mengurangi resistensi insulin (Ndefo, Eaton and Green, 2013).

Pada wanita dan remaja PCOS yang kelebihan berat badan dan obesitas, olahraga dan diet ketat kalori adalah intervensi lini pertama terbaik untuk menurunkan berat badan dan IGT (gangguan toleransi glukosa). Berbagai

penelitian menunjukkan bahwa hirsutisme dapat diperbaiki dengan pengaturan siklus menstruasi dan ovulasi. Diet rendah karbohidrat diharapkan akan memberikan efek yang lebih baik pada hiperinsulinisme (Htet et al., 2018; Norman and Teede, 2018; Rasquin, Anastasopoulou and Mayrin, 2024). Penurunan berat badan pada pasien obesitas dengan PCOS bermanfaat dalam banyak hal. Penurunan berat badan membantu menurunkan kadar androgen, hormon luteinizing (LH), dan insulin. Ini juga membantu mengatur ovulasi, sehingga meningkatkan potensi kehamilan (Ndefo, Eaton and Green, 2013).

Ovarium drilling laparoskopi adalah intervensi bedah rawat jalan yang menyebabkan banyak perforasi pada permukaan dan stroma ovarium. Diperkirakan bahwa intervensi ini menghancurkan jaringan penghasil androgen, sehingga menyebabkan penurunan kadar androgen. Telah terbukti sama efektifnya dengan intervensi medis tanpa meningkatkan risiko kehamilan ganda (Farquhar, Brown and Marjoribanks, 2012).

10.7.2 Pendekatan Farmakologi

Kontrasepsi Hormonal

Pengobatan lini pertama untuk kelainan menstruasi, hirsutisme, dan jerawat adalah kontrasepsi hormonal, baik kontrasepsi oral, patch, atau vaginal ring. Komponen progestin menurunkan kadar LH, secara tidak langsung menurunkan produksi androgen ovarium dan meningkatkan globulin pengikat hormon seks. Selain itu, beberapa progestin telah terbukti memiliki sifat antiandrogenik langsung sebagai penghambat langsung aktivitas alfa-reduktase untuk mencegah konversi testosteron bebas menjadi bentuk yang lebih kuat, alfa-dihidrotestosteron. Oleh karena itu, obat ini sangat efektif untuk mengatasi gejala hiperandrogenisme dan mengendalikan siklus menstruasi.

Skrining untuk mengetahui kontraindikasi kontrasepsi hormonal harus dilakukan pada semua pasien. Wanita berusia 35 tahun atau lebih yang merokok lebih dari 15 batang setiap hari, hipertensi yang tidak terkontrol lebih dari 160/100 mmHg, diabetes yang tidak terkontrol dengan penyakit pembuluh darah perifer yang parah dianggap sebagai kontraindikasi absolut. Penderita diabetes dan tanpa komplikasi vaskular tidak memiliki kontraindikasi apapun untuk penggunaan kontrasepsi hormonal. Mengenai efek metabolik kontrasepsi hormonal, aktivitas estrogen yang lebih tinggi meningkatkan kolesterol HDL dan menurunkan kolesterol LDL. Tidak ada dampak terhadap berat badan dan distribusi lemak antara PCOS dan wanita sehat.

Kontrasepsi oral etinil estradiol dosis awal 20 mcg dikombinasikan dengan progestin dengan sifat antiandrogenik seperti desogestrel dan drospirenone atau dengan efek netral seperti norethindrone asetat. Progestin dengan sifat antiandrogenik telah terbukti memiliki risiko lebih tinggi terkena tromboemboli vena (VTE). Jika gejala hiperandrogenik tidak terkontrol sepenuhnya dengan dosis awal ini, etinil estradiol dapat ditingkatkan menjadi 30 hingga 35 mcg (Rasquin, Anastasopoulou and Mayrin, 2024).

Metformin

Direkomendasikan pemberian metformin pada pasien PCOS dengan DM tipe 2 atau IGT (gangguan toleransi glukosa) yang gagal dalam modifikasi gaya hidup. Pemberian metformin akan menurunkan perkembangan dari IGT ke DM tipe 2. Metformin juga memperbaiki siklus menstruasi, menurunkan rasio pinggang dan pinggul yang tidak normal, dan penanda vaskular pada wanita non-obesitas dengan PCOS (Glintborg et al., 2014).

Metformin juga merupakan terapi lini kedua untuk ketidakteraturan menstruasi pada pasien dengan kontraindikasi kontrasepsi hormonal. Metformin biasanya digunakan pada remaja sebagai monoterapi, dan membantu memulihkan menstruasi normal, menurunkan berat badan, dan mengurangi resistensi insulin. Meskipun obat ini tidak boleh digunakan terutama untuk mengobati hiperandrogenisme klinis, obat ini dapat memperbaiki gejala kelebihan androgen secara ringan.

Pengobatan Infertilitas

Terapi lini pertama infertilitas pada pasien PCOS adalah clomiphene citrate. Obat ini termasuk dalam golongan modulator reseptor estrogen selektif (SERM), penghambat kompetitif reseptor estrogen (ER), dan memiliki aktivitas agonis dan antagonis campuran.

Clomiphene meningkatkan kesuburan dan ovulasi, terutama melalui efeknya pada hipotalamus, di mana ia berikatan dengan reseptor estrogen dalam waktu lama, menghalangi efek penghambatan umpan balik negatif dari sirkulasi estrogen endogen. Hal ini menghasilkan pelepasan hormon pelepas gonadotropin (GnRH) hipotalamus secara pulsatil, yang meningkatkan sekresi FSH dan LH dan secara tidak langsung merangsang ovulasi.

Bukti baru untuk modulator estrogen seperti letrozole menunjukkan bahwa obat ini dapat digunakan pada infertilitas ovulasi. Letrozole adalah penghambat aromatase yang menghambat sintesis estrogen, mengurangi

umpan balik estrogenik negatif di hipofisis. NIH (National Health Institute) melakukan uji coba multicenter double-blind yang melaporkan bahwa letrozole, dibandingkan dengan klomifen, dikaitkan dengan tingkat kelahiran hidup dan ovulasi yang lebih tinggi di antara wanita infertil dengan PCOS.

Metformin disarankan sebagai pengobatan tambahan untuk infertilitas, membantu mencegah sindrom hiperstimulasi ovarium pada pasien yang menjalani fertilisasi in vitro. Pemberian metformin menunjukkan manfaat yang lebih tinggi pada pasien obesitas. Setelah kehamilan dipastikan, pasien diabetes atau intoleransi glukosaperbolehkan untuk melanjutkan pengobatan sebagai pengobatan untuk mengontrol gula, namun perhatian harus diberikan untuk menghindari gangguan pencernaan yang akan dialami sebagai salah satu efek samping metformin yang paling umum (Rasquin, Anastasopoulou and Mayrin, 2024).

Pengobatan Hiperandrogenisme

Hiperandrogenisme klinis yang ditandai dengan hirsutisme memerlukan pengobatan jangka panjang dan memerlukan waktu beberapa bulan sebelum efeknya terlihat jelas. Intervensi dapat berupa metode pemutihan dan penghilangan bulu sementara, menggunakan elektrolisis galvanik atau menggunakan laser.

Pengobatan lini pertama untuk hirsutisme adalah kontrasepsi oral netral atau antiandrogenik dosis rendah yang secara efektif menurunkan tingkat dan efek androgen. Selain itu, sifat kontrasepsi bermanfaat bila dikombinasikan dengan obat antiandrogenik karena obat antiandrogenik memerlukan kontrasepsi yang andal karena sangat teratogenik. Hirsutisme ringan dapat diobati dengan kontrasepsi oral saja.

Pemberian antiandrogen adjuvan dapat dilakukan pada hirsutisme sedang, berat, dan hirsutisme ringan tanpa kontrol pertumbuhan rambut yang adekuat setelah 6 bulan hingga 1 tahun penggunaan kontrasepsi oral. Disarankan untuk meresepkan finasteride, cyproterone acetate, atau spironolactone, sebagai pengganti flutamide ketika antiandrogen diperlukan, karena potensi efek samping seperti hepatotoksitas. Mereka bertindak dengan memblokir efek androgen pada folikel rambut; finasteride juga memiliki penghambatan 5 alfa-reduktase.

Spironolakton adalah obat antiandrogen tambahan yang paling umum diresepkan setelah kontrasepsi oral; yang merupakan antagonis reseptor

mineralokortikoid nonselektif dan menekan kadar testosteron. Spironolakton juga memiliki manfaat tambahan terkait risiko CVD (cardiovascular disease) dibandingkan kontrasepsi oral. Kombinasi spironolakton dengan metformin lebih unggul dibandingkan monoterapi (Glintborg et al., 2017). Metformin saja atau obat yang bekerja dengan meningkatkan kepekaan insulin tidak dianggap sebagai pengobatan target untuk hirsutisme karena tidak ada bukti konsisten yang menunjukkan efek lebih unggul dibandingkan plasebo (Teede et al., 2018).

Terapi Sensitisasi Insulin Tambahan pada PCOS

1. Agonis GLP-1

Agonis GLP-1 berikatan dengan reseptor GLP-1 dan merangsang pelepasan insulin yang bergantung pada glukosa dari pulau pankreas. Obat golongan ini memiliki waktu paruh lebih lama karena resistensi terhadap degradasi oleh enzim dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Data menunjukkan bahwa sekresi GLP-1 secara signifikan lebih rendah pada wanita obesitas dibandingkan wanita kurus dengan PCOS. Pengobatan dengan agonis GLP-1 dikaitkan dengan penurunan BMI dan testosteron serta peningkatan tingkat ovulasi pada wanita obesitas dengan PCOS. Banyak bukti menunjukkan penurunan berat badan dan sensitivitas insulin lebih tinggi dengan agonis GLP-1 dibandingkan metformin (Niafar et al., 2016; Glintborg et al., 2017; Han, Li and He, 2019).

2. Inhibitor DPP4

Inhibitor DPP4 menurunkan degradasi inkretin, oleh karena itu, meningkatkan pelepasan insulin yang bergantung pada glukosa. Data baru menunjukkan bahwa pada wanita obesitas dengan PCOS, inhibitor DPP4 memiliki efek menguntungkan dalam penurunan berat badan dan menurunkan kadar glukosa darah. Hal ini akan mencegah penambahan berat badan pada wanita yang sedang beralih dari agonis GLP-1. Bukti menunjukkan bahwa efek inhibitor DPP4 terhadap berat badan wanita penderita PCOS didasarkan pada peningkatan hormon pertumbuhan, yang berkurang pada pasien PCOS. Hal ini akan menurunkan massa lemak visceral (Devin et al., 2020; Rasquin, Anastasopoulou and Mayrin, 2024).

3. Inhibitor SGLT2

Inhibitor SGLT2 meningkatkan sekresi glukosa urin, meningkatkan penurunan berat badan dan risiko kardiovaskular pada pasien diabetes tipe 2. Data yang terbatas pada pasien obesitas menunjukkan data yang menjanjikan untuk penurunan berat badan dan pengurangan massa lemak dengan pengobatan dengan inhibitor SGLT2 dibandingkan dengan metformin, namun pengaruhnya terhadap parameter hormonal dan metabolik serupa. Diperlukan lebih banyak data untuk menerapkan pengobatan ini dalam praktik klinis (Javed et al., 2019).

4. Agonis gamma reseptor teraktivasi proliferasi peroksisom (PPAR γ).

Pada PCOS, pengobatan agonis PPAR γ meningkatkan hasil hormonal dan metabolik tetapi memiliki efek buruk pada berat badan. Ini bisa lebih unggul pada pasien dengan NAFLD dibandingkan dengan metformin (Tay et al., 2018).

5. Myoinositol

Myoinositol adalah suplemen makanan yang dijual bebas yang meningkatkan sensitivitas insulin. Dibandingkan dengan plasebo, sensitivitas insulin meningkat pada wanita penderita PCOS tanpa efek signifikan terhadap BMI. Datanya terbatas, dan penggunaannya sebagian besar diterapkan sebagai pengobatan kesuburan PCOS atau ketika metformin tidak dapat ditoleransi, karena efek samping gastrointestinalnya lebih sedikit (Zeng and Yang, 2018).

Bab 11

Osteoporosis: Hormon dan Kesehatan Tulang

11.1. Definisi

Osteoporosis adalah suatu penyakit tulang sistemik yang ditandai dengan rendahnya massa tulang dan kerusakan mikroarsitektur jaringan tulang, yang mengakibatkan peningkatan kerapuhan tulang, penurunan kekuatan tulang dan kerentanan terhadap patah tulang. Kekuatan tulang terdiri atas komponen kuantitas dan kualitas tulang. Kuantitas tulang terdiri dari ukuran dan densitas tulang, sedangkan kualitas tulang terdiri dari mikroarsitektur tulang, struktur tulang, turnover tulang, dan mineraliasi tulang (Kanis, Cooper, Rizzoli & Reginster, 2019; Kemkes, 2023).

11.2. Etiologi

Osteoporosis dibedakan menjadi dua, yaitu: osteoporosis primer dan sekunder. Penyebab osteoporosis primer adalah faktor usia dan pada perempuan dapat terjadi karena faktor menopause. Osteoporosis sekunder merupakan osteoporosis yang terjadi karena obat atau penyakit lain pada pasien. Obat-

obatan yang menjadi penyebab osteoporosis sekunder antara lain: glukokortikoid, inhibitor aromatase, inhibitor pompa proton, glitazon, anti-epilepsi, loop-acting diuretics, heparin dan warfarin, antidepresan. Sedangkan penyakit yang menjadi penyebab osteoporosis sekunder yaitu: anorexia nervosa, hypogonadism, sindrom cushing, defisiensi vitamin d, hiperparatiroidisme, hipertiroidisme, diabetes mellitus (type 1 and type 2), malabsorpsi, inflammatory bowel diseases, arthritis rheumatoid, ankylosing spondylitis, myeloma multiple, mastositis sistemik, leukemia, talasemia, hemofilia, stroke, immobilisasi, penyakit parkinson, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), penyakit ginjal kronik, osteogenesis imperfecta, sindrom marfan, sindrom ehlere-danlos, infeksi human immunodeficiency virus (HIV).

11.3. Patofisiologi

Tulang manusia tersusun dari matriks tulang dan sel tulang. Matriks tulang sebagian besar komponennya adalah kolagen tipe I (90%) dan protein lain, seperti: proteoglikan, osteocalcin, dan osteonectin. Matriks mineral tulang tersusun dari kalsium hidroksiapatit yang mengendap pada celah lamella antara serabut-serabut kolagen. Terdapat empat jenis sel tulang yang berperan penting, yaitu: osteoblas, osteoklas, osteosit, dan lining cells. Osteoblas adalah sel yang berperan dalam formasi dan mineralisasi matriks tulang. Osteoblas mensekresi faktor pertumbuhan dan sinyal-sinyal yang berperan dalam komunikasi dengan sel tulang lain. Selain memproduksi Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand (RANKL) yang penting dalam osteoklastogenesis, osteoblas juga memproduksi Osteoprotegerin (OPG) yang merupakan decoy receptor terhadap RANKL. Berbagai sitokin dan hormon dapat memengaruhi osteoblas dalam memproduksi RANKL dan OPG.

Osteoklas adalah sel yang berasal dari prekursor hematopoetik, dan merupakan sel yang berperan dalam resorpsi tulang. Osteoklas meresorpsi tulang dengan cara menempel pada tulang dan melepas ion hidrogen serta enzim seperti katepsin K, kolagenase, Tartrate Resistant Acid Phosphatase (TRAP), dan Matrix Metalloproteinase (MMP). Proses osteoklastogenesis juga dipengaruhi oleh substansi yang diproduksi oleh osteoblas, yaitu RANKL. Reseptor ini akan berikatan dengan RANKL di permukaan prekursor osteoklas dan memicu osteoklastogenesis. Osteosit adalah osteoblas yang terperangkap di

antara matriks tulang pada saat formasi tulang. Osteosit terhubung satu sama lain melalui sistem kanalikuli. Osteosit memiliki beberapa fungsi, yaitu meregulasi kalsium dan fosfor, memproduksi zat regulator metabolisme tulang seperti sklerostin, dan berperan sebagai reseptor terhadap tekanan mekanik. Osteosit memproduksi zat, seperti: sklerostin, dickkopf (DKK), yang memengaruhi formasi maupun resorpsi tulang. Sclerostin yang dihasilkan oleh osteosit berperan menghambat stimulasi osteoblas.

Proses seluler yang membentuk tulang secara umum dibagi menjadi proses modelling dan remodelling. Proses modelling merupakan proses yang mengubah ukuran dan bentuk tulang. Pada proses modelling, proses pembentukan tulang (formasi) dan proses resorpsi tulang tidak terjadi berpasangan. Proses remodelling adalah proses formasi dan resorpsi yang terjadi berpasangan. Resorpsi adalah proses perombakan sel-sel tulang yang sudah tua dan rusak oleh osteoklast. Setelah puncak massa tulang tercapai, maka tulang akan mengalami fase plateau, dan setelah itu, kepadatan tulang akan menurun perlahan seiring dengan waktu. Pada orang dewasa, proses resorpsi yang terjadi setiap hari, diimbangi dengan pengendapan mineral baru dalam jumlah yang sama untuk menjaga kekuatan tulang. Ketika keseimbangan ini mengarah pada resorpsi berlebihan, tulang melemah dan lama kelamaan menjadi rapuh dan rentan patah (osteoporosis). Penurunan kepadatan tulang adalah konsekuensi yang tidak dapat dihindari dari proses penuaan dan menopause. Proses ini akan terus berlanjut seiring bertambahnya usia akibat hipogonadisme pada perempuan dan laki-laki serta hiperparatiroidisme sekunder akibat defisiensi kalsium dan berkurangnya mobilitas.

11.4 Manifestasi Klinis

Osteoporosis tidak memiliki gejala (silent disease). Manifestasi klinis yang terjadi adalah karena fraktur yang disebabkan Osteoporosis. Manifestasi klinis fraktur adalah deformitas tulang, nyeri tulang, perubahan postur seperti kifosis, atau tinggi badan yang menurun.

11.5 Klasifikasi

Secara umum osteoporosis dibagi menjadi dua menurut penyebabnya, yaitu: osteoporosis primer dan sekunder. Osteoporosis primer adalah Osteoporosis yang bukan disebabkan oleh suatu penyakit (proses alamiah). Sedangkan osteoporosis sekunder adalah osteoporosis atau penurunan massa tulang yang disebabkan oleh berbagai penyakit maupun efek samping obat.

11.6 Pemeriksaan Penunjang

1. Pemeriksaan laboratorium rutin
Pemeriksaan laboratorium rutin meliputi darah perifer, reaktan fase akut (laju endap darah), kalsium darah, albumin, kreatinin, fosfat, transaminase hati, fosfatase alkali, protein total, natrium.
2. Pemeriksaan laboratorium lain sesuai indikasi
Terutama dilakukan untuk mencari penyebab pada osteoporosis sekunder: elektroforesis protein serum, imunofiksasi, rantai ringan, protein Bence-Jones urin, kadar vitamin D, Hormon tiroid, hormon paratiroid, kadar testosterone, sex hormone binding globulin, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin, dexamethasone suppression test, Antibodi anti-endomisial, ekskresi kalsium urine, Prostate Specific Antigen (PSA).
3. Penanda biokimia tulang
Pemeriksaan petanda biokimia tulang ini bertujuan untuk menilai turnover tulang. Pemeriksaan yang direkomendasikan adalah Carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) dan Procollagen I carboxyterminal propeptide (P1NP). Penanda biokimia tulang dapat diperiksa dari sampel darah atau urin.
4. Pemeriksaan radiologis
 - a. Foto polos lateral vertebra torakolumbal untuk menilai fraktur vertebra. Penilaian fraktur vertebra harus dilakukan pada perempuan pascamenopause bila terdapat riwayat penurunan tinggi badan sebanyak 4 cm atau lebih, kifosis, penggunaan

kortikosteroid saat ini atau riwayat penggunaan kortikosteroid sebelumnya, nilai BMD T-score $< -2,5$, dan pada pasien dengan riwayat fraktur nonvertebra pada usia 50 tahun atau lebih.

- b. Foto polos radiologi pada lokasi lain dilakukan sesuai indikasi
- c. Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA). Pemeriksaan DXA bertujuan untuk mengukur BMD (Bone Mineral Density). Pemeriksaan BMD ini dilakukan pada dua lokasi, yaitu leher femur dan vertebra. BMD pada radius tidak direkomendasikan untuk evaluasi osteoporosis paska menopause. Studi metaanalisis menunjukkan bahwa pemeriksaan BMD DXA berhubungan dengan risiko fraktur. Setiap penurunan BMD sebesar satu standar deviasi meningkatkan risiko fraktur sebesar dua kali lipat.

Indikasi pemeriksaan BMD DXA adalah: perempuan berusia 65 tahun atau lebih; perempuan pascamenopause (riwayat fraktur tanpa trauma mayor, atau gambaran osteopenia pada foto polos, atau memulai atau menggunakan glukokortikoid jangka panjang 3 bulan atau lebih); perempuan perimenopause atau pascamenopause dengan risiko osteoporosis, laki-laki berusia 70 tahun atau lebih, laki-laki berusia kurang dari 70 tahun dengan satu atau lebih faktor risiko Osteoporosis (IMT rendah, riwayat fraktur karena trauma ringan, mengonsumsi obat atau memiliki kondisi lain yang berhubungan dengan osteoporosis); evaluasi terapi osteoporosis; mengalami penyakit atau kondisi yang berisiko mengalami osteoporosis (misalnya: Arthritis reumatoid atau spondilitas ankilosa, pengobatan kortikosteroid, menggunakan terapi antikonvulsan dengan selama lebih dari 5 tahun, kreatinin klirens < 50 mL/menit atau penyakit tubular ginjal, osteomalasia, hipertiroidisme, penggunaan terapi pengganti tiroid lebih dari 10 tahun, imobilisasi lama lebih dari sebulan).

11.7 Penatalaksanaan

11.7.1 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi untuk mengatasi osteoporosis dapat dilakukan dengan memberikan obat antiosteoporosis dan anti nyeri. Obat Antiosteoporosis,

bertujuan untuk meningkatkan kekuatan dan massa tulang dengan menghambat resorpsi tulang atau meningkatkan pembentukan tulang. Indikasi tatalaksana farmakologis dengan obat antiosteoporosis: pasien dengan fraktur osteoporosis, pasien dengan hasil BMD yang termasuk dalam kategori Osteoporosis, pasien osteopenia dan hasil penilaian risiko fraktur dengan FRAX (probabilitas fraktur Osteoporosis mayor dalam 10 tahun >20%, atau probabilitas fraktur panggul dalam 10 tahun >3%).

Golongan obat yang digunakan untuk tatalaksana Osteoporosis antara lain:

1. Bisfosfonat (lini pertama), mengandung kalsium dan vitamin D yang cukup, merupakan terapi lini pertama untuk pencegahan dan terapi osteoporosis pada perempuan pascamenopause, pada laki-laki, dan pada pasien yang mendapat glukokortikoid jangka panjang. Durasi tata laksana Osteoporosis dengan bisfosfonat adalah 3-5 tahun.
2. Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs), Satu-satunya obat golongan SERM yang disetujui untuk terapi dan pencegahan Osteoporosis pada wanita postmenopause adalah raloksifen. Raloksifen 60 mg menunjukkan manfaat terhadap pengurangan risiko fraktur vertebra pada Osteoporosis postmenopause.
3. Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-Beta Ligand (RANKL) inhibitor, obat baru yang telah dipakai pada terapi osteoporosis adalah denosumab, suatu fully human monoclonal antibody terhadap RANKL. Denosumab diberikan dengan dosis 60 mg setiap 6 bulan subkutan, telah mendapat persetujuan untuk terapi Osteoporosis paska menopause dan Osteoporosis akibat glukokortikoid. Denosumab terbukti dapat meningkatkan BMD dan menurunkan risiko fraktur pada tulang belakang maupun tulang panggul kalsitonin, dan peptida hormon paratiroid (PTH).

Anti Nyeri, obat-obatan yang dapat diberikan untuk manajemen nyeri pada pasien osteoporosis antara lain:

1. Acetaminophen: 650 mg secara oral setiap 4-6 jam; dosis maksimum 4000 mg/hari untuk pengobatan nyeri ringan sampai sedang.
2. Akupunktur: Akupunktur telah menunjukkan kemampuan untuk mengontrol nyeri pada pasien dengan nyeri punggung bawah kronis.

3. Antidepresan (Amitriptyline, Duloxetine): Terapi lini pertama untuk nyeri neuropatik. Amitriptyline (antidepresan trisiklik) 25-100 mg oral sekali sehari atau dalam 2 dosis terbagi. Dosis tunggal maksimal 75 mg, dosis > 75/hari harus digunakan dengan hati-hati pada orang dewasa > 65 tahun. Duloxetine serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) 60-120mg per oral sekali sehari atau dalam 2 dosis terbagi.
4. Anti-inflamatorik (NSAIDs): Dosis tergantung obat, bermanfaat untuk menekan nyeri terkait peradangan ringan hingga sedang.
5. Antiepileptik (Gabapentin, Pregabalin): Terapi lini pertama untuk nyeri neuropatik. Gabapentin 900-3600 mg per oral dalam 3 dosis terbagi. Pregabalin 300-600 mg/hari secara oral dalam 2 dosis terbagi.
6. Antispasmodik: Khasiat dalam menghilangkan rasa sakit belum diketahui dengan baik dan risiko efek samping (antikolinergik) tinggi.
7. Aspirin: 350-650 mg per oral setiap 4 jam; dosis maksimum 3600 mg/hari. Bermanfaat untuk nyeri ringan (penggunaan sementara).
8. Calcitonin Salmon: Calcitonin Salmon telah ditemukan untuk mengurangi nyeri akut akibat patah tulang belakang baru-baru ini.

11.7.2 Terapi Non Farmakologi

Terapi non farmakologi yang dapat dilakukan untuk mengatasi osteoporosis adalah:

1. Pencegahan Jatuh, pencegahan jatuh dilakukan dengan melakukan identifikasi dan modifikasi faktor risiko terjadinya jatuh.
2. Tirah baring, dapat dilakukan segera setelah fraktur kompresi vertebra, pasien umumnya diresepkan periode awal tirah baring yang ketat (tidak boleh duduk atau berdiri).
3. Bracing dan Orthosis Spinal, terdapat berbagai macam bracing lunak, semi kaku, kaku, dan dinamis tersedia untuk digunakan setelah patah tulang belakang untuk mengontrol rasa sakit, meningkatkan

konsolidasi fraktur, mendukung postur tubuh, dan meningkatkan keseimbangan, fungsi fisik, dan kualitas hidup.

4. Terapi Komplementer antara lain: pernapasan dalam, relaksasi otot progresif, meditasi, dan teknik relaksasi lainnya membantu melepaskan ketegangan otot dan mengalihkan perhatian pasien dari rasa sakit dan kecemasan terkait. Terapi biofeedback membantu untuk mengatasi nyeri akut dan/atau kronis akibat patah tulang.
5. E-Stim/TENS: stimulasi saraf listrik transdermal (TENS), dianggap sebagai terapi non-farmakologis yang efektif untuk nyeri kronis, menggunakan transmisi arus listrik ringan yang diterapkan ke kulit pasien di lokasi cedera atau nyeri.
6. Terapi panas/dingin: Pemberian es dan/atau panas, bergantian atau sendiri-sendiri, dapat meningkatkan penyembuhan dan efektif dalam mengurangi pembengkakan, meningkatkan aliran darah, dan meredakan nyeri akibat kejang otot.

11.8 Pencegahan

Membangun tulang yang kuat dimulai sejak dalam kandungan dan masa kanak-kanak, oleh karena itu pola makan dan gaya hidup sehat selama kehamilan dan masa kanak-kanak sangatlah penting. Pencegahan osteoporosis dimulai dengan pertumbuhan dan perkembangan tulang yang optimal pada masa muda. Tulang adalah jaringan hidup, dan kerangka tumbuh terus menerus berkembang sejak lahir hingga akhir masa remaja, mencapai kekuatan dan ukuran maksimum (puncak massa tulang) pada awal masa dewasa, sekitar pertengahan usia 20-an. Oleh karena itu, penting bagi anak-anak dan remaja untuk: memastikan pola makan bergizi dengan asupan kalsium yang cukup, hindari malnutrisi dan kurang gizi protein, jaga pasokan vitamin D yang cukup, berpartisipasi dalam aktivitas fisik secara teratur, hindari efek perokok pasif. Bagi orang dewasa yang harus diperhatikan adalah: memastikan diet seimbang dan asupan kalsium yang cukup, menghindari kekurangan gizi, khususnya akibat diet penurunan berat badan yang parah dan gangguan makan, menjaga pasokan vitamin D yang cukup, berpartisipasi

dalam aktivitas menahan beban secara teratur, menghindari merokok dan perokok pasif, menghindari minum berlebihan dan teratur.

Bagi lansia hal yang harus dilakukan dalam upaya pencegahan antara lain:

1. Memastikan asupan yang cukup, yang terpenting adalah protein, kalsium, dan vitamin D

Pada lansia terjadi penurunan asupan kalsium dari makanan (misalnya nafsu makan yang buruk, penyakit penyerta, faktor sosial dan ekonomi) dan penurunan kapasitas usus untuk menyerap kalsium dari makanan pada usia lebih dari 65 tahun. Kondisi tersebut memicu peningkatan produksi hormon paratiroid yang memobilisasi kalsium dari tulang ke aliran darah. Suplemen kalsium dapat diberikan kepada lansia ketika pola makan tidak mencukupi untuk memenuhi asupan yang dianjurkan. Status vitamin D yang lebih buruk pada lansia terutama disebabkan oleh lebih jarang paparan sinar matahari (misalnya lansia yang harus tinggal di rumah, dirawat di rumah sakit, atau mobilitasnya terbatas), namun juga karena penurunan kapasitas kulit untuk mensintesis vitamin D. Kekurangan vitamin D tidak hanya berdampak pada tulang, tetapi juga berhubungan dengan kelemahan otot, peningkatan risiko jatuh, dan akibatnya, peningkatan risiko fraktur. Lansia yang tinggal di panti jompo, sangat dianjurkan mengkonsumsi suplemen vitamin D dan kalsium secara bersamaan untuk mengurangi kejadian fraktur pada mereka, khususnya pada lansia yang teridentifikasi kekurangan vitamin D dan kalsium.

2. Berpartisipasi secara teratur dalam kegiatan olahraga

Berapapun usianya, tulang dan otot memerlukan latihan untuk mempertahankan kekuatan sehingga program latihan khusus yang dirancang untuk lansia yang dirawat di institusi sangatlah penting. Peningkatan keseimbangan, postur, koordinasi dan kekuatan otot adalah manfaat yang dihasilkan dari latihan beban yang berkelanjutan.

3. Pencegahan Jatuh

Pada kondisi osteoporosis terjadi, bahkan trauma ringan seperti: batuk, benturan ringan, atau terjatuh dapat menyebabkan fraktur.

Lansia memiliki waktu respons yang lebih lambat dan cenderung terjatuh ke samping, sehingga dapat berdampak langsung pada daerah pinggul. Penyebab jatuh pada lansia seringkali bersifat “intrinsik”, atau tidak berhubungan dengan gangguan eksternal. Hal ini dapat disebabkan oleh karena ketidakstabilan postur tubuh, penurunan kinerja otot, malnutrisi, penyakit penyerta (misalnya penglihatan buruk, gangguan kognitif) dan pengobatan. Berikut ini adalah enam langkah mencegah jatuh:

- a. Hilangkan bahaya yang ada di dalam rumah dengan memasang palang pegangan, dan menggunakan pencahayaan tambahan.
 - b. Melakukan latihan menahan beban dan penguatan otot secara teratur dan sesuai, bersamaan dengan latihan untuk meningkatkan keseimbangan.
 - c. Menjaga kacamata tetap bersih dan dalam kondisi baik, berhati-hati di tangga jika memakai kacamata bifokal, dan memakai kacamata hitam pada hari cerah untuk mengurangi silau.
 - d. Mengenakan sepatu yang nyaman dengan penyangga yang baik, hak yang lebar dan sol yang tidak licin.
 - e. Menjaga pola makan sehat yang meliputi: buah segar, sayur mayur dan makanan kaya kalsium.
 - f. Menanyakan pasien tentang kejadian jatuh sebelumnya, jika ada, apakah pasien mengalami pusing, dan memantau obat-obatan serta potensi efek sampingnya. Obat resep dapat menyebabkan terjatuh, terutama jika mengonsumsi tiga obat atau lebih.
4. Meningkatkan kualitas hidup setelah kejadian fraktur pertama
- Untuk meningkatkan kualitas hidup lansia yang mengalami fraktur, obat pereda nyeri dan obat anti osteoporosis harus dimulai sesegera mungkin oleh dokter umum atau spesialis. Nutrisi harus cukup, terutama asupan protein dan makanan kaya kalsium. Suplemen kalsium dapat dipertimbangkan ketika konsumsi produk susu rendah, dan suplemen vitamin D mungkin perlu dikonsumsi ketika paparan sinar matahari atau pola makan tidak mencukupi. Mobilitas dapat ditingkatkan dengan bantuan fisioterapis. Fisioterapi juga dapat mengurangi nyeri punggung.

Bab 12

Hiperparatiroidisme dan Pengaturan Kalsium

12.1 Pendahuluan

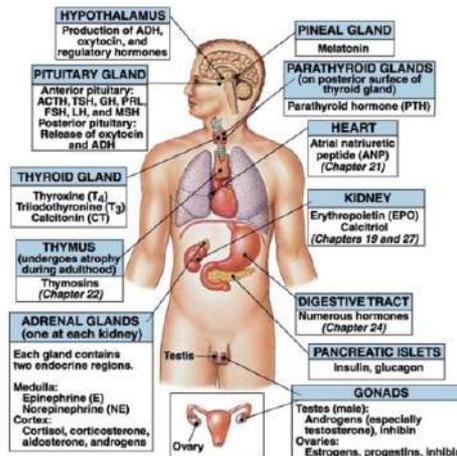
Sistem endokrin merupakan suatu sistem yang bekerja dengan perantaraan zat-zat kimia (hormon) yang dihasilkan oleh kelenjar endokrin. Kelenjar endokrin merupakan kelenjar buntu (sekresi interna) yang mengirim hasil sekresinya langsung masuk ke dalam darah dan cairan limfe, beredar ke dalam jaringan kelenjar tanpa melewati duktus (saluran). Permukaan sel kelenjar menempel pada dinding stenoid/kapiler darah. Hasil sekresinya disebut hormon. Hormon merupakan bahan yang dihasilkan tubuh oleh organ yang memiliki efek regulatorik spesifik terhadap aktivitas organ tertentu, yang disekresi oleh kelenjar endokrin, diangkut oleh darah ke jaringan sasaran untuk memengaruhi atau mengubah kegiatan alat atau jaringan sasaran (Lofrese, Basit and Lappin, 2023).

Sistem endokrin sendiri terdiri dari kelenjar-kelenjar endokrin dan bekerja sama dengan sistem saraf, memiliki peranan penting dalam pengendalian kegiatan organ-organ tubuh. Kelenjar endokrin mengeluarkan suatu zat yang disebut dengan hormon. Kelenjar endokrin terdiri dari kelenjar hipofisis (pituitari), tiroid, paratiroid, adrenal, pulau-pulau Langerhans pankreas,

ovarium dan testis. Dari masing-masing kelenjar tersebut, menghasilkan masing-masing hormon yang memiliki fungsi masing-masing pula (Ilahi, Muco and Ilahi, 2024).

Dalam makalah ini akan dibahas terkait dengan kelenjar paratiroid, yaitu kelenjar yang menghasilkan hormon paratiroksin yang diperlukan untuk menaikkan kadar kalsium. Produksi hormon paratiroid akan meningkat apabila kadar kalsium di dalam plasma menurun dalam keadaan fisiologi normal. Salah satu fungsi kelenjar paratiroid adalah menjaga konsentrasi ion kalsium plasma dalam batas sempit meskipun terdapat variasi-variasi yang luas, mengontrol ekskresi kalsium dan fosfor oleh ginjal, mempercepat absorpsi kalsium di intestinum dan menstimulasi transpor kalsium dan fosfat melalui membran dari mitokondria (Campbell and Jialal, 2022).

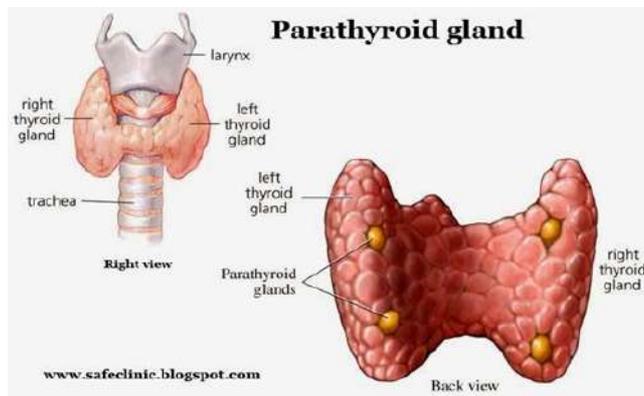
Jika salah satu fungsi kelenjar paratiroid terganggu, terdapat gangguan pada kelenjar paratiroid yang salah satunya disebut dengan hiperparatiroid. Hiperparatiroid merupakan produksi berlebihan hormon paratiroid yang ditandai dengan dekalsifikasi tulang dan terbentuknya batu ginjal yang mengandung kalsium. Pada pasien dengan hiperparatiroid, satu dari ke empat kelenjar paratiroid yang tidak normal dapat membuat kadar hormon paratiroid menjadi tinggi tanpa memperdulikan kadar kalsium (Schwartz et al., 2019). Dengan kata lain akan terjadi sekresi hormon yang banyak walaupun kadar kalsium dalam darah normal atau meningkat. Kelenjar endokrin dan hormon yang diproduksi dapat dilihat pada gambar 12.1.



Gambar 12.1: Kelenjar endokrin dan hormon yang diproduksi

12.2 Kelenjar Paratiroid

Kelenjar paratiroid memiliki peran sangat penting dalam menjaga keseimbangan kalsium di dalam tubuh. Letak kelenjar tersebut adalah dibelakang kelenjar para tiroid (Gambar 12.2). Fungsi utamanya adalah produksi dan sekresi hormon paratiroid (PTH), hormon polipeptida yang bertanggung jawab untuk menjaga homeostasis kalsium serum. Kadar PTH dan kalsium serum berbanding terbalik. Pada kadar kalsium serum yang rendah, PTH, bersama dengan vitamin D, bekerja di banyak tempat di tubuh untuk memobilisasi simpanan kalsium dan meningkatkan penyerapan dan reabsorpsi kalsium. Kalsium dan vitamin D memberikan umpan balik negatif pada kelenjar paratiroid, ketika kadar kalsium dan vitamin D meningkat, keduanya akan mengikat reseptor di kelenjar paratiroid dan menghambat produksi dan pelepasan PTH (Schwartz et al., 2019; Demir, 2020; Lofrese, Basit and Lappin, 2023; Ilahi, Muco and Ilahi, 2024).



Gambar 12.2: Kelenjar Paratiroid

Kelenjar paratiroid terdiri dari dua tipe sel, yaitu Chief Cells dan Oxyphil Cell.

1. Chief Cells

Chief Cells merupakan sel fungsional kelenjar paratiroid, yang bertanggung jawab untuk mensintesis dan mensekresi hormon paratiroid. Regulasi produksi dan pelepasan PTH bergantung pada kadar kalsium serum. Reseptor transmembran berpasangan protein G, reseptor penginderaan kalsium (CaSR), pada permukaan sel utama

merespons rendahnya kalsium serum dan mengaktifkan translasi dan sekresi PTH.

2. Oxyphil Cells

Juga dikenal sebagai sel oksintik, sel-sel ini tidak memiliki fungsi endokrin yang diketahui. Proporsi sel oksifil di kelenjar paratiroid meningkat seiring bertambahnya usia.

12.3 Hiperparatiroid

Hiperparatiroid adalah produksi berlebihan hormon paratiroid oleh kelenjar paratiroid, ditandai dengan dekalsifikasi tulang dan pembentukan batu ginjal, yang mengandung kalsium. Hiperparatiroid merupakan produksi berlebihan dari kelenjar paratiroid yang mengakibatkan level kalsium di dalam darah meningkat. Biasanya peningkatan kadar hormon paratiroid disebabkan oleh tumor kelenjar paratiroid atau kelenjar lain. Akibat hormon paratiroid yang berlebihan, reabsorpsi tulang distimulasi sehingga kadar kalsium dalam serum tinggi. Kadar fosfat serum yang rendah menyertai kadar hormon paratiroid yang tinggi. Tulang menjadi rapuh dan lemah. Banyak terjadi pada usia lebih dari 50 tahun dan lebih dari 50% pasien dengan hiperparatiroid ditandai dengan adanya batu ginjal (Smeltzer, 2000; Better Health Channel, 2013).

Dari penjelasan definisi di atas, dapat disimpulkan bahwa hiperparatiroid merupakan produksi berlebihan dari hormon paratiroid (PTH) yang dapat mengakibatkan kadar kalsium meningkat. Sehingga dapat menimbulkan gejala seperti nyeri pada tulang dan pembentukan batu di ginjal.

Hiperparatiroid juga dibagi menjadi tiga klasifikasi, yaitu:

1. Hiperparatiroid Primer adalah penyakit endokrin yang ditandai dengan hipersekresi hormon paratiroid. Hiperparatiroid primer adalah yang paling tersering (Cusano, Silverberg and Bilezikian, 2013).
2. Hiperparatiroid Sekunder merupakan kondisi yang terjadi akibat dari stimulasi faktor eksternal terhadap kelenjar paratiroid untuk meningkatkan sekresi PTH. Pada hiperparatiroid sekunder tidak pernah ditemukan peningkatan serum kalsium. Hal ini merupakan konsekuensi dari kondisi hipoparatiroid kronis. Pada kondisi ini

hormon paratiroid bekerja pada tulang dan dapat menyebabkan penyakit tulang yang parah. Biasanya terjadi pada pasien gagal ginjal dan pasien dengan diet rendah vitamin D (riketsia). Merupakan komplikasi yang sering dan serius pada pasien hemodialisis.

3. Hiperparatiroid Tersier adalah sekresi berkelanjutan dari jumlah hormon paratiroid yang banyak setelah terjadi hiperparatiroid sekunder yang berkepanjangan. Pada hiperparatiroid tersier biasanya terdapat hiperplasia asimetris pada kelenjar paratiroid. Dapat juga terjadi setelah transplantasi ginjal.

Dari klasifikasi di atas, dapat disimpulkan bahwa hiperparatiroid primer merupakan kejadian yang paling sering dan kerusakan diakibatkan karena adanya kerusakan pada kelenjar paratiroid sendiri. Sedangkan pada hiperparatiroid sekunder, diakibatkan karena kerusakan pada organ lain yang menyebabkan kerusakan kelenjar paratiroid. Dan hiperparatiroid tersier, diakibatkan kerusakan pada kelenjar paratiroid sendiri dan kerusakan akibat dari organ lain, sehingga hiperparatiroid tersier merupakan gabungan antara hiperparatiroid primer dan sekunder.

12.3.1 Hiperparatiroid Primer

Hiperparatiroid primer adalah (HPTP) adalah penyakit yang karakteristiknya adalah hiperkalsemia dan peningkatan kadar hormon paratiroid (Chen et al., 2015). Pasien dengan hiperparatiroid dapat datang dengan gejala klinis dan dapat pula datang tanpa gejala, yang dapat dilihat pada tabel 12.1 dibawah ini (Carton, Daly and Ramani, 2007).

Tabel 12.1: Gambaran penderita hiperparatiroidisme primer yang simptomatik dan asimtomatik (Carton, Daly and Ramani, 2007)

Hiperparatiroidisme Primer		
Simptomatik		Asimptomatik
Gejala-gejala yang Berkaitan dengan hiperkalsemia (hiperkalsemia sedang – berat > 12 mg/dL)	Gejala-gejala yang berhubungan dengan hiperparatiroidisme	
Kelemahan otot proximal	Cystic osteitisfibrosa	Gejala dari HPTP

Dehidrasi	Brown Bone Tumors	Osteoporosis (T-Score < -2,5)
Hipotensi	Osteoporotic fractures	Clinical vertebral fractures
Mual	Muscle weakness (Hypophosphoremia)	Batu ginjal asimptomatik
Konstipasi	Batu ginjal (hiperfosfatemia)	Hiperkalsiuria > 4 mg/kg/24 H
Penurunan berat badan	Hipertensi	eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²
Mental confusion	Penyakit kardiovaskular	
Sakit kepala		
Sinkope		
Short QT/AF/VT		

Disebabkan oleh sekresi PTH yang tidak normal sehingga menimbulkan hiperkalsemia. Penyebabnya antara lain:

1. Adenoma pada salah satu kelenjar paratiroid, penyebab tersering sekitar 85%
2. Hipertrofi pada keempat kelenjar paratiroid (hiperplasia paratiroid) dan adenoma multipel sekitar 15%
3. Karsinoma pada kelenjar paratiroid sekitar <1%
4. Radiasi ionisasi secara eksternal pada leher, dengan presentasi yang minimal
5. Mendapatkan terapi garam lithium (untuk psikosis), dapat menyebabkan overaktif kelenjar paratiroid, dengan aktivitas yang berlebihan tetap muncul meskipun setelah pemutusan pengobatan (terapi)
6. Sebagian kecil disebabkan oleh hiperfungsi kelenjar paratiroid yang dapat diwariskan sekitar 20%.

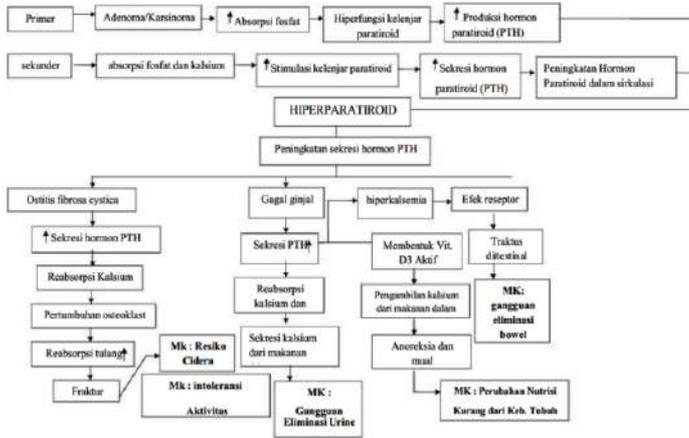
12.3.2 Hiperparatiroid Sekunder

Pada hiperparatiroid sekunder, merupakan hasil dari respon paratiroid secara patofisiologik atau fisiologis pada hipokalsemia yang berusaha mempertahankan homeostasi kalsium. Berapa penyebabnya antara lain:

1. Gagal ginjal kronis, merangsang produksi hormone paratiroid berlebih, salah satunya hipokalsemia, kekurangan produksi vitamin D karena hiperpospatemia berperan penting dalam perkembangan hiperplasia paratiroid yang akhirnya berkembang menjadi hiperparatiroid sekunder
2. Kurang efektifnya PTH pada beberapa penyakit (defisiensi vitamin D, kelainan gastrointestinal).
3. Malabsorpsi, pada kelainan hepato bilier
4. Kegagalan satu atau lebih komponen dari mekanisme homeostatik kalsium
5. Metastase kanker prostat
6. Hungry Bone Syndrome
7. Genetik (pseudohypoparathyroidism)

12.3.3 Hiperparatiroid Tersier (Idiopatik)

1. Perubahan fungsi otonom jaringan paratiroid yaitu hiperparatiroidisme hypercalcemic
2. Hiperparatiroid sekunder yang berlangsung lama
3. Penyakit ginjal kronis yang berlangsung lama
4. Gejala hipokalsemia yang lama (biasanya akibat gagal ginjal kronis), menyebabkan kelenjar paratiroid menjadi hiperplasia, sekresi yang berlebihan dari PTH dari kelenjar paratiroid menghasilkan hiperkalsemia.



Gambar 12.3: Patofisiologi Hiperparatiroid

12.5 Hiperparatiroid Primer dengan Normokalsemia

Normokalsemia hiperparatiroid primer (NHPTP) adalah bentuk khusus dari penyakit ini. Istilah NHPTP pertama kali digunakan dalam laporan kasus sarjana Wills dkk pada tahun 1960-an untuk menjelaskan sekelompok pasien dengan karakteristik yang berbeda dengan yang kelompok pasien yang sudah didiagnosa dengan HPTP klasik. Normokalsemia hiperparathyroid primer dijelaskan sebagai kondisi di mana dijumpai kadar kalsium normal secara terus menerus pada keadaan peningkatan hormon paratiroid (Chen et al., 2015). Dalam 2 dekade terakhir, penderita dengan HPT dan normokalsemia jumlahnya mengalami peningkatan. Pada penelitian The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) dan Dallas Heart Study (DHS) didapatkan prevalensi dari NHPTP adalah sebesar 0,4 dan 0,6%. Pada 5.202 perempuan yang sudah menopause berusia 55-75 tahun, didapatkan prevalensi NHPTP adalah sebesar 1,4% (Carton, Daly and Ramani, 2007).

Beberapa teori yang menjelaskan terjadinya NHPTP adalah:

1. Fase subklinis dari HPTP

NPHPT dapat mewakili tahap awal atau bentuk ringan dari PHPT (Carton, Daly and Ramani, 2007). Sarjana Rao dan Cols merumuskan bahwa manifestasi klinis dari PHPT terbentuk secara kronologis dalam 2 fase: yang pertama, tahap awal/ringan awal di mana kadar kalsium normal pada keadaan peningkatan HPT, fase ke kedua dikenali sebagai HPTP di mana hiperkalsemia muncul dengan peningkatan kadar HPT (Bilezikian and Silverberg, 2010).

2. Respon terhadap rangsangan hipokalsemik persisten.

Kebocoran kalsium ginjal primer akan menyebabkan terjadinya hiperparatiroidisme sekunder dan akhirnya autonomous hyperparathyroidism yang telah diusulkan untuk menjelaskan tidak adanya hiperkalsemia pada beberapa kasus HPTP. Hipotesis ini juga didukung oleh data terbaru yang menunjukkan bahwa hiperkalsiuria yang menetap setelah keberhasilan operasi paratiroidektomi pada hampir sepertiga pasien HPTP. Variabel lain yang dapat meningkatkan sekresi HPT, seperti usia, BMI, lingkar pinggang, asupan kalsium, gangguan gastrointestinal subklinis, dll., dapat terakumulasi pada seorang pasien sehingga memicu hiperparatiroidisme. Oleh karena itu, kemungkinan NHPTP dapat mewakili suatu fase awal dari non classical SHPT tidak dapat dikecualikan (Carton, Daly and Ramani, 2007).

3. Resistensi tulang dan ginjal terhadap kerja HPT.

Maruani dkk, melaporkan bahwa sekitar 20% pasien dengan HPTP mampu mempertahankan konsentrasi kalsium serum normal meskipun terjadi peningkatan sekresi HPT, dan bahwa terpeliharanya konsentrasi kalsium serum dalam batas normal adalah bagian yang terkait dengan resistensi tulang dan ginjal terhadap kerja biologis HPT. Kemampuan tubulus ginjal untuk menyerap kembali kalsium lebih rendah pada kelompok pasien normokalsemia dibandingkan hiperkalsemia. Selain itu, kemampuan PTH untuk mengurangi reabsorpsi fosfat di tubulus ginjal dan merangsang sintesis 1,25-

dihydroxyvitamin D juga tumpul pada pasien yang normokalsemia, dibandingkan dengan mereka yang hiperkalsemia. Oleh karena itu, setidaknya 3 fungsi ginjal yang bergantung dengan HPT dilemahkan pada pasien NPHPT meskipun hipersekresi HPT primernya identik, yang mana menunjukkan resistensi ginjal sebagian terhadap kerja fisiologis HPT (Carton, Daly and Ramani, 2007).

4. Polimorfisme dari CASR dan gen HPT dalam NHPTP.

Polimorfisme dari A986S CASR telah dievaluasi sebagai penentu resistensi HPT pada NPHPT dan asimtomatik HPTP. Polimorfisme CASR A986S telah secara luas dikenali terkait dengan resistensi HPT dan kadar kalsium yang lebih tinggi dalam penelitian berbasis populasi. Meskipun varian A986S CASR tampaknya tidak menjadi penentu genetik utama untuk pembentukan HPTP, bahkan dalam bentuk yang lebih awal atau tanpa gejala, dalam NPHPT, hanya genotip A986S adalah prediktor independen terhadap kadar HPT bahkan setelah disesuaikan untuk faktor perancu utama seperti kadar vitamin D dan konsentrasi kalsium serum. Oleh karena itu, kadar HPT dalam NPHPT mungkin sebagian diatur oleh Polimorfisme A986S, yang bertindak sebagai faktor resistensi karena kehilangan relatif fungsi CASR. Polimorfisme gen HPT telah dikaitkan dengan keparahan penyakit HPTP klasik. Pada pasien asimtomatik HPTP, genotip GG dari polimorfisme rs6254GA dikaitkan dengan tingkat HPT yang secara signifikan lebih tinggi dan BMD yang lebih rendah pada femoral neck, proximal femur dan lumbar spine. Keterkaitan ini gagal ditunjukkan pada pasien NHPTP (Carton, Daly and Ramani, 2007).

Pada HPTP, memiliki risiko untuk terjadinya kadar 25 hydroxyvitamin D serum yang lebih rendah. Penelitian yang dilakukan oleh Kantorovitch dkk, di mana melibatkan 229 pasien yang dirujuk untuk evaluasi terhadap terjadinya BMD yang rendah menunjukkan prevalensi sebesar 2,2% terjadinya koeksistensi defisiensi vitamin D dan HPTP pada populasi tersebut (Hannan, Fairney and Johnston, 2004). Penelitian lain yang dilakukan oleh Battista dkk mendapatkan bahwa hypovitaminosis D adalah hal yang biasa didapatkan pada HPTP. Pada penelitian tersebut mereka menilai kadar total 25

hydroxyvitamin D (TotalD) dan vitamin D binding protein (DBP) pada 49 pasien dengan HPTP dibandingkan dengan first degree relatives (FDR) dan in-law relatives (ILR) di mana didapatkan hasil bahwa pada kelompok HPTP memiliki kadar TotalD dan DBP yang lebih rendah dibandingkan kelompok yang lain (Battista et al., 2017). Hal ini mungkin disebabkan karena efek kerja HPT terhadap metabolisme vitamin D. HPT akan menstimulasi enzim 1-alpha hydroxylase yang akan meningkatkan terjadinya konversi 25-hydroxyvitamin D menjadi metabolit aktifnya yaitu 1,25 dihydroxyvitamin D sehingga akan menguras penyimpanan dari 25 hydroxyvitamin D (Silverberg et al., 1999). Peningkatan kadar 1,25 dihydroxyvitamin D juga akan menyebabkan terjadinya percepatan waktu paruh dari 25 hydroxyvitamin D, di mana berarti akan mempercepat inaktivasi metabolik dari 25 hydroxyvitamin D. Pengamatan pada tikus coba menunjukkan bahwa pemberian subkutan dari 1,25 dihydroxyvitamin D secara cepat akan menstimulasi inaktivasi di hati dan ekskresi bilier dari 25 hydroxyvitamin D serta percepatan eliminasinya dari plasma (Clemens and Neumann, 1989).

Faktor genetik dapat memengaruhi kadar vitamin D. Selain itu variasi musim juga penting dalam pembentukan kadar metabolit ini, karena akan didapat kadar yang berbeda dengan derajat paparan sinar matahari yang berbeda pula. Komponen genetik memiliki pengaruh yang kuat sebesar 43%, meskipun diketahui faktor lingkungan umum (efek sinar matahari dan diet) memiliki kontribusi sebesar 27%. Total varians akan menurun setelah menopause karena berkurangnya pengaruh genetik dan lingkungan umum (Silverberg et al., 1999)

The Food and Nutrition Board dari Institute of Medicine (IOM) baru-baru ini memperbarui Dietary Reference Intake (DRI) untuk vitamin D, sebagaimana tercantum dalam tabel di bawah ini (Martin, 2011):

Tabel 12.2: Kategori Kadar Vitamin D

<i>Categorization of Vitamin D Levels</i>	
< 10 ng/ml	<i>Severe deficiency</i>
10 – 24 ng/ml	<i>Mild to moderate deficiency</i>
25 – 80 ng/ml	<i>Optimal Levels</i>
>80 ng/ml	<i>Toxicity possible</i>

Pada pasien-pasien yang mengalami defisiensi vitamin D, efek HPTP pada biokimia, densitometry dan indeks histomorphometric dari metabolisme tulang menjadi lebih jelas. Mereka akan memiliki kadar serum HPT yang lebih tinggi,

juga bukti terjadinya peningkatan efek dari kerja HPT termasuk meningkatnya bone turnover (Silverberg et al., 1999). Penelitian yang dilakukan oleh Silverberg dkk, menilai efek dari status vitamin D terhadap tingkat keparahan penyakit pada 124 pasien dengan HPT. Didapatkan bahwa pada kelompok dengan konsentrasi 25 hydroxyvitamin D yang terendah akan memiliki kadar HPT yang lebih tinggi dan bone turnover yang paling besar dari hasil biopsy (Hannan, Fairney and Johnston, 2004). Penelitian lain yang dilakukan oleh sarjana Monchik dan Gorgun pada 223 pasien dengan HPT didapatkan dari 140 orang yang menjalani pemeriksaan BMD, 64 orang di antaranya mengalami osteoporosis. Dari 64 orang yang mengalami osteoporosis ini 6 orang (9%) di antaranya memiliki kadar kalsium normal dan 9 orang (14%) memiliki kadar kalsium intermittent (Monchik and Gorgun, 2004). Pada kasus ini dari pemeriksaan BMD didapatkan nilai T-score -4,2 (osteoporosis) dengan kadar kalsium normal dan peningkatan HPT. Mather pada tahun 1953 adalah yang pertama sekali melaporkan pasien dengan HPT dan kadar kalsium yang normal, mengalami gejala skeletal dan osteitis fibrosa cystika (Tucci, 2017).

Hiperparatiroidisme Primer (HPT) memiliki efek yang beragam pada tulang kerangka tergantung pada keparahan penyakit dan waktu. Efek langsung yang terjadi saat administrasi HPT di jaringan tulang adalah peningkatan resorpsi tulang, yang terjadi pada awalnya melalui peningkatan aktivitas metabolik, dan selanjutnya peningkatan dalam jumlah osteoklas. Sebagai akibatnya, bone turnover juga meningkat. Beberapa penelitian telah mengindikasikan bahwa HPT secara tidak langsung mempromosikan aktivitas osteoklastik melalui osteoblast yang dilengkapi dengan reseptor spesifik HPT. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa HPT dapat mengaktifkan resorpsi tulang melalui kerja langsung pada osteoklas (Mazzuoli, D'Erasmus and Pisani, 1998).

PHPT adalah keadaan di mana terjadi bone turn over yang meningkat dan oleh karenanya akan meningkatkan risiko fraktur dengan mengurangi stabilitas mikro-arsitektur dan kualitas tulang. Kehilangan tulang kortikal terjadi terutama di 1/3 distal radius, bukti terbaru menunjukkan adanya kehilangan tulang trabekular, di mana sebelumnya tidak didapati, dan perubahan kualitatif di tulang belakang dan pinggul juga meningkatkan risiko patah tulang pada area tersebut. Karena osteoporosis sering terjadi pada pasien dengan usia yang lebih tua, maka koinsidensi bisa terjadi oleh karena itu seharusnya evaluasi risiko kehilangan tulang lengkap harus dilakukan pada setiap pasien HPT yang berusia > 50 tahun dan pada pasien muda yang memiliki risiko penurunan kualitas tulang (Madison, 2017).

Evaluasi medis lengkap untuk menilai kesehatan tulang sebagai bagian dari pemeriksaan yang direkomendasikan untuk HPTP adalah (Madison, 2017):

1. Riwayat medis lengkap mencari penyebab kehilangan tulang yang lain
2. Analisis faktor risiko tambahan termasuk riwayat keluarga dengan osteoporosis, hiperkalsemia, HPTP, nefrolitiasis, atau gangguan tulang metabolik lainnya
3. Pemeriksaan biokimia termasuk total serum kalsium dan kalsium terionisasi, albumin, fosfor, magnesium, HPT, 25(OH)D3, alkaline phosphatase, kreatinin, kalsium urin, dan kreatinin dengan perhitungan Ca/Cr.
4. BMD pada 3 tempat (tulang belakang, pinggul, dan 1/3 distal radius) oleh DXA.
5. Penilaian fraktur vertebral dengan foto rontgen

Terdapat 3 pilar terapi pada kasus hiperparatiroid primer, yaitu (Madison, 2017):

1. Terapi nonfarmakologis, dengan restriksi kalsium (sekitar 1000 mg/hari) dan vitamin D pada menu diet dan meningkatkan asupan cairan yang cukup
2. Medikamentosa diberikan terutama pada pasien yang tidak memenuhi kriteria indikasi bedah, terdiri atas:
 - a. Calcitonin
 - b. Biphosphonat, dapat diberikan alendronate 10 mg/hari per oral
 - c. Kalsimetrik, misalnya dengan cinacelat dengan dosis awal 30 mg/12 jam per oral dan dapat ditingkatkan tiap 2-4 minggu hingga 90 mg/6-8 jam bila diperlukan untuk normalisasi kalsium serum
 - d. Terapi pengganti hormon estrogen atau raloxifene, dapat diberikan 60 mg/hari per oral
3. Paratiroidektomi.

Indikasi bedah antara lain: pasien berusia di bawah 50 tahun, memiliki kalsium serum > 3.00 mmol/L (beberapa pedoman

menyebutkan > 1 mg/dL di atas batas normal), pasien yang tidak memungkinkan atau menginginkan follow up dengan terapi medikamentosa, hiperkalsiuria (> 400 mg ekskresi per hari), penurunan bone mineral density pada tulang manapun dengan T score kurang dari $- 2,5$ dan penurunan klirens kreatinin hingga 70%. Kontraindikasi paratiroidektomi adalah familial hypocalciurich percalcaemia.

Bab 13

Pendekatan Laboratorium dan Pencitraan pada Endokrinologi

13.1 Pendahuluan

Di era kedokteran modern, integrasi pendekatan laboratorium dan pencitraan dalam endokrinologi sangat penting dalam mengidentifikasi dan mengelola gangguan hormonal yang kompleks. Teknologi diagnostik yang berkembang memungkinkan klinisi mencapai keakuratan yang lebih tinggi dalam diagnosis, serta memungkinkan pengelolaan yang lebih personal terhadap berbagai kondisi endokrin (Ehrenkranz, 2017).

Diagnosis yang akurat adalah kunci untuk mengelola penyakit endokrin yang meliputi diabetes, disfungsi tiroid, dan gangguan adrenal. Tes laboratorium menyediakan data biokimia yang dapat menunjukkan ketidakseimbangan hormonal spesifik, sedangkan pencitraan membantu menggambarkan kondisi anatomis yang berkontribusi atau menjadi hasil dari gangguan ini (Trimarchi, 2015).

Teknologi modern seperti *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), spektrometri massa, ultrasonografi (USG), *Computed Tomography* (CT), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), dan *Positron Emission Tomography* (PET) scan memungkinkan klinisi mengevaluasi dan mengelola kondisi

endokrin lebih cepat dan lebih akurat (Ben-Shlomo and Fleseriu, 2017). Integrasi antara hasil laboratorium dan pencitraan meningkatkan keakuratan diagnostik, memberikan informasi untuk pengelolaan komprehensif. Misalnya, dalam kasus hipertiroidisme, tes laboratorium untuk kadar hormon tiroid dapat dikombinasikan dengan USG untuk menilai nodul atau pembesaran tiroid (D'Aurizio and Cantù, 2018; Sipos, n.d.). Dalam pengelolaan diabetes tipe 2, tes laboratorium untuk glukosa darah dan HbA1c dapat dilengkapi dengan pemantauan komplikasi seperti nefropati diabetik melalui ultrasound atau MRI ginjal (Wass et al., 2022).

Perkembangan teknologi diagnostik juga membuka jalan untuk terapi yang lebih personal. Inovasi terbaru dalam genetika dan biologi molekuler memberikan wawasan yang lebih luas tentang predisposisi genetik dan mekanisme penyakit, memungkinkan terapi yang lebih efektif (Newey, 2019).

13.2 Prinsip Dasar Tes Hormonal dan Pencitraan

Dalam endokrinologi, tes hormonal dan teknologi pencitraan adalah dua pilar diagnostik yang memberikan wawasan mendalam tentang fungsi hormon dan struktur anatomis terkait. Prinsip dasar dari kedua metode ini adalah akurasi, spesifisitas, dan kemampuan untuk memberikan informasi yang relevan secara klinis. Tes Hormonal mengukur kadar hormon dengan menggunakan teknologi immunoasai dan spektrometri massa, yang masing-masing memiliki keunggulan dalam sensitivitas dan detail molekular. Teknologi Pencitraan, termasuk USG, CT scan, MRI, dan PET scan, menyediakan visualisasi yang jelas dari struktur organ dan aktivitas metabolik, sangat penting untuk diagnosis yang tepat dan intervensi yang efektif.

Dengan memahami prinsip kerja, keunggulan dan keterbatasan masing-masing metode ini, klinisi dapat memilih teknik yang paling tepat untuk digunakan dalam skenario klinis tertentu, memastikan diagnosis yang akurat dan pengelolaan yang efektif untuk pasien dengan gangguan endokrin.

13.2.1 Imunoasai

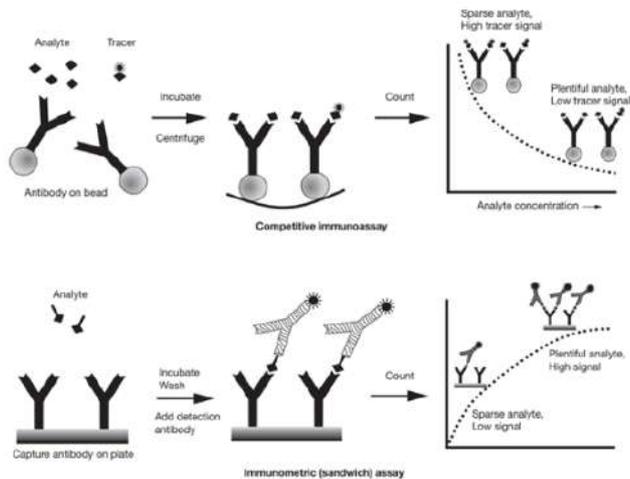
Imunoasai bekerja berdasarkan prinsip antigen-antibodi. Antibodi yang spesifik untuk hormon target digunakan untuk mendeteksi dan mengukur konsentrasi hormon tersebut dalam sampel. Kompleks antigen-antibodi dapat dibentuk melalui dua metode:

1. Competitive

Dalam metode ini, hormon target dalam sampel bersaing dengan antigen berlabel (tracer) untuk mengikat antibodi spesifik. Kompleks antigen-antibodi yang terbentuk mencerminkan seberapa banyak hormon target atau antigen berlabel yang terikat, memberikan indikasi konsentrasi hormon dalam sampel.

2. Immunometric (Sandwich)

Metode ini melibatkan penggunaan dua antibodi spesifik: satu untuk menangkap hormon target, dan satu lagi untuk mendeteksi dan mengukur hormon. Kompleks antigen-antibodi yang terbentuk menciptakan struktur sandwich, yang kemudian dideteksi (Nakamoto, 2021).



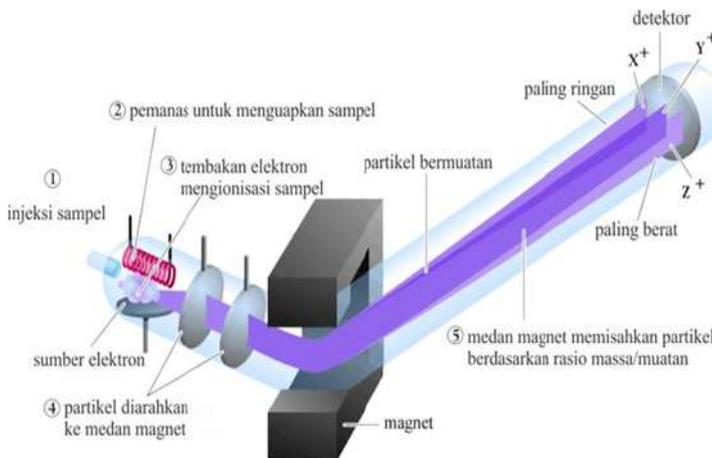
Gambar 13.1: Perbandingan competitive dengan immunometric assay

Kompleks antigen-antibodi yang terbentuk kemudian dapat dideteksi melalui berbagai teknik

1. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA): Menggunakan enzim terkonjugasi sebagai penanda untuk menghasilkan sinyal warna yang dapat diukur spektrofotometer.
2. Radioimmunoassay (RIA): Menggunakan isotop radioaktif untuk mendeteksi dan mengukur kompleks antigen-antibodi.
3. Chemiluminescent Immunoassay (CLIA): Menggunakan zat yang memancarkan cahaya sebagai hasil dari reaksi kimia, memungkinkan deteksi yang sangat sensitif dan cepat (Clarke et al., 2020).

13.2.2 Spektrometri Massa

Spektrometri massa adalah teknologi yang mengidentifikasi dan mengukur molekul berdasarkan massa dan muatan. Berikut adalah bagaimana spektrometri massa ini bekerja, sesuai dengan ilustrasi:



Gambar 13.2: Cara kerja spektrometri massa (Carey et al., 2020)

1. Injeksi Sampel
Sampel hormon dimasukkan ke dalam alat melalui injeksi.
2. Penguapan Sampel
Pemanas digunakan untuk menguapkan sampel, mengubahnya menjadi uap gas.

3. Ionisasi

Tembakan elektron diarahkan ke uap sampel, mengionisasi molekul, menghasilkan ion-ion bermuatan.

4. Medan Magnet

Ion-ion bermuatan ini kemudian diarahkan ke medan magnet atau listrik, yang memisahkan mereka berdasarkan rasio massa terhadap muatan mereka (m/z). Ion dengan rasio m/z yang lebih besar dibelokkan dengan sudut yang lebih kecil, sementara ion dengan rasio m/z yang lebih kecil dibelokkan lebih tajam.

5. Deteksi

Detektor mengukur partikel-partikel ini, memberikan informasi tentang berat molekul dan struktur kimia hormon, dengan ion yang lebih ringan atau lebih berat diarahkan ke berbagai posisi (Carey et al., 2020).

Metode ini sering digunakan dalam kombinasi dengan Tandem Mass Spectrometry (MS/MS), yang bekerja sebagai berikut:

1. Fragmentasi Ion

Setelah pemisahan awal, ion bermuatan difragmentasi menjadi fragmen-fragmen ion yang lebih kecil, memberikan spektrum massa kedua yang lebih rinci.

2. Analisis Fragmen

Fragmen-fragmen ini dianalisis berdasarkan rasio m/z mereka, memberikan wawasan lebih dalam tentang struktur kimia dan komposisi molekul.

Spektrometri massa, termasuk MS/MS, sangat berguna dalam mengukur hormon dengan struktur kimia kompleks, seperti kortisol atau metabolit vitamin D. Teknologi ini memungkinkan pengukuran yang lebih akurat dan spesifik, membantu dalam diagnosis dan pengelolaan berbagai gangguan endokrin (Thomas, 2019).

13.2.3 Kromatografi

Kromatografi adalah teknik yang memungkinkan pemisahan, identifikasi, dan kuantifikasi senyawa kimia dalam campuran. Dalam endokrinologi, teknik ini digunakan untuk menganalisis berbagai hormon dan metabolit. Berikut adalah prinsip kerja kromatografi:

1. Fase Stasioner

Campuran kimia (misalnya, sampel hormon) dialirkan melalui kolom kromatografi yang berisi bahan stasioner. Senyawa yang berbeda dalam campuran akan berinteraksi dengan bahan stasioner secara berbeda, menyebabkan pemisahan mereka saat mereka bergerak melalui kolom.

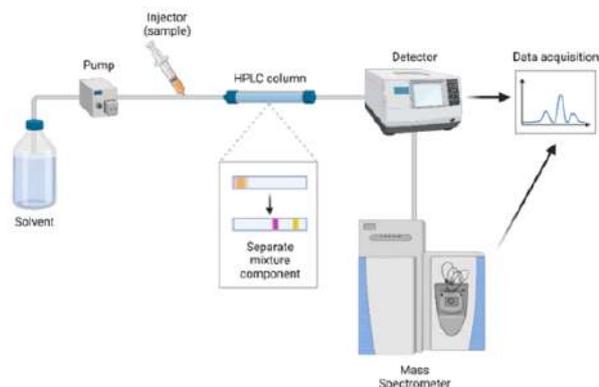
2. Fase Gerak

Fase gerak (biasanya cairan atau gas) membawa sampel melalui kolom kromatografi. Senyawa yang berbeda memiliki laju gerakan yang berbeda, yang semakin memisahkan mereka saat mereka melalui kolom.

3. Deteksi

Senyawa yang dipisahkan kemudian melewati detektor yang mengidentifikasi dan mengukur mereka berdasarkan karakteristik spektral atau lainnya, memberikan informasi kuantitatif dan kualitatif.

High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) adalah teknik penting dalam endokrinologi, yang memungkinkan pemisahan, identifikasi, dan kuantifikasi hormon dengan kecepatan tinggi. Metode ini sangat bermanfaat dalam analisis hormon yang kompleks atau ketika diperlukan pemisahan dari campuran yang kompleks. HPLC sering digunakan bersamaan dengan detektor seperti UV, vis, atau MS untuk meningkatkan kemampuan deteksinya. Cara kerja HPLC dapat digambarkan dalam gambar berikut:



Gambar 13.3: Cara kerja HPLC yang dikombinasikan dengan Spektrometri Massa (Jakes, 2022)

1. Injeksi: Sampel hormon dimasukkan ke dalam alat melalui injeksi.
2. Pompa: Pompa menggerakkan fase gerak (cairan pelarut) melalui kolom HPLC, membawa sampel melalui kolom kromatografi yang berisi bahan stasioner.
3. Pemisahan: Dalam kolom HPLC, senyawa dalam sampel dipisahkan berdasarkan interaksi mereka dengan fase stasioner dan fase gerak. Senyawa yang berbeda memiliki laju gerakan yang berbeda, menyebabkan pemisahan mereka saat mereka bergerak melalui kolom.
4. Deteksi: Senyawa yang dipisahkan melewati detektor, yang mengidentifikasi dan mengukur mereka berdasarkan karakteristik spektral atau lainnya.
5. Kuantifikasi: Detektor memberikan informasi kuantitatif tentang konsentrasi senyawa dalam sampel, memberikan analisis yang lebih akurat.

HPLC digunakan untuk memisahkan dan menganalisis hormon dengan struktur kimia yang kompleks, seperti kortisol, atau campuran hormon seperti dalam tes panel. Teknologi ini juga digunakan untuk mengidentifikasi dan mengukur metabolit hormon, memberikan wawasan tentang aktivitas biokimia dalam tubuh (Hage, 2019).

13.2.4 Pengukuran Hormon Bebas

Beberapa hormon, seperti hormon tiroid dan steroid, terdapat dalam dua bentuk: terikat dan bebas. Pengukuran hormon bebas memungkinkan penilaian langsung terhadap aktivitas biologis hormon.

Berikut adalah beberapa metode utama yang digunakan:

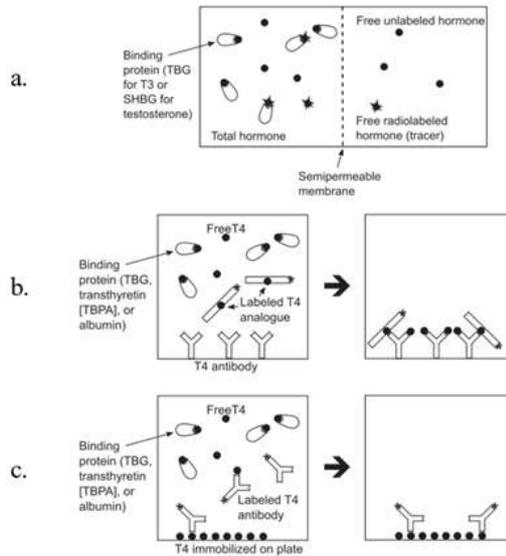
1. Dialisis Ekuilibrium

Metode ini melibatkan pemisahan sampel melalui membran semipermeabel, memungkinkan molekul kecil (hormon bebas) untuk melewati, sementara molekul besar (hormon terikat) tetap terikat. Ini memberikan penilaian langsung terhadap aktivitas hormon bebas, seperti hormon tiroid bebas (FT4, FT3) atau hormon steroid (misalnya, testosteron).

2. Metode ini mengukur konsentrasi hormon bebas dengan pendekatan imunologis

Menggunakan analog hormon berlabel yang bersaing dengan hormon target untuk mengikat antibodi spesifik. Konsentrasi hormon bebas dihitung berdasarkan jumlah analog berlabel yang terikat. Alternatif lain menggunakan antibodi spesifik pada pelat mikro untuk menangkap hormon bebas dalam sampel, lalu antibodi berlabel mendeteksi dan mengukur hormon bebas yang terikat.

Pengukuran hormon bebas sangat penting untuk diagnosis dan pengelolaan berbagai gangguan endokrin, seperti pengukuran hormon tiroid bebas (FT4 dan FT3) membantu dalam diagnosis dan pemantauan kondisi seperti hipotiroidisme dan hipertiroidisme serta pengukuran kortisol bebas membantu dalam mendiagnosis dan mengelola kondisi seperti sindrom Cushing atau insufisiensi adrenal (Nakamoto, 2021).



Gambar 13.4: Pengukuran Hormon Bebas dengan a. Metode Dialisis, b. Metode Non dialisis analog hormon berlabel, c. Metode Non dialisis antibody berlabel

13.2.5 Ultrasonografi (USG)

USG menggunakan gelombang suara berfrekuensi tinggi yang dipancarkan ke dalam tubuh. Gelombang ini dipantulkan kembali oleh jaringan dan organ, dan pantulan tersebut diubah menjadi gambar oleh transduser. Gambar ini menunjukkan struktur organ dan dapat mengungkapkan adanya kelainan seperti nodul atau tumor. USG sering digunakan untuk memeriksa kelenjar tiroid dan adrenal, memberikan gambaran tentang ukuran, bentuk, dan konsistensi nodul yang mungkin ada (Buchfelder and Guaraldi, 2016; Sipos, n.d.; Torigian et al., 2007).

13.2.6 Computed Tomography (CT) scan

CT scan menggunakan serangkaian sinar-X yang diambil dari berbagai sudut untuk membuat gambaran cross-sectional dari tubuh. Komputer kemudian menggabungkan semua gambar ini untuk menghasilkan gambar yang sangat detail dari organ dan struktur dalam tubuh. CT scan sangat berguna untuk mengevaluasi struktur internal kelenjar adrenal dan hipofisis, serta untuk

mendeteksi dan menilai tumor atau kelainan struktural lainnya (Buchfelder and Guaraldi, 2016; Torigian et al., 2007).

13.2.7 Magnetic Resonance Imaging (MRI)

MRI menggunakan medan magnet kuat dan gelombang radio untuk menghasilkan gambaran detail dari jaringan lunak dalam tubuh. Medan magnet menyebabkan atom hidrogen dalam tubuh untuk menyelaraskan diri dengan medan tersebut. Gelombang radio kemudian digunakan untuk mengganggu keselarasan ini, dan ketika atom hidrogen kembali ke posisi semula, mereka mengirimkan sinyal yang diubah menjadi gambar oleh komputer. MRI sangat berguna untuk memvisualisasikan kelenjar hipofisis dan untuk menilai perubahan jaringan lunak pada organ endokrin (Buchfelder and Guaraldi, 2016; Torigian et al., 2007).

13.2.8 Positron Emission Tomography (PET) scan

PET scan menggabungkan teknik pencitraan tomografi dengan penggunaan tracers radioaktif. Tracers ini diambil oleh jaringan aktif secara metabolik, seperti jaringan kanker. Alat pemindaian kemudian mendeteksi radiasi yang dipancarkan oleh tracers untuk menghasilkan gambar yang menunjukkan aktivitas metabolik dalam tubuh. PET scan digunakan untuk mendeteksi dan memantau penyebaran atau kekambuhan kanker tiroid dan paratiroid, dengan sensitivitas tinggi dalam mendeteksi aktivitas metabolik (Buchfelder and Guaraldi, 2016; Garberoglio and Testori, 2016).

Berikut adalah tabel perbandingan yang menyoroti penggunaan utama, keunggulan, dan keterbatasan dari masing-masing metode pemeriksaan hormon dan pencitraan dalam endokrinologi:

Tabel 13.1: Perbandingan Metode Pemeriksaan Laboratorium dan Pencitraan dalam Endokrinologi

Metode	Penggunaan Utama	Keunggulan	Kelemahan
Imunoasai	ELISA untuk tes fungsi tiroid (TSH, T3, T4); RIA untuk hormon steroid; CLIA untuk hormon peptida	Sensitivitas dan spesifisitas tinggi, mudah digunakan	Kemungkinan interferensi dari molekul lain, rentan terhadap hasil false positive dan false negative (Chandler et al., 2014; Clarke et al., 2020).

Spektrometri Massa	Digunakan untuk kuantifikasi presisi hormon kecil dan kompleks seperti kortisol dan metabolit vitamin D	Akurasi tinggi, analisis molekular detail	Biaya tinggi, peralatan kompleks, serta membutuhkan teknisi terlatih (Chandler et al., 2014; Thomas, 2019).
Kromatografi	Analisis hormon kompleks dan campuran	Pemisahan detail, dapat digunakan dengan detektor lain	Membutuhkan waktu dan keterampilan khusus, serta kalibrasi alat yang tepat (Chandler et al., 2014; Hage, 2019).
USG	Menilai kelenjar tiroid dan adrenal untuk nodul atau tumor	Non-invasif, tanpa radiasi, pencitraan waktu nyata	Bergantung operator, resolusi lebih rendah dibandingkan metode pencitraan lainnya (Buchfelder and Guaraldi, 2016; Torigian et al., 2007).
CT scan	Mengevaluasi tumor adrenal dan hipofisis; menilai kelainan struktural	Gambar resolusi tinggi, pemindaian cepat	Paparan radiasi tinggi, terutama pada pemindaian berulang (Buchfelder and Guaraldi, 2016; Torigian et al., 2007).
MRI	Pencitraan detil kelenjar hipofisis, penilaian perubahan jaringan lunak pada organ endokrin	Kontras jaringan lunak yang sangat baik, tanpa radiasi pengion	Waktu pemindaian lebih lama, biaya tinggi, serta tidak cocok bagi pasien dengan implan logam atau klaustrofobik (Buchfelder and Guaraldi, 2016; Torigian et al., 2007).
PET Scan	Diagnosa dan pemantauan penyebaran atau kekambuhan kanker tiroid dan paratiroid	Sensitivitas tinggi dalam mendeteksi aktivitas metabolik	Biaya tinggi, paparan radiasi, terbatas pada pusat-pusat medis tertentu (Buchfelder and Guaraldi, 2016)

13.3 Studi Kasus

Penerapan praktis dari kombinasi tes laboratorium dan pencitraan dalam pengelolaan gangguan endokrin dapat diilustrasikan melalui beberapa skenario. Berikut adalah beberapa kasus yang mencakup penyakit tiroid, disfungsi adrenal, dan gangguan metabolik tulang, dengan integrasi tes dan pencitraan untuk diagnosis dan pengelolaan yang tepat.

13.3.1 Penyakit Tiroid: Studi Kasus Hipertiroidisme

Seorang wanita berusia 34 tahun datang dengan gejala seperti penurunan berat badan yang cepat, tremor, dan kelelahan. Hasil tes laboratorium menggunakan imunoasai menunjukkan peningkatan kadar T3 dan T4 serta penurunan TSH, mengindikasikan hipertiroidisme. Pencitraan USG menunjukkan adanya beberapa nodul hiperaktif, mengonfirmasi penyakit Graves.

Pasien diberikan obat antitiroid seperti methimazole untuk mengurangi produksi hormon tiroid. Tes laboratorium berkala dilakukan untuk memantau perkembangan pasien. Pemeriksaan USG dijadwalkan setiap enam bulan untuk memantau perubahan pada nodul tiroid. Jika gejala terus berlanjut, pasien mungkin perlu menjalani pengobatan lebih lanjut, seperti radioiodine atau operasi tiroidektomi, untuk mengurangi aktivitas tiroid yang berlebihan (Wass et al., 2022).

13.3.2 Disfungsi Adrenal: Studi Kasus Sindrom Cushing

Pria berusia 45 tahun datang dengan gejala seperti peningkatan berat badan sentral, pembentukan lemak di area leher dan punggung, serta striae ungu pada perut. Tes hormonal menggunakan spektrometri massa menunjukkan produksi kortisol yang berlebih, dan tes penghambatan dexamethasone gagal menurunkan tingkat kortisol serum. Pencitraan MRI menunjukkan adanya adenoma pada kelenjar adrenal kiri. Pasien menjalani adrenalectomi kiri untuk mengangkat adenoma. Tes hormon diulang pasca-operasi, menunjukkan normalisasi kadar kortisol. Pasien terus dipantau untuk kemungkinan gejala residual atau komplikasi lainnya. Pengelolaan jangka panjang mungkin diperlukan untuk mengendalikan gejala dan komplikasi terkait sindrom Cushing (Wass et al., 2022).

13.3.3 Gangguan Metabolik Tulang: Studi Kasus Osteoporosis

Wanita berusia 60 tahun datang dengan riwayat patah tulang pergelangan tangan akibat jatuhnya ringan, serta pengurangan tinggi badan dan nyeri punggung. Tes hormon dan kalsium menggunakan HPLC menunjukkan tingkat kalsium serum normal, tetapi terdapat peningkatan aktivitas paratiroid. Densitometri tulang menunjukkan penurunan kepadatan mineral tulang yang signifikan, konsisten dengan osteoporosis. Pasien diberi bisphosphonate untuk meningkatkan kepadatan tulang dan suplemen kalsium serta vitamin D. Densitometri tulang diulang setiap tahun untuk memantau efektivitas pengobatan. Terapi berkelanjutan dan pemantauan rutin diperlukan untuk mencegah patah tulang lebih lanjut dan mengelola risiko komplikasi osteoporosis lainnya (Wass et al., 2022).

Studi kasus ini memperlihatkan bagaimana integrasi tes laboratorium dan pencitraan memainkan peran penting dalam menegakkan diagnosis yang akurat dan memandu pengelolaan yang efektif dalam endokrinologi, memperkuat prinsip bahwa pengobatan berbasis bukti adalah fondasi dari praktik medis modern.

13.4 Inovasi Terbaru dalam Endokrinologi dan Dampaknya pada Praktik Klinis

Perkembangan berkelanjutan dalam teknologi medis telah membawa transformasi signifikan dalam bidang endokrinologi. Inovasi seperti teknologi pencitraan hibrida PET/MRI, kemajuan dalam tes genetik, serta penerapan kecerdasan buatan dan big data, telah merevolusi diagnosis dan pengelolaan penyakit endokrin. Berikut adalah penjelasan lebih rinci tentang setiap inovasi, lengkap dengan manfaat, keterbatasan, dan dampak pada pasien.

13.4.1 Teknologi Pencitraan Terkini: Hibrida PET/MRI

Integrasi PET dan MRI dalam satu platform hibrida menghasilkan sistem pencitraan yang memberikan informasi fungsional dan anatomi secara bersamaan. PET/MRI ini tidak hanya menampilkan gambaran morfologi jaringan lunak dengan detail tinggi melalui MRI, tetapi juga menyoroti aktivitas metabolik jaringan tersebut menggunakan PET, yang sangat bermanfaat untuk mengelola berbagai kondisi endokrin, terutama dalam penilaian kanker tiroid dan tumor neuroendokrin. Misalnya, pada pasien dengan tumor neuroendokrin yang menunjukkan gejala tidak spesifik, PET/MRI berhasil mendeteksi metastasis kecil pada hati dan paru-paru, memungkinkan perencanaan terapi yang efektif dan individual. Keuntungan lainnya, PET/MRI dapat mendeteksi metastasis kecil yang mungkin tidak terdeteksi oleh MRI atau CT scan saja, membantu merencanakan pendekatan bedah atau radioterapi yang lebih tepat. Namun, biaya yang lebih tinggi dan ketersediaan terbatas menjadi hambatan dalam penerapan teknologi ini secara luas. Meskipun demikian, dampak pada pasien sangat positif, dengan pengobatan yang lebih tepat, risiko komplikasi berkurang, dan kualitas hidup yang meningkat (Buchfelder and Guaraldi, 2016).

13.4.2 Tes Panel Genetik

Dengan kemajuan dalam teknologi Next-Generation Sequencing (NGS), tes genetik telah menjadi lebih canggih dan dapat diakses. Panel genetik memungkinkan deteksi simultan dari banyak mutasi genetik yang mungkin membuat seseorang rentan terhadap gangguan endokrin. Penggunaan panel genetik dalam endokrinologi memfasilitasi diagnosis yang lebih cepat dan akurat dari penyakit genetik, serta identifikasi individu dengan risiko tinggi untuk penyakit tertentu sebelum gejala muncul.

Sebagai contoh, pengetahuan tentang mutasi genetik spesifik dalam kasus diabetes tipe 1 dapat membantu dalam pengembangan targeted therapy, yang dapat mengontrol penyakit lebih efektif atau bahkan mencegahnya. Panel genetik juga memungkinkan penggunaan terapi hormon yang disesuaikan, mempertimbangkan variasi metabolisme pasien, sehingga meningkatkan efikasi dan mengurangi efek samping. Namun, panel genetik masih memiliki keterbatasan dalam prediksi pasti risiko penyakit, dan tidak semua mutasi genetik memiliki implikasi klinis yang jelas. Meskipun begitu, pengetahuan tentang risiko genetik dapat membantu pasien mengambil tindakan preventif dan memilih pengobatan yang lebih sesuai (Newey, 2019).

13.4.3 Artificial Intelligence (AI) dan Big Data

AI dan big data telah membuka jalan baru dalam analisis data yang kompleks. Dalam endokrinologi, aplikasi AI dan analisis big data mencakup prediksi diabetes, identifikasi risiko osteoporosis, hingga personalisasi pengobatan untuk kanker tiroid. AI dapat mengolah jumlah data besar dari hasil tes laboratorium, riwayat medis pasien, dan pencitraan, mengidentifikasi pola yang tidak mudah diketahui oleh analisis manusia. Misalnya, algoritma AI digunakan untuk memprediksi kekambuhan kanker tiroid berdasarkan hasil tes laboratorium, pencitraan, dan riwayat medis, memungkinkan perencanaan pengobatan yang lebih efektif. AI juga dapat memprediksi kekambuhan penyakit, menilai risiko komplikasi, dan menyarankan protokol pengobatan berbasis bukti untuk pasien individu sehingga meningkatkan hasil klinis dan efisiensi operasional dalam pengaturan kesehatan, memberikan perawatan yang lebih personal dan efektif. Namun, ketersediaan data yang terstruktur dan berkualitas tinggi dapat mengurangi efektivitas algoritma AI. (Giorgini et al., 2024). Inovasi terbaru ini memperlihatkan bagaimana teknologi dan ilmu pengetahuan yang berkembang secara konsisten memainkan peran penting dalam meningkatkan kemampuan diagnostik dan pengelolaan dalam endokrinologi, mendukung prinsip pengobatan berbasis bukti sebagai fondasi praktik medis modern.

Pendekatan laboratorium dan pencitraan dalam endokrinologi telah terbukti sebagai komponen krusial dalam diagnostik dan manajemen gangguan hormon. Sepanjang bab ini, kita telah menjelajahi berbagai tes hormonal dan pencitraan yang berperan penting dalam praktek klinis, dari tes fungsi tiroid hingga evaluasi fungsi adrenal dan reproduksi. Melalui studi kasus yang dipresentasikan menunjukkan bagaimana hasil dari tes laboratorium ini diintegrasikan dengan pencitraan untuk membentuk diagnosis yang tepat dan strategi manajemen yang efektif. Ini menegaskan pentingnya pengujian yang tepat dan interpretasi yang cermat dalam mengelola gangguan endokrin.

Perkembangan teknologi baru, seperti NGS, hibrida PET/MRI dan pemanfaatan AI, menjanjikan peningkatan lebih lanjut dalam diagnostik dan terapi endokrin. Dengan terus menerapkan inovasi ini, pendekatan laboratorium dan pencitraan tidak hanya akan menjadi lebih efisien tetapi juga lebih dipersonalisasi, mengarah pada perawatan yang lebih terfokus dan berbasis bukti. Dalam menghadapi tantangan dan peluang ini, penting bagi para praktisi dan peneliti dalam endokrinologi untuk tetap terinformasi dan terlibat dengan kemajuan teknologi terbaru. Menerapkan wawasan dari

pendekatan laboratorium yang inovatif dan berbasis bukti ini akan terus meningkatkan kualitas perawatan pasien dan memajukan bidang endokrinologi.

Daftar Pustaka

- Abbas, Q., Arbab, S. and Humayun, K.N. (2018) 'Spectrum of complications of severe DKA in children in pediatric Intensive Care Unit'.
- Abdullatif, H.D. and Ashraf, A.P. (2006) 'Reversible subclinical hypothyroidism in the presence of adrenal insufficiency', *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 12(5), p. 572. Available at: <https://doi.org/10.4158/EP.12.5.572>.
- Abul K Abbas. Maitra. (2005). *The endocrine system: Pathologic basis of disease*. (7th ed.). Elsevier Saunders.
- Adebayo Adeyinka, N.P.K. (2024) *Hyperosmolar Hyperglycemic Syndrome*, reasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Akter, N. (2019) 'Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Physiopathology, Diagnosis and Treatment', *Delta Medical College Journal*.
- Alberti, K. G. M. M., Robert H. Eckel, Scott M. Grundy, Paul Z. Zimmet, James I. Cleeman, Karen A. Donato, Jean Charles Fruchart, W. Philip T. James, Catherine M. Loria, and Sidney C. Smith. (2009). 'Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; And International Association for the Study of Obesity'. *Circulation* 120(16).
- American Association of Clinical Endocrinologists. (2020). Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1530891X20428277>

- Anon. (2022). 'Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2022'. *Diabetes Care* 45.
- Arvind Kumar, Ruby Gangwar, Abrar Ahmad Zargar, R.K. and A.S. (2024) 'Prevalence of Diabetes in India: A Review of IDF Diabetes Atlas 10th Edition', *Current Diabetes Reviews*.
- Azziz, R. et al. (2006) 'Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline', *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(11), pp. 4237–4245. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0178>.
- Bartoszynski, T. and Shelah, S. (2018) A note on small sets of reals, *Comptes Rendus Mathematique*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.crma.2018.11.003>.
- Battista, C. et al. (2017) 'Vitamin D status in primary hyperparathyroidism: effect of genetic background', *Endocrine*, 55. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0974-x>.
- Belin, R.M. et al. (2004) 'Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)', *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(12), pp. 6077–6086. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0431>.
- Ben-Shlomo, A., Fleseriu, M., (2017). Latest Innovations in Biochemical and Imaging Diagnostics in Endocrinology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 46, xiii–xv. <https://doi.org/10.1016/J.ECL.2017.06.002>
- Better Healt Channel (2013) Parathyroid glands - Better Health Channel. Available at: <https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/conditionsandtreatments/parathyroid-glands> (Accessed: 1 May 2024).
- Bilezikian, J.P. and Silverberg, S.J. (2010) 'Normocalcemic primary hyperparathyroidism', *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia*, 54(2), pp. 106–109. Available at: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302010000200004>.

- Black dan Hawks. (2014). *Keperawatan Medikal Bedah*. Buku 2. Edisi 8. Singapore: Elsevier
- Black, J. M. and Hawks, J. (2014) *Keperawatan Medikal Bedah Manajemen Klinis Untuk Hasil yang Diharapkan*. 8th edn. Singapore: Elsevier Ltd.
- Boscaro, Marco, and Giorgio Arnaldi. (2009). 'Approach to the Patient with Possible Cushing's Syndrome'. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94(9). doi: 10.1210/jc.2009-0612.
- Bove-Fenderson, E. and Mannstadt, M. (2018) 'Hypocalcemic disorders', *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 32(5), pp. 639–656. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.006>.
- Bril, V. et al. (2018) 'Neuropathy', *Canadian Journal of Diabetes*.
- Brunner & Suddarth. (2014). *Keperawatan Medikal Bedah*. Edisi 12. EGC: Jakarta
- Buchfelder, M., Guaraldi, F. (Eds.), (2016). *Imaging in Endocrine Disorders*. S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-02738-9>
- Buttolph, A., & Sapra, A. (2023) *Gangrene*.
- Campbell, M. and Jialal, I. (2022) 'Physiology, Endocrine Hormones', in *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538498/> (Accessed: 8 October 2023).
- Canaris, G.J. et al. (2000) 'The Colorado thyroid disease prevalence study', *Archives of Internal Medicine*, 160(4), pp. 526–534. Available at: <https://doi.org/10.1001/archinte.160.4.526>.
- Carey, F.A., Giuliano, R.M., Allison, N.T., Tuttle, S.L.B., (2020). *Organic Chemistry*. McGraw-Hill Education, New York.
- Carlé, A. et al. (2014) 'Hypothyroid symptoms and the likelihood of overt thyroid failure: a population-based case-control study', *European Journal of Endocrinology*, 171(5), pp. 593–602. Available at: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0481>.
- Carton, J., Daly, R. and Ramani, P. (2007) *Clinical Pathology*. Oxford University Press.

- Carvalho, L.M.L. et al. (2018) 'Polycystic Ovary Syndrome as a systemic disease with multiple molecular pathways: a narrative review', *Endocrine Regulations*, 52(4), pp. 208–221. Available at: <https://doi.org/10.2478/enr-2018-0026>.
- Chaker, L. et al. (2017) 'Hypothyroidism', *The Lancet*, 390(10101), pp. 1550–1562. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1).
- Chaker, L. et al. (2022) 'Hypothyroidism', *Nature Reviews Disease Primers*, 8(1), pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>.
- Chandler, D.W., Chia, D.J., Nakamoto, J., Chun, K.Y., Pepkowitz, S.H., Rapaport, R., (2014). CHAPTER 4 - Laboratory methods in pediatric endocrinology, in: Sperling, M.A. (Ed.), *Pediatric Endocrinology (Fourth Edition)*. W.B. Saunders, pp. 90-106.e1. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4858-7.00013-5>
- Chang, M.C. and Yang, S. (2023) 'Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review', *Annals of Palliative Medicine*.
- Chen, G. et al. (2015) 'Is Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism Harmful or Harmless?', *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(6), pp. 2420–2424. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4432>.
- Chung, P.C. and Chan, T.C. (2022) 'Environmental and personal factors for osteoporosis or osteopenia from a large health check-up database: a retrospective cohort study in Taiwan', *BMC Public Health*, 22(1), pp. 1–14. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13938-8>.
- Clarke, W., Sokoll, L.J., Rai, A.J., (2020). Chapter 12 - Immunoassays, in: Clarke, W., Marzinke, M.A. (Eds.), *Contemporary Practice in Clinical Chemistry (Fourth Edition)*. Academic Press, pp. 201–214. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815499-1.00012-0>
- Clemens, P.C. and Neumann, R.S. (1989) 'The Wolff-Chaikoff effect: hypothyroidism due to iodine application', *Archives of Dermatology*, 125(5), p. 705.
- Compston, J.E., McClung, M.R. and Leslie, W.D. (2019) 'Osteoporosis', *The Lancet*, 393(10169), pp. 364–376. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3).

- Cormick, G. and Belizán, J.M. (2019) 'Calcium intake and health', *Nutrients*, 11(7), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu11071606>.
- Cusano, N.E., Silverberg, S.J. and Bilezikian, J.P. (2013) 'Normocalcemic primary hyperparathyroidism', *Journal of Clinical Densitometry: The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 16(1), pp. 33–39. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.12.001>.
- D'Aurizio, F., Cantù, M., (2018). Clinical endocrinology and hormones quantitation: The increasing role of mass spectrometry. *Minerva Endocrinol* 43, 261–284. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.17.02764-X>
- Davis HA, Spanakis EK, Cryer PE, et al. (2021) Hypoglycemia During Therapy of Diabetes, *Endotext* [Internet].
- Demir, A.D. (2020) 'A review of parathyroid mass and patients with nonspecific complaints', *The Journal of International Medical Research*, 48(1), p. 300060519827169. Available at: <https://doi.org/10.1177/0300060519827169>.
- Devin, J.K. et al. (2020) 'Sitagliptin Decreases Visceral Fat and Blood Glucose in Women With Polycystic Ovarian Syndrome', *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(1), pp. 136–151. Available at: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz028>.
- Digiulio dan Jackson. (2014). *Keperawatan Medikal Bedah*. Rapha Publishing: Yogyakarta
- Ding, D.-C. et al. (2018) 'Association between polycystic ovarian syndrome and endometrial, ovarian, and breast cancer: A population-based cohort study in Taiwan', *Medicine*, 97(39), p. e12608. Available at: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012608>.
- Ehrenkranz, J., (2017). Point-of-Care Endocrine Diagnostics. *Endocrinol Metab Clin North Am* 46, 615–630. <https://doi.org/10.1016/J.ECL.2017.04.010>
- el Demellawy, D. et al. (2018) 'Brief Review on Metabolic Bone Disease', *Academic Forensic Pathology*, 8(3), pp. 611–640. Available at: <https://doi.org/10.1177/1925362118797737>.

- Elfenbein, D.M. et al. (2016) 'Prospective Intervention of a Novel Levothyroxine Dosing Protocol Based on Body Mass Index after Thyroidectomy', *Journal of the American College of Surgeons*, 222(1), pp. 83–88. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.10.005>.
- Elsa Yuniarti. (2023). *Buku ajar Endokrinologi*. CV Muharika rumah ilmiah.
- Ettleson, M.D. and Bianco, A.C. (2020) 'Individualized Therapy for Hypothyroidism: Is T4 Enough for Everyone?', *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(9), pp. e3090–e3104. Available at: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa430>.
- Farquhar, C., Brown, J. and Marjoribanks, J. (2012) 'Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome', *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), p. CD001122. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001122.pub4>.
- Fayfman, M., Pasquel, F.J. and Umpierrez, G.E. (2019) 'Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state'.
- Garber, J.R. et al. (2012) 'Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association', *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 22(12), pp. 1200–1235. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0205>.
- Garber, Jeffrey R., Rhoda H. Cobin, Hossein Gharib, James V. Hennessey, Irwin Klein, Jeffrey I. Mechanick, Rachel Pessah-Pollack, Peter A. Singer, and Kenneth A. Woeber. (2012). 'Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association'. *Endocrine Practice* 18(6).
- Garberoglio, S., Testori, O., (2016). Role of Nuclear Medicine in the Diagnosis of Benign Thyroid Diseases, in: Buchfelder, M., Guaraldi, F. (Eds.), *Imaging in Endocrine Disorders*. S. Karger AG, pp. 24–36. <https://doi.org/10.1159/000442275>
- Garmendia Madariaga, A. et al. (2014) 'The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis', *The Journal of Clinical*

- Endocrinology and Metabolism, 99(3), pp. 923–931. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409>.
- Giorgini, F., Di Dalmazi, G., Diciotti, S., (2024). Artificial intelligence in endocrinology: a comprehensive review. *J Endocrinol Invest* 47, 1067–1082. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02235-9>
- Glintborg, D. et al. (2014) ‘Body composition is improved during 12 months’ treatment with metformin alone or combined with oral contraceptives compared with treatment with oral contraceptives in polycystic ovary syndrome’, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(7), pp. 2584–2591. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1135>.
- Glintborg, D. et al. (2017) ‘Effect of oral contraceptives and/or metformin on GLP-1 secretion and reactive hypoglycaemia in polycystic ovary syndrome’, *Endocrine Connections*, 6(4), pp. 267–277. Available at: <https://doi.org/10.1530/EC-17-0034>.
- Goyal, A. and Ganie, M.A. (2018) ‘Idiopathic Hyperprolactinemia Presenting as Polycystic Ovary Syndrome in Identical Twin Sisters: A Case Report and Literature Review’, *Cureus*, 10(7), p. e3004. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.3004>.
- Guyton (2012) *Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit*. Revisi. Jakarta: EGC.
- Hage, D.S., (2019). Chapter 8 - Chromatography and electrophoresis, in: Clarke, W., Marzinke, M.A. (Eds.), *Contemporary Practice in Clinical Chemistry (Fourth Edition)*. Academic Press, pp. 135–157. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815499-1.00008-9>
- Hall, J. E. (2002) *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Singapore: Elsevier.
- Hallajzadeh, J. et al. (2018) ‘Metabolic syndrome and its components among women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis’, *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 10(2), pp. 56–69. Available at: <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2018.10>.
- Hammi, C. and Yeung, B. (2024) ‘Neuropathy’, in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542220/> (Accessed: 20 April 2024).

- Han, Y., Li, Y. and He, B. (2019) 'GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis', *Reproductive Biomedicine Online*, 39(2), pp. 332–342. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.04.017>.
- Hannan, F.M., Fairney, A. and Johnston, D.G. (2004) 'Vitamin D deficiency masking primary hyperparathyroidism', *Annals of Clinical Biochemistry*, 41(Pt 5), pp. 405–407. Available at: <https://doi.org/10.1258/0004563041731619>.
- Harding M.M., (2023), *Lewis's Medical-Surgical Nursing ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF CLINICAL PROBLEMS*, Elsevier Inc.
- Henry, D. et al. (2020) 'Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.
- Hollowell, J.G. et al. (2002) 'Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)', *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(2), pp. 489–499. Available at: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>.
- Htet, T. et al. (2018) 'Informing Translation: The Accuracy of Information on Websites for Lifestyle Management of Polycystic Ovary Syndrome', *Seminars in Reproductive Medicine*, 36(1), pp. 80–85. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1667309>.
- Hurst Marlene. (2016). *Belajar Mudah Keperawatan Medikal Bedah. Volume 2*. EGC: Jakarta
- Hurst, M. (2016) *Keperawatan Medikal Bedah*. Jakarta: EGC.
- IDF. (2019). *IDF Diabetes Atlas 9th Edition 2019*.
- Ilahi, A., Muco, E. and Ilahi, T.B. (2024) 'Anatomy, Head and Neck, Parathyroid', in *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537203/> (Accessed: 1 May 2024).
- International Hypoglycaemia Study Group (2017) 'Glucose concentrations of less than 3.0 mmol / l (54 mg / dl) should be reported in clinical trials : a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes'.

- International Osteoporosis Foundation. (2024). Osteoporosis. Prevention | International Osteoporosis Foundation
- Jakes, C., (2022). Advanced Analytical Strategies for the Characterisation of Biotherapeutics. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.26918.40006>
- Javed, Z. et al. (2019) 'Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study', *Clinical Endocrinology*, 90(6), pp. 805–813. Available at: <https://doi.org/10.1111/cen.13968>.
- Jenna M. Lizzo1, Amandeep Goyal, V.G. (2024) Adult Diabetic Ketoacidosis.
- Jonklaas, J. et al. (2014) 'Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement', *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 24(12), pp. 1670–1751. Available at: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>.
- Kahn, Steven E., Mark E. Cooper, and Stefano Del Prato. (2014). 'Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes: Perspectives on the Past, Present, and Future'. *The Lancet* 383(9922).
- Kanis, J.A., Cooper, C., Rizzoli, R., & Reginster, J.Y. (2019). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International* (2019) 30:3–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
- Kasper, D.L. etc., (2015), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, The 16th Edition. McGraw-Hill Companies.
- Kementerian Kesehatan RI. (2023). Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana osteoporosis. <https://kemkes.go.id/id /pnpk-2023---tata-laksana-osteoporosis>
- Khoury, T. et al. (2020) 'Thyroid Dysfunction is Prevalent in Autoimmune Hepatitis: A Case Control Study', *The Israel Medical Association journal: IMAJ*, 22(2), pp. 100–103.
- Konstantinov, N.K. et al. (2015) 'Respiratory failure in diabetic ketoacidosis'.
- Lemone, Burke dan Bauldoff.(2012). *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah: Gangguan Visual & Auditori*. EGC: Jakarta

- LeMone, P., Burke, K. M. and Bauldoff, G. (2016) Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah Gangguan Integumen, Gangguan Endokrin, Gangguan Gastrointestinal. 5 Volume 2. Jakarta: EGC.
- Linda S. William & Paula D. Hopper. (2007) Understanding Medical Surgical. Medical Translation step by step: learning by drafting.. 46–92 p.
- Lofrese, J.J., Basit, H. and Lappin, S.L. (2023) ‘Physiology, Parathyroid’, in StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482510/> (Accessed: 1 May 2024).
- Madison, D. (2017) ‘Osteoporosis in Primary Hyperparathyroidism: Considerations for Diagnosis and Treatment’, in, pp. 343–358. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-319-26794-4_29.
- Madonna, R., Damiana., A. al. (2018) ‘Diabetic macroangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches with focus on high glucose-mediated vascular damage’, *Vascular Pharmacology*.
- Marciniak, A. et al. (2018) ‘[Polycystic ovary syndrome - current state of knowledge]’, *Polski Merkuriusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 44(264), pp. 296–301.
- Marlene Hurst, M., (2008), *HurstReviews Pathophysiology Reviews*, The McGraw-Hill Companies
- Martin (2011) Vitamin D and Diabetes | *Diabetes Spectrum* | American Diabetes Association. Available at: <https://diabetesjournals.org/spectrum/article/24/2/113/32324/Vitamin-D-and-Diabetes> (Accessed: 1 May 2024).
- Mathew Philip, Deepu Thoppil, T.M. (2024) Hypoglycemia (Nursing). StatPearls.
- Mathew, V. et al. (2011) ‘Myxedema Coma: A New Look into an Old Crisis’, *Journal of Thyroid Research*, 2011, p. e493462. Available at: <https://doi.org/10.4061/2011/493462>.
- Maya, E.T. et al. (2018) ‘Why we need epidemiologic studies of polycystic ovary syndrome in Africa’, *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 143(2), pp. 251–254. Available at: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12642>.

- Mazzuoli, G.F., D'Erasmo, E. and Pisani, D. (1998) 'Primary hyperparathyroidism and osteoporosis', *Aging (Milan, Italy)*, 10(3), pp. 225–231. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF03339656>.
- Merrill, S.J. and Minucci, S.B. (2018) 'Chapter Six - Thyroid Autoimmunity: An Interplay of Factors', in G. Litwack (ed.) *Vitamins and Hormones. Academic Press (Thyroid Hormone)*, pp. 129–145. Available at: <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2017.07.001>.
- Miller, K. (2022) Hypothyroidism (Underactive Thyroid), WebMD. Available at: <https://www.webmd.com/women/hypothyroidism-underactive-thyroid-symptoms-causes-treatments> (Accessed: 30 April 2024).
- Misso, M.L. et al. (2018) 'Large-Scale Evidence-Based Guideline Development Engaging the International PCOS Community', *Seminars in Reproductive Medicine*, 36(1), pp. 28–34. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1667312>.
- Monchik, J.M. and Gorgun, E. (2004) 'Normocalcemic hyperparathyroidism in patients with osteoporosis', *Surgery*, 136(6), pp. 1242–1246. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2004.06.052>.
- Morrison, S. et al. (2014) 'Exercise improves gait, reaction time and postural stability in older adults with type 2 diabetes and neuropathy', *Journal of Diabetes and its Complications*.
- Mottillo, Salvatore, Kristian B. Filion, Jacques Genest, Lawrence Joseph, Louise Pilote, Paul Poirier, Stphane Rinfret, Ernesto L. Schiffrin, and Mark J. Eisenberg. (2010). 'The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Journal of the American College of Cardiology* 56(14). doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.034.
- Murphy-Lavoie HM, Ramsey A, Nguyen M, et al. (2023) Diabetic Foot Infections.
- Murray, S.L. and Wolf, M. (2024) 'Calcium and Phosphate Disorders: Core Curriculum 2024', *American Journal of Kidney Diseases*, 83(2), pp. 241–256. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.04.017>.
- Nakamoto, J., (2021). 4 - Endocrinology Laboratory Testing, in: Sperling, M.A. (Ed.), *Sperling Pediatric Endocrinology (Fifth Edition)*. Elsevier,

- Philadelphia, pp. 86–105. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-62520-3.00004-X>
- Natesan, V. and Kim, S.J. (2022) ‘Metabolic Bone Diseases and New Drug Developments’, *Biomolecules and Therapeutics*, 30(4), pp. 309–319. Available at: <https://doi.org/10.4062/biomolther.2022.007>.
- Ndefo, U.A., Eaton, A. and Green, M.R. (2013) ‘Polycystic Ovary Syndrome’, *Pharmacy and Therapeutics*, 38(6), pp. 336–355.
- Newey, P.J., (2019). Clinical genetic testing in endocrinology: Current concepts and contemporary challenges. *Clin Endocrinol (Oxf)* 91, 587–607. <https://doi.org/10.1111/CEN.14053>
- Niafar, M. et al. (2016) ‘A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries’, *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 293(3), pp. 509–515. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3976-7>.
- Nieman, Lynnette K., Beverly M. K. Biller, James W. Findling, M. Hassan Murad, John Newell-Price, Martin O. Savage, and Antoine Tabarin. (2015). ‘Treatment of Cushing’s Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline’. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100(8).
- Ning Siti, M.S. (2021) ‘Faktor-faktor yang Berhubungan Dengan Kejadian Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN) Pada Pasien Diabetes Melitus (DM) Tipe 2’.
- Norman, R.J. and Teede, H.J. (2018) ‘A new evidence-based guideline for assessment and management of polycystic ovary syndrome’, *The Medical Journal of Australia*, 209(7), pp. 299–300. Available at: <https://doi.org/10.5694/mja18.00635>.
- Okosieme, O. et al. (2016) ‘Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee’, *Clinical Endocrinology*, 84(6), pp. 799–808. Available at: <https://doi.org/10.1111/cen.12824>.
- Okta, P.P. (2020) Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Sindrom Ovarium Polikistik di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2015-2019. diploma. Univeritas Andalas. Available at: <http://scholar.unand.ac.id/62386/> (Accessed: 1 May 2024).

- Oliver TI, M.M. (2023) Diabetic Foot Ulcer.
- Papadakis GZ, Millo C, S.C. (2008) 'Decision Making in Proliferative Diabetic Retinopathy Treatment', Nature.
- Pasquel, F.J. and Umpierrez, G.E. (2014) 'Hyperosmolar Hyperglycemic State : A Historic Review of the Clinical Presentation , Diagnosis , and Treatment'.
- Patil, N., Rehman, A. and Jialal, I. (2024) 'Hypothyroidism', in StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519536/> (Accessed: 30 April 2024).
- Pearce, Elizabeth N. (2012). 'Update in Lipid Alterations in Subclinical Hypothyroidism'. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97(2).
- Pivonello, Rosario, Monica De Leo, Alessia Cozzolino, and Annamaria Colao. (2015). 'The Treatment of Cushing's Disease'. *Endocrine Reviews* 36(4).
- Priestnall, S.L. et al. (2020) 'Pengaruh Pemberian Latihan Ekstimitas Bawah Terhadap Perubahan Nilai ABI pada Pasien DM DI wilayah kerja UPT PKM Bontomangape', *Endocrine*.
- Puttabyatappa, M. and Padmanabhan, V. (2018) 'Ovarian and Extra-Ovarian Mediators in the Development of Polycystic Ovary Syndrome', *Journal of Molecular Endocrinology*, 61(4), pp. R161–R184. Available at: <https://doi.org/10.1530/JME-18-0079>.
- Quiroga, B., Arroyo, D. and De Arriba, G. (2015) 'Present and future in the treatment of diabetic Kidney Disease', *Journal of Diabetes Research*.
- Rasquin, L.I., Anastasopoulou, C. and Mayrin, J.V. (2024) 'Polycystic Ovarian Disease', in StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459251/> (Accessed: 30 April 2024).
- Rawla, P. et al. (2017) 'Euglycemic diabetic ketoacidosis: a diagnostic and therapeutic dilemma'.
- Sagoo, M.K., Gnudi, L. (2020) *Diabetic Nephropathy: An Overview*. New York: Humana, New York.

- Saini, V. et al. (2012) 'Correlation of creatinine with TSH levels in overt hypothyroidism - a requirement for monitoring of renal function in hypothyroid patients?', *Clinical Biochemistry*, 45(3), pp. 212–214. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.10.012>.
- Saklayen, Mohammad G. (2018). 'The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome'. *Current Hypertension Reports* 20(2).
- Samsu, N. (2021) 'Review Article Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment'.
- Sartika, M. and Armi (2023) 'Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Prevalensi Diabetik Neuropati Perifer (DPN) Pada Pasien Dm Tipe II Di Indonesia', *Jurnal Ilmiah Keperawatan (Scientific Journal of Nursing)*.
- Schreur, V. et al. (2018) 'Risk factors for development and progression of diabetic retinopathy in Dutch patients with type 1 diabetes mellitus', *Acta Ophthalmologica*.
- Schwartz, I.E. et al. (2019) 'Parathyroid Computed Tomography Angiography: Early Experience with a Novel Imaging Technique in Primary Hyperparathyroidism', *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 161(2), pp. 251–256. Available at: <https://doi.org/10.1177/0194599819842106>.
- Shaffer KL. (1991) *Medical Surgical Nursing*. Ala Med.;61(5).
- Sherwood, L. (2016). *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem* (8th ed.). Kedokteran EGC.
- Shorakae, S. et al. (2018) 'Inter-related effects of insulin resistance, hyperandrogenism, sympathetic dysfunction and chronic inflammation in PCOS', *Clinical Endocrinology*, 89(5), pp. 628–633. Available at: <https://doi.org/10.1111/cen.13808>.
- Shukla V. Unnati, K.T. (2023) *Diabetic Retinopathy*.
- Silverberg, S.J. et al. (1999) 'The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism', *The American Journal of Medicine*, 107(6), pp. 561–567. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00294-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00294-6).

- Singh, S. et al. (2023) 'Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics', *Journal of Clinical Medicine*, 12, p. 1454. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm12041454>.
- Sipos, J.A., (n.d). Overview of the clinical utility of ultrasonography in thyroid disease - UpToDate, in: Mulder, J.E., Ross, D.R., Connor, R. (Eds.), UpToDate. Wolters Klower.
- Smeltzer & Bare. (2015). *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah. Volume 2. Edisi 8.* EGC: Jakarta
- Smeltzer, S.B. (2000) *Brunner & Suddarth's Textbook Of Medical-Surgical Nursing.* Lippincott. Available at: [//digilib.stikesdhh.ac.id%2Findex.php%3Fp%3Dshow_detail%26id%3D2993](http://digilib.stikesdhh.ac.id%2Findex.php%3Fp%3Dshow_detail%26id%3D2993) (Accessed: 1 May 2024).
- Sofwan, H, A. and Aryenti (2022) *Buku Ajar Anatomi Endokrin.* Jakarta: Unoiversitas YARSI.
- Sofwan. (2022). *Buku ajara anatomi Endokrin . Universitas Yarsi .*
- Spinedi, E. and Cardinali, D.P. (2018) 'The Polycystic Ovary Syndrome and the Metabolic Syndrome: A Possible Chronobiotic-Cytoprotective Adjuvant Therapy', *International Journal of Endocrinology*, 2018, p. 1349868. Available at: <https://doi.org/10.1155/2018/1349868>.
- Statements, A.D.A. (2009) 'Hyperglycemic Crises in Adult Patients'.
- Sun, J.K. et al. (2020) 'Rationale and Application of the Protocol S Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Algorithm for Proliferative Diabetic Retinopathy'.
- Tarwoto. (2012). *Keperawatan Medikal Bedah Gangguan Sistem Endokrin.* Tans Info Media: Jakarts
- Tay, C.T. et al. (2018) 'Pharmacological and surgical treatment of nonreproductive outcomes in polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews', *Clinical Endocrinology*, 89(5), pp. 535–553. Available at: <https://doi.org/10.1111/cen.13753>.
- Taylor, P.N. et al. (2018) 'Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism', *Nature Reviews. Endocrinology*, 14(5), pp. 301–316. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>.

- Taylor, S.I., Blau, J.E. and Rother, K.I. (2015) 'SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.
- Teede, H.J. et al. (2018) 'Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome', *Fertility and Sterility*, 110(3), pp. 364–379. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>.
- Teumer, A. et al. (2018) 'Genome-wide analyses identify a role for SLC17A4 and AADAT in thyroid hormone regulation', *Nature Communications*, 9(1), p. 4455. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06356-1>.
- Thomas, S.N., (2019). Chapter 10 - Mass spectrometry, in: Clarke, W., Marzinke, M.A. (Eds.), *Contemporary Practice in Clinical Chemistry (Fourth Edition)*. Academic Press, pp. 171–185. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815499-1.00010-7>
- Tim Pokja SDKI DPP PPNI. (2017). *Standar Diagnosis Keperawatan Indonesia*. Edisi 1. Jakarta: Dewan Pengurus Pusat PPNI
- Tim Pokja SIKI DPP PPNI. (2018). *Standar Intervensi Keperawatan Indonesia*. Edisi 1. Jakarta: Dewan Pengurus Pusat PPNI
- Tim Pokja SLKI DPP PPNI. (2019). *Standar Luaran Keperawatan Indonesia*. Edisi 1. Jakarta: Dewan Pengurus Pusat PPNI
- Tinawi, M. (2021) 'Disorders of Calcium Metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia', *Cureus*, 13(1), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.12420>.
- Tonon, C.R. et al. (2022) 'A Review of Current Clinical Concepts in the Pathophysiology, Etiology, Diagnosis, and Management of Hypercalcemia', *Medical Science Monitor*, 28, pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.12659/MSM.935821>.
- Torigian, D.A., Li, G., Alavi, A., (2007). The Role of CT, MR Imaging, and Ultrasonography in Endocrinology. *PET Clin* 2, 395–408. <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2008.05.002>
- Trimarchi, F., (2015). Clinical Endocrinology in the near future: A post-modern challenge. *J Endocrinol Invest* 38, 95–99. <https://doi.org/10.1007/S40618-014-0181-7/METRICS>

- Tucci, J.R. (2017) 'Normocalcemic primary hyperparathyroidism associated with progressive cortical bone loss - A case report', *Bone Reports*, 7, pp. 152–155. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2017.10.001>.
- Vanderpump, M.P.J. (2011) 'The epidemiology of thyroid disease', *British Medical Bulletin*, 99, pp. 39–51. Available at: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>.
- Vannucci, L. et al. (2018) 'Calcium Intake in bone health: A focus on calcium-rich mineral waters', *Nutrients*, 10(12), pp. 1–12. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu10121930>.
- Wang, Y. et al. (2022) 'Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema in Patients with Early- and Late-Onset Diabetes Mellitus', *Ophthalmic Research*.
- Waring, A.C. et al. (2012) 'Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study', *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(11), pp. 3944–3950. Available at: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2481>.
- Wass, J., Arlt, W., Semple, R. (Eds.), (2022). *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes 3e*. Oxford University PressOxford. <https://doi.org/10.1093/med/9780198870197.001.0001>
- Wijaya dan Putri. (2013). *Keperawatan Medikal Bedah 2*. Yogyakarta: Nuha Medika
- Win, M.M.T.M. (2020) 'Hand and foot exercises for diabetic peripheral neuropathy: A randomized controlled trial', *Nursing and Health Sciences*
- Yin, J. et al. (2024) 'A Narrative Review of Diabetic Macroangiopathy: From Molecular Mechanism to Therapeutic Approaches', *Diabetes Therapy*.
- Zeng, L. and Yang, K. (2018) 'Effectiveness of myoinositol for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis', *Endocrine*, 59(1), pp. 30–38. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1442-y>.
- Zheng, Yan, Sylvia H. Ley, and Frank B. Hu. (2018). 'Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications'. *Nature Reviews Endocrinology* 14(2).

Biodata Penulis



Ns. Donny Richard Mataputun, S.Kep., M. Kep.

Lahir di Wooi, Maluku Utara, 24 Desember 1992. Penulis menyelesaikan pendidikan dimulai dari S1 Keperawatan di Universitas Kristen Indonesia Maluku –Ambon tahun (2015), Program Profesi Ners Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Indonesia Maju Jakarta (2017), Program Pascasarjana Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Sint Carolus tahun (2020). Saat ini bekerja sebagai dosen tetap di Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Sumber Waras Jakarta. Mata kuliah yang

diampuh adalah Kebutuhan Dasar Manusia, Keperawatan Medikal Bedah, Keperawatan Gawat Darurat dan Promosi Kesehatan. Selain itu penulis juga aktif melakukan pengabdian masyarakat dan penelitian di bidang keperawatan dan Kesehatan serta giat menulis buku keperawatan.



Yulian Heiwer Matongka, S.Kep, Ns, M.Kep lahir pada tanggal 3 Juli 1987 di Kolonodale Kabupaten Morowali Utara Provinsi Sulawesi Tengah. Penulis memulai pendidikan DIII Keperawatan pada tahun 2006-2009 di Akademi Keperawatan Bala Keselamatan Palu

Pada tahun 2009-2011 penulis melanjutkan pendidikan sarjana di STIK Indonesia Jaya Palu.

Tahun 2014-2015 penulis melanjutkan pendidikan

Ners di STIK Stella Maris Makasar dan pada tahun 2018-2020 penulis melanjutkan pendidikan Magister Keperawatan di STIK Sint Carolus Jakarta peminatan KMB. Pengalaman bekerja : tahun 2012 sampai sekarang bekerja sebagai Dosen di STIKes Bala Keselamatan Palu. Penulis aktif mengikuti kegiatan organisasi profesi. Selama ini terlibat aktif sebagai dosen pembimbing mahasiswa, melakukan penelitian dan pengabdian kepada masyarakat.

E-mail: matongkayulian@gmail.com



Yanti Anggraini. Lahir di Jakarta, pada tanggal 06 September 1984, anak pertama dari dua bersaudara. Menyelesaikan pendidikan TK Tirta Sari tamat tahun 1990, SD Advent Anggrek tamat tahun 1996, SMP Advent Anggrek tamat tahun 1999, SMA Advent 1 Jakarta tamat tahun 2002, S1 Keperawatan Universitas Advent Indonesia, Bandung tamat tahun 2007, Program Profesi Ners Fakultas Keperawatan Universitas Advent Indonesia, Bandung tamat tahun

2009 dan S2 Keperawatan Medikal Bedah STIK Carolus tahun 2015. Pengalaman dibidang pelayanan keperawatan sebagai perawat pelaksana di RS Advent Bandung tahun 2007-2010. Sejak tahun 2016 hingga saat ini sebagai dosen tetap di Program studi DIII Keperawatan Fakultas Vokasi Universitas Kristen Indonesia. Aktif melaksanakan Tri Dharma Perguruan Tinggi serta memiliki karya ilmiah berupa hasil Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat, Book Chapter dan Buku Referensi. Penulis Pernah menerima hibah penelitian dari Kemenristek Dikti untuk dosen pemula. Selama ini terlibat aktif sebagai dosen pembimbing akademik serta sudah menjadi anggota PPNI (Persatuan Perawat Nasional Indonesia).

Email penulis: yanti.anggraini@uki.ac.id



Ns. Mila Sartika, S.Kep., M.Kep., Sp.Kep. MB, Lahir di Desa Babakan Baru, Kab. Rejang Lebong - Bengkulu, Juni 1983. Lulus D-III Keperawatan Akper PHI Jakarta tahun 2004, lulus S1 Keperawatan (S.Kep) tahun 2006, lulus Profesi Ners (Ns) tahun 2007, lulus Magister Keperawatan (M.Kep) di Universitas Muhammadiyah Jakarta tahun 2014, dan lulus Spesialis Keperawatan Medikal Bedah (Sp.Kep.MB) di Universitas Muhammadiyah Jakarta tahun 2022. Saat ini penulis sebagai Dosen Tetap Program Studi Sarjana Keperawatan dan Pendidikan

Profesi Ners di Universitas Medika Suherman. Pengalaman kerja penulis pernah bekerja sebagai Perawat ICU di RS Gading Pluit Kelapa Gading Jakarta Utara, sebagai Dosen di STIKes Citra Delima Bangka Belitung, Dosen di Akper Royhan Jakarta dan Pernah menjadi Dosen di FIKES Universitas Borobudur Jakarta.

Mengampuh mata kuliah Keperawatan Medikal Bedah, Keperawatan Kritis dan Keperawatan Gawat Darurat. Telah menulis 6 buku referensi, Penerbit Kita Menulis. Keseluruhan buku merupakan referensi kuliah Ilmu Keperawatan.

Email : millysrt@gmail.com



Dirga. Lahir di Palu, Sulawesi Tenggara pada 11 Juni 1989. Ia tercatat sebagai lulusan sarjana farmasi pada Universitas Indonesia Timur makasar 2012, profesi apoteker 2013 dan Mendapatkan gelar magister Ilmu Farmasi bidang Farmasi Klinik di Universitas Gadjah Mada 2016. Saat ini penulis bekerja sebagai Dosen Farmasi, Divisi Farmasi Klinik dan Komunitas di Institut Teknologi Sumatera.

Mengampu mata kuliah anatomi fisiologi manusia, Patofisiologi, Farmakologi dasar, Farmakologi dan Toksikologi, Farmakoterapi 1-3, Farmakokinetik, Pelayanan Kefarmasian, Patologi Klinik, undang-

undang dan etika kefarmasian.

Selama ini terlibat aktif dalam kegiatan penelitian dan pengabdian kepada masyarakat di bidang farmasi klinik di beberapa fasilitas kesehatan di wilayah provinsi lampung.

Telah menerbitkan beberapa artikel Ilmiah dengan judul Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Clinical Outcome Nyeri Pada Pasien Diabetes Neuropati, dan mendapatkan hibah simlitabmas pada tahun 2020 untuk penelitian yang berkaitan dengan diabetes melitus tipe 2. Saat ini mendapatkan hibah internal ITERA terkait penelitian multisenter pasien kanker payudara di Provinsi Lampung.

E-mail: dirga@fa.itera.ac.id



Ribka Sabarina Panjaitan lahir di Manado, pada 26 Januari 1994. Ia tercatat sebagai lulusan Magister Keperawatan di Universitas Padjadjaran pada tahun 2022. Sebelumnya mengikuti pendidikan Program S1 Keperawatan UNSRIT di Tomohon dan mengikuti Program Ners di STIKes Immanuel Bandung dan sempat bekerja selama 2 tahun di Santosa Hospital Bandung. Wanita yang kerap disapa Sabrina ini adalah anak dari pasangan Robert Panjaitan (ayah) dan Selfie Sumangando (ibu). Selama ini telah menjadi Dosen Keperawatan

Medikal Bedah (KMB) di STIKes RS Husada Jakarta.

Email : sabrinapanjaitan26@gmail.com



Mukhamad Rajin lahir di Jombang Jawa Timur, pada 18 Agustus 1971. Ia menempuh pendidikan Program Studi Pendidikan Ners Fakultas kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta lulus tahun 2023 dan Magister Kesehatan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Mukhamad Rajin adalah Dosen Tetap prodi keperawatan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pesantren Tinggi Darul Ulum Jombang sejak tahun 1994 sampai sekarang.



Ratna Puspita, M.Si. Saat ini sedang menyelesaikan Program Doktor Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran di Universitas Indonesia dengan disertasi terkait Stem Cells (sel punca). Ratna menyelesaikan Pendidikan Program S1 di Jurusan Kimia FMIPA Universitas Brawijaya dan S2 di Jurusan Biokimia FMIPA Institut Pertanian Bogor. Ratna merupakan dosen tetap Biokimia di Program Studi S1 Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, UPN

Veteran Jakarta.

Selain sebagai dosen, Ratna juga terlibat aktif sebagai penyelia halal (BNSP certified) di Galdiar Halal Center milik PT. Galiono Digdaya Kawthar. Ratna juga merupakan instruktur pelatihan (BNSP certified) penyelia halal dan auditor halal di LPK Halal Institut. Ratna aktif sebagai Pendamping Proses Produk Halal (PPH) di P3JPH UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. Kegiatan penelitian dan pengabdian masyarakat Ratna dapat diakses di laman Google Scholar "Ratna Puspita UPNVJ". E-mail: ratnapuspita@upnvj.ac.id



Lahir di Bukittinggi tanggal 25 Januari 1975 Sumatera Barat. Menyelesaikan Program sarjana keperawatan di Universitas Padjadjaran. Selanjutnya menyelesaikan program Magister Keperawatan di Universitas Indonesia. Saat ini bergabung menjadi dosen di Universitas Pendidikan Indonesia Bandung. Aktif dalam kepenulisan buku dan jurnal nasional juga Internasional Serta terlibat sebagai reviewer di jurnal Nasional dan Internasional.



Novrilia Atika Nabila. Menempuh pendidikan di Program S1 Farmasi dan Profesi Apoteker di Universitas Ahmad Dahlan dan S2 Magister Farmasi Klinik di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta hingga mendapatkan gelar (M.Clin.Pharm). Ia adalah dosen tetap Program Studi Farmasi, Fakultas Sains, Institut Teknologi Sumatera. Mengampu mata kuliah Anatomi fisiologi manusia, Patofisiologi, Farmakoterapi 1-2-3, Patologi Klinik, Farmakokinetika, dan Pelayanan Kefarmasian.

Selama ini terlibat aktif sebagai APA di Apotek dan juga pemilik apotek mandiri. Telah menulis beberapa buku di bidang kefarmasian dan kesehatan

E-mail: anovrilia@gmail.com , novrilia.nabila@fa.itera.ac.id



Reny Deswita, merupakan dosen tetap pada Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Tangerang. Menyelesaikan Pendidikan Program S1 dan Ners pada Fakultas Ilmu keperawatan Universitas Indonesia serta Program Magister Keperawatan Medikal Bedah pada Universitas yang sama. Bertugas sebagai dosen pengampu dalam bidang keperawatan medikal bedah, dan mata kuliah dasar keperawatan lainnya. Terlibat dalam pembuatan beberapa buku keperawatan. Fokus topik penelitian terkait: insomnia, kualitas tidur dan hemodialisis.

E-mail: [rede8605@gmail.com](mailto:redes8605@gmail.com)



Rizky Hidayaturohmah . penulis kelahiran Astomulyo, 20 juni 1994 ini memulai karir sebagai dosen sejak tahun 2021. Sebelumnya mengikuti Pendidikan Program S1 Farmasi di Universitas Muhammadiyah Yogyakarta (2012-2016), Profesi Apoteker di Universitas yang sama (2017-2018) dan S2 di Magister farmasi Klinik UGM Yogyakarta (2018-2020). Ia adalah dosen tetap Program Studi

Farmasi, Jurusan Sains, Intitut teknologi Sumatera. Beberapa matakuliah yang diampu oleh penulis adalah patologi klinik sistem endokrin, Farmakoterapi 1,2 dan 3, Farmakologi dan Toksikologi, Immunologi dan Virologi, Patofisiologi dan Anatomi fisiologi manusia. Penulis juga aktif melakukan penelitian dengan fokus asuhan kefarmasian pada geriatri, pasien dengan penyakit kardiovaskular dan psikofarmakologi.

E-mail: rizkyhr42@gmail.com ; rizky.hidayaturahmah@fa.itera.ac.id



Achmad Shidiq saat ini sedang menyelesaikan Program Master of Human Complex Trait Genetics di The University of Edinburgh. Sebelumnya, beliau telah menyelesaikan Program Sarjana dan Profesi Dokter di Universitas Padjadjaran. Achmad Shidiq merupakan peneliti di Pusat Riset Kedokteran Preklinis dan Klinis, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN), dengan fokus penelitian pada kedokteran presisi, bioinformatika, dan data omics.

E-mail: achmad.sna@gmail.com

Penyakit Endokrin

Tujuan penulisan buku ini untuk membantu mahasiswa maupun pembaca secara umum dalam memahami konsep Endokrin serta berbagai macam gangguan sistem endokrin. Kehadiran buku ini juga diharapkan dapat menjadi sumber referensi berdasarkan hasil studi pustaka yang mendalam.

Buku ini membahas :

Bab 1 Konsep Dasar dan Pentingnya Sistem Endokrin

Bab 2 Hipotalamus dan Hipofisis

Bab 3 Diabetes Mellitus

Bab 4 Komplikasi Akut dan Kronis Diabetes

Bab 5 Gangguan Tiroid: Hipotiroidisme

Bab 6 Kalsium dan Gangguan Metabolik Tulang

Bab 7 Hiperfungsi Adrenal

Bab 8 Obesitas dan Gangguan Metabolik

Bab 9 Sindrom Cushing dan Penyakit Addison

Bab 10 PCOS (Polycystic Ovarian Syndrome)

Bab 11 Osteoporosis: Hormon dan Kesehatan Tulang

Bab 12 Hiperparatiroidisme dan Pengaturan Kalsium

Bab 13 Pendekatan Laboratorium dan Pencitraan pada Endokrinologi



YAYASAN KITA MENULIS

press@kitamenulis.id

www.kitamenulis.id

ISBN 978-623-113-298-7



9

786231

132987