

Penulis:
Irena Ujianti, Cut Ashilah,
Renasya Fadhillah, Nur Hamni Laila Q



FISIOLOGI ENDOKRIN

FISIOLOGI ENDOKRIN

Penulis:

**Irena Ujianti, Cut Ashilah,
Renasya Fadhillah, Nur Hamni Laila Q**



FISIOLOGI ENDOKRIN

Penulis:

**Irena Ujianti
Cut Ashilah
Renasya Fadhillah
Nur Hamni Laila Q**

Desain Cover:

Septian Maulana

Tata Letak:

Handarini Rohana

Editor:

Dr. dr. Irena Ujianti, M.Biomed.

ISBN:

978-623-459-472-0

Cetakan Pertama:

Mei, 2023

Hak Cipta 2023, Pada Penulis

Hak Cipta Dilindungi Oleh Undang-Undang

Copyright © 2023

by Penerbit Widina Bhakti Persada Bandung

All Right Reserved

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.

PENERBIT:

WIDINA BHAKTI PERSADA BANDUNG

(Grup CV. Widina Media Utama)

Komplek Puri Melia Asri Blok C3 No. 17 Desa Bojong Emas
Kec. Solokan Jeruk Kabupaten Bandung, Provinsi Jawa Barat

Anggota IKAPI No. 360/JBA/2020

Website: www.penerbitwidina.com

Instagram: [@penerbitwidina](https://www.instagram.com/penerbitwidina)

Telpon (022) 87355370

PRAKATA

Rasa syukur yang teramat dalam dan tiada kata lain yang patut kami ucapkan selain mengucapkan rasa syukur. Karena berkat rahmat dan karunia Tuhan Yang Maha Esa buku yang berjudul “Fisiologi Endokrin” telah selesai disusun dan berhasil diterbitkan, semoga buku ini dapat memberikan sumbangsih keilmuan dan penambah wawasan bagi siapa saja yang memiliki minat terhadap pembahasan Fisiologi Endokrin.

Buku ini merupakan salah satu wujud perhatian penulis terhadap Fisiologi Endokrin. Irena Ujianti merupakan dosen fisiologi kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka. Irena meraih gelar Doktor di bidang fisiologi dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Minat penelitiannya meliputi nutrisi dan penyakit metabolik. Irena telah menerbitkan beberapa artikel yang berkaitan dengan minat penelitiannya. Fokus utamanya adalah pada penerapan metode fisiologis dan biomolekular dalam investigasi diabetes melitus dan penyakit metabolik lainnya. Selain itu, Irena juga merupakan anggota Ikatan Dokter Indonesia (IDI), Perhimpunan Dokter Fisiologi Klinis Indonesia (PDFKI), Ikatan Ahli Ilmu Faal Indonesia (IAIFI) Jakarta. Irena juga terlibat dalam beberapa proyek penelitian yang berkaitan dengan nutrisi dan penyakit metabolik.

Cut Ashilah Haura, Renasya Fadhilah Utami dan Nur Hamni Laila Qadaryah memberikan kontribusi dalam penulisan buku ini. Cut, Tami dan Hamni merupakan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka yang berkolaborasi dalam menghadirkan karya ilmiah di bawah bimbingan Dr. dr. Irena Ujianti, M.Biomed.

Buku ini merupakan hasil dari antusiasme penulis untuk berbagi kepada komunitas mahasiswa yang ingin memahami fisiologi dan ilmu-ilmu terkait, dengan cara yang sederhana. Selain itu, buku ini juga dapat digunakan sebagai referensi bagi para mahasiswa, khususnya pada bidang metabolisme endokrin. Kehadiran buku ini diharapkan meningkatkan pemahaman fisiologi dan ilmu-ilmu terkait di bidang metabolisme endokrin.

Akan tetapi pada akhirnya kami mengakui bahwa tulisan ini terdapat beberapa kekurangan dan jauh dari kata sempurna, sebagaimana pepatah menyebutkan “tiada gading yang tidak retak” dan sejatinya kesempurnaan hanyalah milik tuhan semata. Maka dari itu, kami dengan senang hati secara terbuka untuk menerima berbagai kritik dan saran dari para pembaca sekalian, hal tersebut tentu sangat diperlukan sebagai bagian dari upaya kami untuk terus melakukan perbaikan dan penyempurnaan karya selanjutnya di masa yang akan datang.

Terakhir, ucapan terima kasih kami sampaikan kepada seluruh pihak yang telah mendukung dan turut andil dalam seluruh rangkaian proses penyusunan dan penerbitan buku ini, sehingga buku ini bisa hadir di hadapan sidang pembaca. Semoga buku ini bermanfaat bagi semua pihak dan dapat memberikan kontribusi bagi pembangunan ilmu pengetahuan di Indonesia.

Mei, 2023

Tim Penulis

DAFTAR ISI

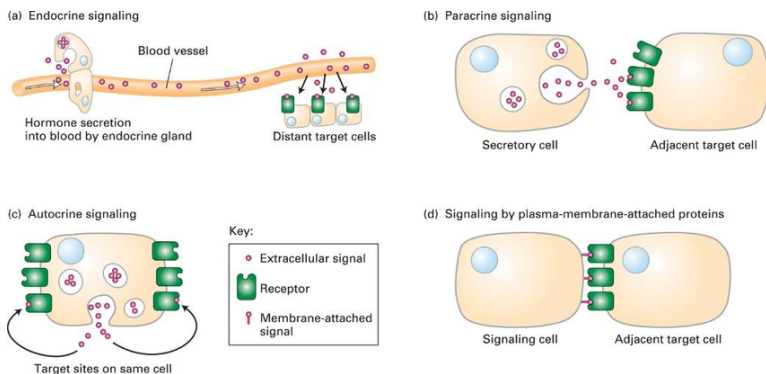
| | |
|---|-----|
| PRAKATA | iii |
| DAFTAR ISI | v |
| BAB 1 ENDOKRIN DAN METABOLISME | 1 |
| A. Konsep Endokrinologi dan Klasifikasi Hormon | 1 |
| B. Hormon Bebas dan Hormon Terikat..... | 3 |
| BAB 2 DIABETES | 7 |
| A. Hormon Insulin dan Kelenjar Pankreas | 7 |
| B. Diabetes, Tipe, dan Diagnosis..... | 11 |
| C. Komplikasi Diabetes | 14 |
| BAB 3 TIROID | 19 |
| A. Kelenjar Tiroid dan Hormon Tiroid..... | 19 |
| B. Mekanisme Sekresi Hormon Tiroid | 21 |
| C. Efek dari Hormon Tiroid | 21 |
| D. Gangguan pada Tiroid | 23 |
| BAB 4 KELENJAR ADRENAL | 27 |
| A. Kelenjar Adrenal, Jenis Hormon dan Mekanisme Kerja | 27 |
| B. Kondisi Patologis Kelenjar Adrenal..... | 34 |
| BAB 5 HYPOTALAMUS DAN PYUITARI | 39 |
| A. <i>Hypothalamus</i> dan <i>Pyuitari</i> (Hipofisis)..... | 39 |
| B. Kasus Pubertas | 57 |
| C. Diskusi..... | 58 |
| D. Kesimpulan | 61 |
| DAFTAR PUSTAKA | 62 |
| PROFIL PENULIS | 68 |

BAB 1

ENDOKRIN DAN METABOLISME

A. KONSEP ENDOKRINOLOGI DAN KLASIFIKASI HORMON

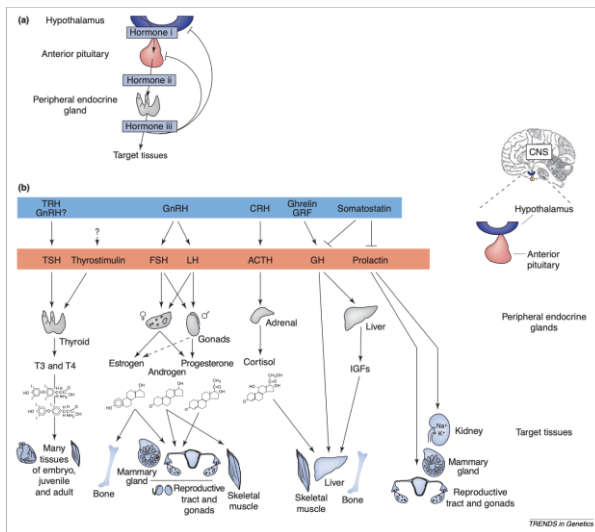
Hormon berarti "menggerakkan" dalam bahasa Yunani. Kelenjar endokrin tidak memiliki saluran, karena itu produknya (hormon) bersirkulasi dalam darah. Sementara kelenjar eksokrin memiliki saluran yang memungkinkan zat dikeluarkan ke dalam lumen usus atau pada kulit. Aksi endokrin berbeda dengan aksi parakrin dan autokrin karena hormon endokrin harus berjalan melalui aliran darah seperti terlihat pada gambar 1.1. Hormon juga dapat bekerja secara lokal atau parakrin dengan berdifusi dalam cairan interstitial, atau dapat bekerja secara autokrin pada sel asal.¹



Gambar 1.1 Tipe Komunikasi Sel

Tipe komunikasi sel: (a) persinyalan endokrin (b) persinyalan parakrin (c) persinyalan autokrin (d) persinyalan antar sel secara langsung²

Hipotalamus, hipofisis, tiroid, paratiroid, pankreas, adrenal, dan kelenjar gonad adalah tujuh kelenjar endokrin klasik. Kelenjar hipotalamus, hipofisis, tiroid, dan adrenal masing-masing memiliki fungsi endokrin yang berbeda. Neuron magnoseluler (besar) dan parvoseluler (kecil) ditemukan di hipotalamus. Neuron magnoselular menghasilkan ADH dan oksitosin, yang kemudian diangkut ke hipofisis posterior untuk disekresikan. Neuron parvoselular menghasilkan hormon yang disekresikan ke dalam sirkulasi portal dan diangkut ke hipofisis anterior. Kelenjar tiroid sebagian besar terdiri dari folikel, namun terdapat juga sel-C, yang menghasilkan kalsitonin. Korteks adrenal berasal dari mesoderm dan menghasilkan hormon steroid, sedangkan medula berasal dari *neural crest* dan menghasilkan Epinephrin dan Norepinephrin. Korteks adrenal berasal dari mesoderm dan menghasilkan hormon steroid, sedangkan medula berasal dari *neural crest* dan menghasilkan Epinephrin dan Norepinephrin. Penjelasan ini dapat dilihat pada gambar 1.2.

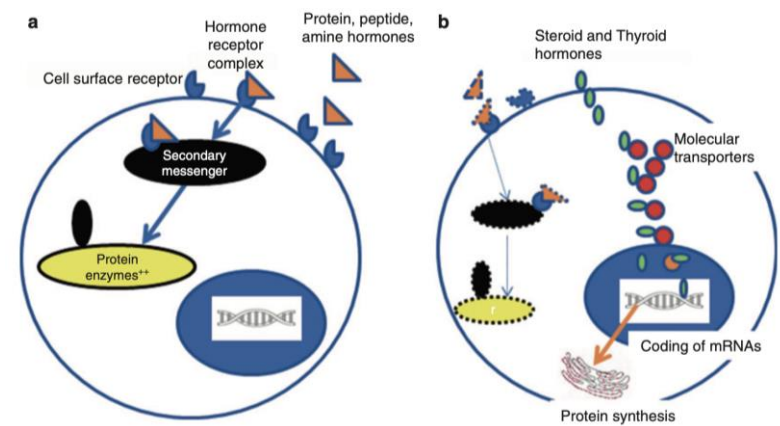


Gambar 1.2 Kontrol Produksi Hormon

(a) sistem hipotalamus-hipofisis-kelenjar perifer (H-P-PG). Hormon dari kelenjar endokrin perifer pada gilirannya dapat mempengaruhi fungsi hipotalamus dan hipofisis, membentuk *loop* umpan balik positif atau negatif (b) Sistem H-P-PG mengoordinasikan fungsi fisiologis berbagai jaringan sebagai respons terhadap lingkungan internal dan eksternal.³

B. HORMON BEBAS DAN HORMON TERIKAT

Dari bahan dasar pembentuknya, hormon dibagi menjadi tiga kelas, hormon dengan bahan dasar asam amino, peptida, dan steroid.⁴ Katekolamin berasal dari asam amino tirosin, sementara hormon tiroid (T4 dan T3) merupakan turunan tirosin. Tetapi katekolamin bekerja dengan mengikat reseptor membran sel, sedangkan hormon tiroid bekerja di nukleus. Pada hormon kelas peptida (Gambar 1.3) mencakup molekul kecil seperti TRH, GHRH, dan ADH, serta protein yang lebih besar seperti insulin dan GH, dan protein heterodimerik dengan dua subunit berbeda (mis., TSH, LH dan FSH). Hormon peptida disintesis sebagai prepropeptida di Retikulum Endoplasmik kasar. Urutan 'pre' diperlukan agar peptida memasuki lumen ER. Semua hormon peptida membutuhkan bentuk prepeptida untuk dikeluarkan dari sel. Propeptida kemudian diproses di Golgi untuk menghilangkan C atau peptida penghubung, pada insulin setelah urutan prepeptida dibelah dalam lumen ER kasar. Terakhir, molekul polar kolesterol digunakan untuk membuat hormon steroid. Karena karbon ini dimodifikasi selama sintesis hormon, penting untuk mengingat posisi 3, 11, 17, dan 21 untuk hormon steroid.

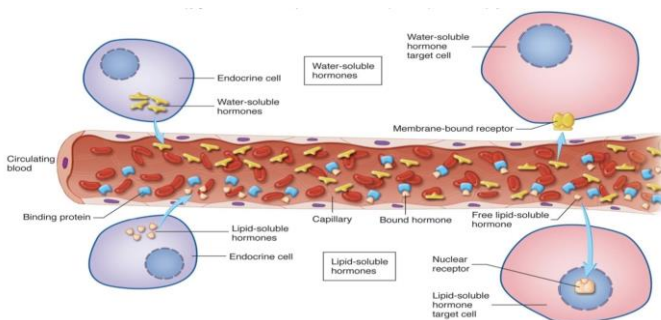


Gambar 1.3 Mekanisme Kerja Hormon

Mekanisme kerja hormon berdasarkan penyusun (a) Hormon berbentuk protein, peptida, dan asam amino (b) Hormon Steroid dan *thyroid*

Sirkulasi hormon amin dan hormon peptida tidak terikat protein dalam sirkulasi, mereka memiliki waktu paruh pendek dan pola sekresi hormon pulsatil. IGF-1, yang memediasi sebagian besar pertumbuhan dan memiliki protein pengikatnya sendiri, merupakan pengecualian (IGFBPs). Hormon tiroid dan steroid, di sisi lain, terikat erat dengan protein transpor serum. Mereka memiliki waktu paruh yang panjang dan tidak mengeluarkan pola pulsatil. Meskipun terikat protein, mereka menunjukkan pola sekresi sirkadian. CBG adalah protein yang mengangkut kortisol, progesteron, dan aldosteron. Globulin pengikat hormon seks (SHBG) mengangkut testosteron, DHT, dan estrogen. SHBG tidak berikatan dengan prekursor androgen spesifik adrenal (*androstenedione* dan DHEAS). T4 dan T3 diangkut oleh *thyroxine-binding globulin* (TBG). Semua hormon steroid dan tiroid diangkut secara kurang spesifik (dengan afinitas yang lebih rendah) oleh albumin. Secara umum, estrogen dan kehamilan (keduanya meningkatkan sintesis) meningkatkan protein transpor hormon serum (kecuali albumin), sedangkan sirosis (sintesis yang lebih rendah) dan sindrom nefrotik menurunkan sintesis (kehilangan protein).

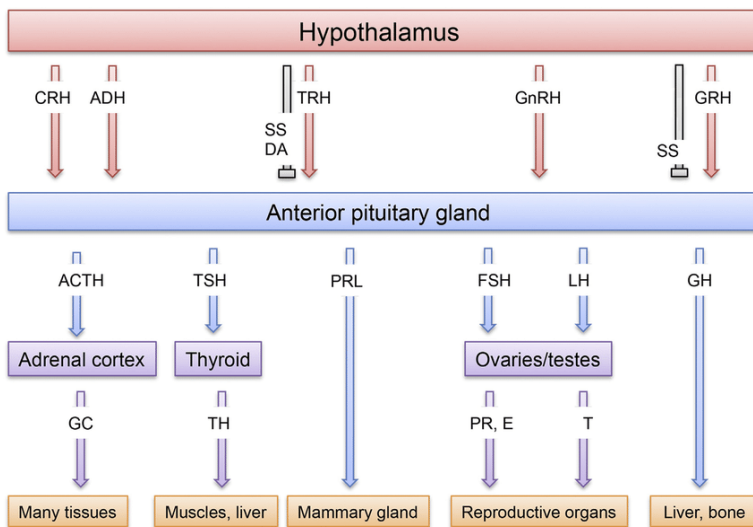
Fraksi aktifnya adalah hormon bebas (hormon yang tidak terikat untuk mengangkut protein) (Gambar 1.4).



Gambar 1.4 Sirkulasi Hormon

Hormon amin dan peptida tidak terikat protein dalam sirkulasi, sementara hormon steroid terikat protein di sirkulasi

Tubuh berusaha untuk mempertahankan konsentrasi hormon bebas tetapi belum tentu konsentrasi hormon total. Hal ini diregulasi melalui mekanisme sistem umpan balik negatif. Analogi umum adalah sistem pemanas rumah Anda. Ketika suhu turun (karena rendahnya kadar hormon bebas), tungku menyala untuk meningkatkan produksi panas dan meningkatkan suhu ke titik seting (konsentrasi hormon bebas normal). Termostat menentukan titik seting sistem dengan cara yang sama seperti tubuh memiliki sensor untuk menentukan titik seting dari banyak sistem fisiologis (misalnya, suhu tubuh dan tekanan darah). Jika suhu naik di atas titik seting, tungku mati. Ingatlah bahwa termostat hanya berkaitan dengan suhu (hormon bebas); ia tidak memiliki pengetahuan tentang kapasitas produksi panas tungku (hormon total).² Penyakit endokrin diklasifikasikan menjadi tiga jenis: hipofungsi, hiperfungsi, dan resistensi hormon dan akan dibahas pada bab selanjutnya.



Gambar 1.5 Regulasi Produksi Hormon

Stimulasi dari kelenjar *hypotolomus* melalui kelenjar hipofisis, menyebabkan produksi hormon dari kelenjar endokrin perifer⁵



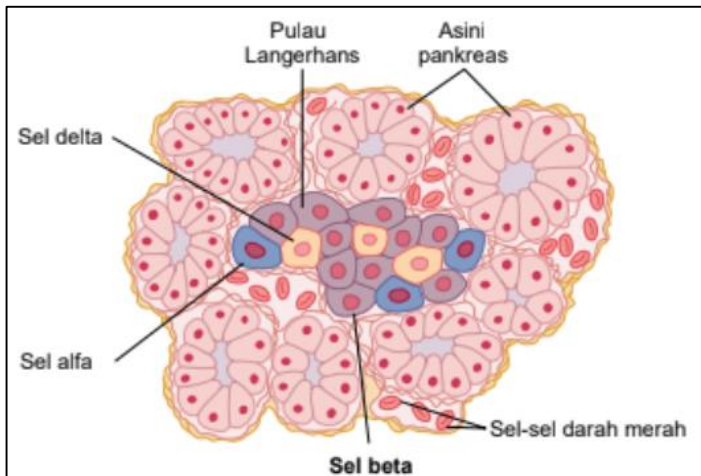
BAB 2

DIABETES

A. HORMON INSULIN DAN KELENJAR PANKREAS

Pankreas merupakan salah satu organ manusia yang termasuk kedalam sistem endokrin, terletak di abdomen manusia. Pankreas sangat berperan dalam sistem pencernaan dan dalam pengaturan metabolisme tubuh terutama glukosa, lipid, dan protein secara normal. Pankreas memiliki dua fungsi utama, yaitu sebagai kelenjar eksokrin dan kelenjar endokrin. Kelenjar eksokrin merupakan kelenjar yang tidak melalui darah melainkan ada saluran khusus yaitu *ductus* pankreatikus yang terdiri dari *ductus* wirsungi dan *ductus* Santorini yang nantinya *ductus-ductus* tersebut akan bermuara di duodenum. *Ductus* tersebutlah yang menjadi saluran pembawa enzim-enzim pencernaan yang dihasilkan kelenjar eksokrin pankreas. Sementara itu, kelenjar endokrin merupakan kelenjar yang melalui darah, hormon-hormon yang dihasilkan kelenjar endokrin pankreas akan melalui darah untuk melaksanakan tugasnya demi mengatur metabolisme tubuh dan mempertahankan kondisi homeostatis. *Pulau-pulau Langerhans* merupakan bagian dari pankreas yang merupakan tempat disekresinya hormon-hormon endokrin pankreas seperti insulin,

glukagon, amylin, somatostatin, dan polipeptida pankreas. *Pulau Langerhans* pankreas-lah tempat sel-sel penghasil hormon endokrin pankreas berada.



Gambar 2.1 Histologi *Pulau Langerhans* dan Sel-Selnya. ⁴

Di pankreas manusia diperkirakan tersebar 1 sampai 2 juta pulau Langerhans yang merupakan pulau sel endokrin. *Pulau Langerhans* pankreas terdiri dari beberapa sel utama penghasil hormon berbeda dan masing-masing hormon memiliki fungsi yang berbeda (lihat gambar 2.1), sel α (*alfa*) penghasil glukagon yang terdiri sekitar 30%, sel β (*beta*) penghasil insulin terdiri sekitar 60%, sel δ (*delta*) penghasil somatostatin terdiri sekitar 10%, juga ada sel γ (*gamma*) penghasil polipeptida pankreas atau disebut juga sel *pp*. Sel-sel yang termasuk sel utama di pulau Langerhans pankreas adalah sel *alfa*, sel *beta*, dan sel *delta*. Sel-sel tersebut hanya dapat dibedakan jika dilihat secara mikroskopis dibedakan dari morfologi dan pewarnaannya.

Hormon-hormon yang di hasilkan sel-sel endokrin pankreas sangat berperan terutama pada metabolisme karbohidrat, glukosa, lipid, dan protein. Dengan kata lain, hormon endokrin pankreas sangat berperan penting dalam mengontrol kadar glukosa darah. Pankreas dipersarafi dan dikontrol oleh saraf simpatik dan parasimpatis, sehingga memiliki reseptor yang dapat mendeteksi

kondisi kadar glukosa darah seperti pada saat setelah makan, puasa, dan saat berolahraga. Sel-sel yang ada di pulau Langerhans lah yang akan memberikan respon terhadap rangsangan yang didapatkan oleh reseptor. Sel delta akan menghasilkan hormon somatostatin yang berguna untuk menekan sekresi insulin dan glukagon di pulau Langerhans. Sel alfa pankreas akan mengeluarkan hormon glukagon sebagai respon ketika kadar glukosa dalam darah rendah, hormon glukagon lah yang akan meningkatkan kadar glukosa darah. Sebaliknya, sel beta pankreas akan mengeluarkan hormon insulin ketika kadar glukosa dalam darah tinggi, hormon insulin akan menurunkan kadar glukosa darah.

Insulin merupakan agen *control* serta penyerapan bagi glukosa dari darah ke dalam sel-sel tubuh. Hampir seluruh sel tubuh membutuhkan insulin jika ingin menyerap atau mengambil glukosa dari aliran darah misalnya sel otot rangka dan sel adiposa. Insulin mengontrol aktivitas enzim *metabolic* melalui kombinasi perubahan fosforilasi, ekspresi gen, dan interaksi dengan regulator alosterik untuk mengoordinasikan peningkatan penyimpanan energi dan penurunan penggunaan¹² Sekresi insulin terjadi ketika adanya penyerapan nutrisi dan terjadi lonjakan kadar glukosa dalam darah. Ketika terjadi kelebihan jumlah karbohidrat disitulah sekresi insulin meningkat. Lalu, insulin akan menjalankan perannya dalam penyimpanan kelebihan energi, karbohidrat yang berlebih akan tersimpan sebagai glikogen terutama di hati dan otot, jika kelebihannya sudah tidak dapat disimpan sebagai glikogen maka akan diubah dibawah rangsangan insulin menjadi lemak dan disimpan di jaringan adiposa.

Insulin adalah hormon peptide endokrin yang terikat dengan reseptor membran plasma darah yang nantinya insulin akan merangsang transportasi nutrisi ke dalam sel. Dengan kata lain, agar insulin dapat menimbulkan efek pada sel sasaran insulin harus berikatan dan mengaktifkan suatu protein reseptor membran.³ Tetapi sel darah merah, sel otak, hati, ginjal, dan lapisan

usus kecil tidak memiliki reseptor insulin sehingga dalam penyerapan glukosa organ-organ tersebut tidak memerlukan insulin. Selain berikatan dengan reseptor, untuk menghasilkan efek yang diinginkan dalam beberapa keadaan insulin dapat meningkatkan aktivitas enzim, namun dapat juga menghambat aktivitas enzim. Dengan demikian, insulin dapat mewujudkan tujuannya yaitu memetabolisme lemak, protein, dan yang paling penting dapat membuat sebagian besar glukosa yang di absorpsi sesudah makan dapat di simpan dalam bentuk glikogen. Glikogen akan tersimpan di hati sebagai cadangan dan akan dipecah oleh hormon glukagon ketika kadar glukosa darah menurun.

Menjaga kadar gula darah tetap konstan dalam tingkat normal sangatlah penting. Kadar gula darah normal pada kondisi puasa adalah 80-120 mg/dL, pada kondisi setelah makan 100-180 mg/dL. Glukosa merupakan salah satu bahan yang sangat berperan dalam pembentukan ATP atau energi yang nantinya akan digunakan oleh hampir seluruh sistem tubuh. Karena itulah konsentrasi glukosa darah harus dipertahankan dalam range normal untuk menyediakan nutrisi pada sel hingga sel dapat bekerja optimal. Sistem tubuh manusia tidak akan berjalan dengan optimal bahkan dapat menyebabkan kehilangan kesadaran jika kadar gula darah sangat rendah. Ketika kadar gula darah tinggi glukosa dapat menyebabkan besarnya tekanan *osmotic* dalam cairan ekstraselular hingga menimbulkan dehidrasi sel, dapat juga mengurangi jumlah cairan tubuh, bisa sampai menyebabkan kerusakan pada organ terutama pembuluh darah yang dapat mengakibatkan terjadi serangan jantung⁴. Insulin dan glukagon sangatlah berperan penting dalam hal ini.

Acuan Kadar Gula Darah

| | Kadar glukosa saat puasa | Kadar glukosa 2 jam setelah makan |
|--------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Normal | < 100 mg/dL | < 140 mg/dL |
| Pre-diabetes | 100-125 mg/dL | 140-199 mg/dL |
| Diabetes | > 125 mg/dL | > 199 mg/dL |

B. DIABETES, TIPE, DAN DIAGNOSIS

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang disebabkan defisiensi atau disfungsi insulin, baik itu berkurangnya sekresi insulin atau menurunnya sensitivitas jaringan atau organ terhadap insulin. Diabetes melitus adalah salah satu gangguan sistem endokrin yang paling banyak ditemukan. Hal ini menyebabkan kadar glukosa dalam darah tidak dapat dikendalikan. *Hiperglikemia* merupakan salah satu tanda/gejala seseorang yang mengidap diabetes, hiperglikemia adalah kondisi dimana kadar glukosa darah lebih tinggi dari normal. Hiperglikemia kronis, diabetes melitus dikaitkan dengan kerusakan organ akhir, disfungsi, dan kegagalan organ dan jaringan termasuk retina, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah.⁵ Seperti tertera sebelumnya, jika kadar glukosa melebihi range normal maka akan menyebabkan besarnya tekanan *osmotic* dalam cairan ekstraselular hal itu membuat tidak tercapainya kondisi homeostatis, bahkan dapat merusak organ.

Berdasarkan penyebabnya diabetes dibagi menjadi 2 tipe utama. Diabetes melitus tipe 1, kondisi dimana ada kerusakan pada sel beta pankreas sehingga kurangnya sekresi insulin bahkan tidak ada sama sekali. Hal ini dapat disebabkan karena adanya infeksi atau adanya kelainan *autoimun*. Tes autoantibodi sel islet pankreas dilakukan untuk mengidentifikasi apakah ada kelainan imun atau tidak. Diabetes melitus tipe 1 banyak terjadi dikarenakan

adanya penghancuran sel beta pankreas oleh autoimun sel T CD4+ dan CD8+ dan makrofag yang masuk ke pulau kecil.⁶ Penghancuran tersebut kemungkinan besar terjadi dengan proses apoptosis, kematian sel yang direncanakan. Dikarenakan sel-sel tersebut hancur, pasien dengan diabetes tipe 1 tidak dapat mengontrol glukosa darah, yang dapat mengakibatkan kondisi akut bahkan menyebabkan komplikasi.⁷ Pasien yang menderita diabetes tipe 1 rentan terhadap penyakit jantung, stroke, gagal ginjal, hipertensi, dan kebutaan. Hal ini dikarenakan tidak adanya insulin yang seharusnya mengangkut glukosa dari darah lalu diberikan kepada sel target sehingga sel target tidak dapat dengan optimal menjalankan fungsinya. Tidak adanya insulin juga mempengaruhi produksi ATP, karena setiap proses pembentukan ATP memerlukan glukosa, glukosa tidak dapat menembus dinding endotel pembuluh darah tanpa insulin. Jika glukosa tidak dibawa menuju sel dan kebanyakan mengikuti plasma darah menuju ginjal, maka nantinya banyak glukosa yang masuk ke dalam tubulus ginjal untuk difiltrasi dan melebihi jumlah yang dapat di reabsorpsi, jika terlalu berlebih nantinya akan dikeluarkan melalui urin. Tingginya kadar glukosa dalam darah juga dapat menyebabkan dehidrasi intrasel pada sel di seluruh tubuh, karena glukosa tidak dapat masuk ke sel sehingga menyebabkan naiknya tekanan *osmotic* pada cairan ekstraselular yang membuat air berpindah secara osmosis keluar dari sel. Untuk saat ini solusi pengobatan kepada pasien dengan diabetes tipe satu adalah *insulin injection*.

Berbeda dengan diabetes tipe 1, diabetes melitus tipe 2 adalah kondisi dimana adanya penurunan sensitivitas jaringan target terhadap efek insulin, atau disebut juga resistensi insulin. Diabetes ini lebih sering ditemukan dibandingkan diabetes tipe 1. Diabetes tipe 2 sering diakibatkan oleh gaya hidup dan asupan makan yang berlebih. Resistensi insulin adalah bagian dari

gangguan *metabolic* atau disebut juga “sindrom *metabolic*”, kondisi yang menggambarkan seseorang mengalami sindrom *metabolic* yaitu obesitas, resistensi insulin, hiperglikemia puasa, abnormalitas lemak, dan hipertensi. Obesitas dengan indeks massa tubuh $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, merupakan *factor* utama diabetes melitus tipe 2 dan berhubungan gangguan *metabolic* yang menyebabkan resistensi insulin.⁸ Penurunan sensitivitas insulin dapat mengganggu penyimpanan dan penggunaan karbohidrat, hal ini dapat membuat tingginya kadar gula darah dan merangsang peningkatan sekresi insulin sebagai upaya untuk menjaga homeostatis.³ Jarang berolahraga juga dapat menjadi *factor* diabetes tipe 2, olahraga dapat meningkatkan pengambilan glukosa oleh insulin untuk dipakai membuat energi. Jika jarang berolahraga, lalu glukosa dalam darah tinggi maka nantinya hal ini akan menjadi penumpukan lemak. Penumpukan lemak besar kemungkinannya berdampak pada lapisan endotel pembuluh darah. Lemak dapat menempel pada dinding pembuluh darah dan menyebabkan *plak-plak* pada pembuluh darah bahkan hingga menyebabkan kondisi *atherosclerosis* (penyempitan, pengerasan pembuluh darah), pada lapisan endotel pembuluh darah terdapat reseptor insulin atau dapat menjadi tempat lewatnya insulin ketika akan membawa glukosa. *Plak-plak* tersebut dapat menghalangi jalannya insulin sehingga glukosa atau insulin tidak dapat keluar dari pembuluh darah. Banyak dari pasien diabetes tipe 2 melakukan diet, olahraga, dan mengontrol berat badan tubuh.

Selain diabetes tipe 1 dan 2 diabetes juga dibagi menjadi beberapa jenis spesifik lainnya, seperti:

1. Cacat *genetic* sel beta
2. Cacat *genetic* aksi insulin
3. Penyakit pankreas eksokrin

4. Endokrinopati, kelebihan hormon yang kerjanya berlawanan dengan insulin
5. Somatostatinoma dan hipokalemia yang diinduksi aldosternoma
6. Karena konsumsi obat atau bahan kimia yang mengganggu sekresi insulin
7. Infeksi

Dan masih banyak lagi jenis dan penyebab diabetes dapat terjadi. Pengidap diabetes sangat berisiko terhadap kelainan jantung dan pembuluh darah, hal ini dikarenakan glukosa yang tinggi dalam darah dapat menghambat laju aliran darah dan berpengaruh terhadap lapisan endotel pembuluh darah.⁹

C. KOMPLIKASI DIABETES

Diabetes, penyakit sistem endokrin yang didiagnosis dengan kadar glukosa darah tinggi yang tidak normal, adalah penyakit yang paling cepat berkembang di seluruh dunia.⁹ Sebagian menunjukkan bahwa, bersama dengan variabilitas glukosa, variabilitas *factor* risiko lain, seperti tekanan darah, lipid plasma, detak jantung, dan berat badan mungkin berperan dalam perkembangan komplikasi diabetes. Diabetes utamanya ditandai dengan hiperglikemia, hiperglikemia sendiri dapat mengakibatkan banyak kelainan. Diabetes melitus baik tipe 1 ataupun 2 dapat menyebabkan komplikasi baik dalam jangka waktu pendek maupun panjang. Karena hiperglikemia sangat berpengaruh terhadap jaringan tubuh. Komplikasi *vascular* pada diabetes diklasifikasikan menjadi 2 yaitu, komplikasi *microvascular* dan komplikasi *macrovascular*.¹⁰

1. Komplikasi Diabetes *Macrovascular*

Komplikasi *macrovascular* meliputi gangguan arteri coroner dan arteri perifer. Termasuk juga gangguan jantung dan pembuluh darah. Penderita

diabetes memang berisiko tinggi terkena berbagai penyakit gangguan jantung dan pembuluh darah. Hal tersebut tergantung kepada penyakit jantung dan pembuluh darah, misalnya penyakit jantung coroner, miokardia, gagal jantung atau stroke, dan *subtype* diabetes, seperti dikatakan sebelumnya memang penderita diabetes berisiko tinggi terkena kelainan jantung dibandingkan orang tanpa diabetes.¹¹ Hal ini dikarenakan pada penderita diabetes perlindungan antioksidan didalam tubuh tidak dapat bekerja secara maksimal.

2. Komplikasi Diabetes *Microvascular*

Komplikasi diabetes *microvascular* sering kali dikaitkan dengan tingkat keparahan dan onset terjadinya *hyperglukemia*. dengan pembuluh makro yang tugasnya memasok darah ke organ, pembuluh mikro adalah unit fungsional dasar dari sistem kardiovaskular yang terdiri dari arteriol, kapiler, dan venula, yang memainkan peran penting dalam menjaga tekanan darah dan penyaluran nutrisi.¹² Kondisi diabetes dapat menimbulkan gangguan pada pembuluh darah mikro dan mempengaruhi lapisannya baik kapiler yang ada di glomerulus ginjal, retina, otot, dan kulit.

Terdapat juga komplikasi lain yang diakibatkan oleh diabetes, seperti:

- *Retinopati diabetic*, kerusakan pada pembuluh darah retina yang disebabkan oleh hiperglikemia, ditandai dengan pembuluh darah yang melemah, retina ke dalam vitreous mata, bahkan menyebabkan kebutaan.¹³
- *Neuropati diabetic*, rusaknya sistem saraf otonom ataupun perifer.
- *Nephropathy diabetic*, sering dikaitkan dengan endotel glomerular yang dimana tempat terjadinya filtrasi urin

- Kegagalan atau lamanya proses penyembuhan luka, dikarenakan pembuluh darah perifer yang tidak dapat dikontrol akibat kondisi aterosklerosis, penyempitan pembuluh darah akibat penumpukan plak di dinding endotel pembuluh darah.

Contoh kasus

Perempuan berusia 32 tahun datang ke dokter dengan keluhan kegemukan. Pasien ingin menurunkan berat badannya yang dirasa semakin meningkat dan akhir-akhir ini sering merasa ngos-ngosan dan mudah lelah. Pasien seorang karyawan perusahaan swasta, tinggal di kos, kebiasaan makan dan istirahat tidak teratur, suka jajan/kulineran, dan jarang berolahraga karena kesibukan pekerjaannya. Sebelumnya pasien berusaha menurunkan berat badannya dengan diet ketat namun hanya bertahan 2 minggu, karena pasien merasa sering pusing dan lemas, sehingga tidak dilanjutkan. Pasien konsul ke dokter untuk menanyakan jenis diet apa yang cocok. Dari hasil anamnesa di dapatkan riwayat keluarga menderita sakit kencing manis dan darah tinggi. Pada pemeriksaan fisik didapatkan tanda vital dalam batas normal, BB 88 kg, TB 155 cm, lingkar perut 100 cm. Hasil laboratorium didapatkan GDS sebesar 190 mg/dL.

Dari kasus diatas dapat dilihat pasien tersebut kemungkinan besar mengidap diabetes tipe 2. Dapat disimpulkan seperti ini karena terlihat dari pola hidup pasien yang kebiasaan makan dan istirahat yang tidak teratur, suka jajan, dan jarang berolahraga. Hal ini dapat memicu ketidakseimbangan antara asupan glukosa dan penyerapannya.

Indeks massa tubuh pasien setelah dihitung mencapai $36,6 \text{ kg/m}^2$ memperlihatkan pasien di tingkat obesitas disertai pemeriksaan penunjang kadar gula darah 190 mg/dL (pre-diabetes). Pasien juga terdapat Riwayat

keluarga menderita diabetes, yang dimana bisa menjadi *factor genetic* bagi penderita diabetes. Pasien merasa mudah Lelah dan cepat *ngos-ngossan* dikarenakan kemungkinan terdapat plak pada dinding pembuluh darahnya akibat lemak berlebih ataupun glukosa yang tidak terserap tubuh. Ketika terdapat plak pada pembuluh darah hal tersebut akan membuat diameter pembuluh darah menyempit dan resistensi pembuluh darah meningkat. Hal ini dapat memperlambat laju aliran darah. Karena laju aliran darah lambat, paru-paru, otot, dan jantung berusaha bekerja lebih keras dengan tujuan menormalkan laju aliran darah. Didalam aliran darah selain plasma darah terdapat juga glukosa yang harus diangkut oleh insulin menuju sel target agar sel target dapat membuat ATP untuk nantinya bekerja.

Dikarenakan pasien memiliki Riwayat keluarga menderita diabetes, hal ini memungkinkan terjadinya resistensi insulin pada pasien, karena umumnya kondisi resistensi insulin bersifat bawaan (*genetic*)¹⁴. Kondisi kurangnya sensitivitas terhadap insulin pada jaringan sangatlah berpengaruh terhadap penyerapan glukosa oleh insulin, sehingga akan ada gangguan *metabolic* glukosa, lemak ataupun protein. Untuk mencegah diabetes semakin parah pasien haruslah mengubah pola hidupnya menjadi pola hidup yang lebih sehat dan menjalani diet.

Pentingnya menjaga pola makan, dan mempertahankan pola hidup sehat agar tidak menderita diabetes. Diabetes merupakan penyakit sistem endokrin yang paling umum namun memiliki dampak yang sangat bahaya bahkan mengancam nyawa. Memakan makanan sehat diiringi olahraga teratur mungkin dapat mencegah kita agar tidak terkena diabetes. Sampai saat ini belum ada obat yang cukup efektif untuk mengobati diabetes, tetapi bukan berarti penyakit ini tidak dapat dicegah. Seiring berkembangnya teknologi kemungkinan suatu saat akan ada obat yang dapat memecahkan

permasalahan Kesehatan ini. Untuk saat ini, *insulin injections* adalah satu-satunya cara yang membantu penderita diabetes tipe 1 agar glukosa darahnya tetap bisa terserap. Diet, rajin berolahraga, memperhatikan pola hidup mungkin menjadi solusi utama bagi penderita diabetes tipe 2.

BAB 3

TIROID

A. KELENJAR TIROID DAN HORMON TIROID

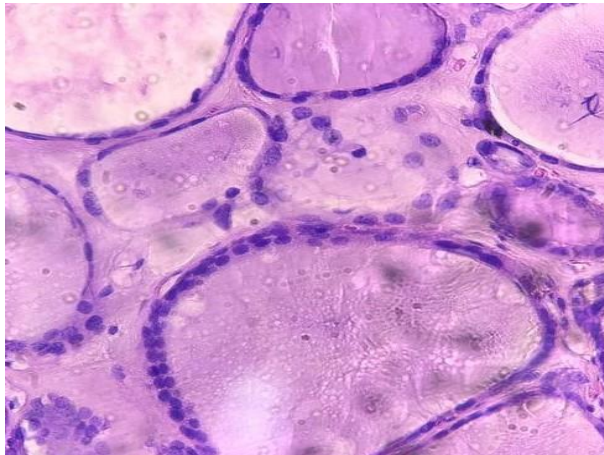
Kelenjar tiroid mempunyai dua lobus besar yaitu lobus sinistra (kiri) dan lobus dextra (kanan), terletak pada bagian bawah depan laring, kelenjar tersebut mempunyai pembagi kecil yang memisahkan kanan dengan yang kiri yaitu *isthmus*, kelenjar ini sering disebut dengan kelenjar “kupu-kupu” karena bentuknya.⁶



Gambar 3.1 Anatomi Kelenjar Tiroid

Dalam histologi kelenjar ini mempunyai koloid yang dikelilingi oleh sel sel folikel, koloid sendiri berisi tiroglobulin, hormon tiroid disintesis dan ditempatkan ditiroglobulin, sebelum menjadikan hormon tiroid kelenjar tiroid

menyampurkannya yodium dan tirosin untuk menghasilkan sebuah hormon dan menyimpannya di molekul tiroglobulin, yodium yang diserap diperoleh dari makanan hasil absorpsi usus halus dan terjadi penyusutan menjadi iodin, iodin lalu dicampurkan dengan asam amino tirosin dan mengubahnya menjadi T3 (*triiodotironin*) dan T4 (*tiroksin/tetraiodotironin*).⁷



Gambar 3.2 Kelenjar Tiroid, Koloid yang Dikelilingi oleh Sel Folikel

Sedangkan selain sel folikel yang dilapisi oleh sel kuboid terdapat sel c yang juga termasuk dalam kelenjar tiroid, berbentuk seperti oval yang berada diantara sel sel folikular, sel c sendiri memiliki fungsi untuk produksi kalsitonin suatu hormon yang penting untuk metabolisme kalsium hormon tiroid juga termasuk dalam kelenjar adrenal perifer berguna untuk memantau laju metabolik basal pada tubuh. *Thyroid stimulating hormone* (TSH) yang mengontrol atas sekresi T3 dan T4 oleh kelenjar tiroid dan juga mengontrol laju sebagian besar dari reaksi kimia *intracellular* dalam tubuh, 93% hormon metabolik aktif yang dihasilkan adalah tiroksin dan 7% lagi adalah triiodotironin, yang membedakan keduanya adalah dari kecepatan dan intensitas kerjanya, *triiodotironin* mempunyai kekuatan empat kali lipat lebih kuat dari pada *tiroksin*.⁸

B. MEKANISME SEKRESI HORMON TIROID

Seperti sudah dijelaskan sebelumnya menyekresi hormon tiroid adalah penggabungan iodin dan asam amino tirosin, di dalam koloid memiliki banyak asam amino tirosin, lalu didalam darah memiliki iodin yang diserap dari berbagai makanan, seperti ini mekanisme pembuatan hormon tiroid yaitu iodin yang diserap dari berbagai makanan akan dipindahkan dari darah menuju folikel dengan transpor sekunder, lalu di dalam sel folikel iodin mengalami aktivasi oleh TPO (*tiroperoksidase*) di membran luminal, di membran luminal mempunyai kanal tempat masuk iodida untuk memasuki ruangan koloid, iodida yang sudah teraktivasi pun masuk melewati kanal tersebut. Saat berada di koloid iodida yang sudah dikatalisis oleh TPO pun menempel pada tirosin. Dan terjadi satu pelekatan di dalam molekul tiroglobulin menghasilkan MIT (*moniodotirosin*) Terjadi dua pelekatan iodida di tirosin menghasilkan DIT (*Di-odotirosin*). Jika terjadi pencampuran antara MIT dan DIT menghasilkan hormon T3, jika terjadi pencampuran oleh dua DIT menghasilkan T4. Hormon yang telah jadi akan melewati proses difusi kedalam darah dan iodida yang tidak berikatan akan diproduksi kembali dan membentuk hormon hormon yang baru.⁹

C. EFEK DARI HORMON TIROID

1. Efek hormon tiroid pada pertumbuhan

Pada anak-anak yang mengalami hipotiroidisme, kecepatan pertumbuhan tulang akan menurun sehingga bisa menyebabkan kretinisme. Pada anak anak yang mengalami hipertiroidisme akan mengalami kecepatan pertumbuhan tulang yang abnormal sehingga anak yang mengalami hipertiroidisme akan lebih tinggi dibandingkan anak anak sesusianya.¹⁰

2. Efek hormon tiroid pada mekanisme tubuh yang spesifik

Hormon tiroid merangsang nyaris semua aspek metabolisme karbohidrat dalam tubuh seperti meningkatkan glikolisis, meningkatkan glukogenesis, meningkatkan laju absorpsi saluran cerna dan menaikinya enzim dari dampak hormon tiroid. Hormon tiroid mengembangkan konsentrasi asam lemak bebas pada darah dan mempersingkat oksidasi asam lemak bebas pada sel. Jika menurunnya sekresi hormon tiroid akan menyebabkan meningkatnya laju konsentrasi pada kolestrol, fosfolipid dan trigliserida plasma sehingga terjadinya pengendapan lemak yang berlebihan pada hati. Terjadi peningkatan kebutuhan vitamin karena vitamin sendiri mempunyai tempat khusus dibebberapa enzim maupun koenzim, jika terjadi peningkatan sekresi hormon tiroid yang berlebihan dapat timbul defisiensi vitamin yang relatif. Penurunan berat badan yang drastis pada penderita hipertiroid dan peningkatan berat badan pada penderita hipotiroid.¹¹

3. Efek hormon tiroid pada sistem kardiovaskular

Meningkatnya laju metabolisme jaringan dan mempercepat penggunaan oksigen menyebabkan vasodilatasi pada jaringan dan menaikinya laju darah sehingga terjadi peningkatan aliran darah dan curah jantung. Hormon tiroid menyebabkan peningkatan detak jantung yang lebih besar daripada yang diperkirakan dari peningkatan curah jantung. Akibatnya, hormon tiroid tampaknya memiliki efek langsung pada rangsangan jantung, yang meningkatkan detak jantung. Jika terjadi kelebihan sedikit sekresi tiroid tampaknya mengalami dampak peningkatan pada kekuatan jantung.¹²

4. Efek hormon tiroid pada sistem saraf pusat

Jika terjadi kelebihan sekresi hormon tiroid akan memberikan dampak otot yang melemah karena terjadi katabolisme protein sebaliknya jika terjadi kekurangan hormon tiroid kerja otot melamban. Terjadi tremor halus otot pada penderita hipertiroid, nampak pada frekuensi cepat yaitu 10 hingga 15 karena terjadi peningkatan sensitivitas pada sinaps yang mengatur tonus otot. Terdapat gangguan pada tidur, penderita yang mengalami hipertiroid kadang kala selalu mengalami kelelahan dan muncul kesulitan tidur, untuk penderita hipotiroid mengalami waktu tidur yang panjang selama 12-14 jam perhari.¹³

5. Efek hormon tiroid pada kelenjar endokrin lain

Jika terjadi peningkatan pada sekresi hormon tiroksin dapat membangkitkan laju metabolisme glukosa sehingga meningkatkan kebutuhan insulin yang dieksresikan oleh pankreas. Efek pada fungsi seksual bagi pria jika kekurangan hormon tiroid akan terkena dampak hilangnya *libido* (hasrat dalam berhubungan intim), namun jika terjadi peningkatan sekresi tiroid akan menimbulkan dampak *impotensi* (tidak mampu mempertahankan ereksi). Efek pada fungsi seksual bagi wanita, jika penderita kekurangan hormon tiroid akan memberikan dampak *menoragia* (darah menstruasi yang berlebihan), jika terjadi kelebihan hormon tiroid memberikan dampak *oligomenore* (kurangnya darah menstruasi) terkadang muncul *aminore* (tidak menstruasi).

D. GANGGUAN PADA TIROID

Gangguan ini dikarenakan terjadi perubahan struktur pada kelenjar tiroid atau mengalami disfungsi pada sistem kerja tiroid, gangguan ini memiliki dua macam yaitu hipotiroidisme dan hipertiroidisme yaitu

1. **Hipotiroidisme:** faktor yang menyebabkan hipotiroidisme yaitu ketika kelenjar tiroid tidak menghasilkan hormon yang cukup, dan didapatkan penurunan laju metabolisme, kurangnya yodium pada makanan, yang sudah diketahui bahwa hormon tiroid banyak digunakan untuk metabolisme tubuh, dan juga hipofisis gagal dalam membuat TSH dan TRH, menyebabkan kenaikan berat badan, kurang memproduksi panas pada tubuh, berkurangnya kecepatan jantung dan kekuatan kontraksi curah jantung, berefek pada mental sehingga berkurangnya respon kewaspadaan, berbicara lamban, kemerosotan daya ingat. Jika pada pasien mengalami hipotiroid sejak lahir akan mengalami kretinisme
2. **Hipertiroidisme:** faktor yang menyebabkannya adalah kelebihan dalam mensekresi hormon tiroid, yang secara tanpa sadar menghasilkan TSI (*thyroid stimulating immunoglobulin*), cara kerja TSI sama dengan TSH, TSI mendorong pembuatan dan pertumbuhan tiroid, TSI memanipulasi sekret tiroid yang tidak mempunyai timbal balik seperti TSH sehingga selalu menyekresi hormon tiroid tanpa kendali menyebabkan penambahan produksi panas tubuh abnormal, penurunan berat badan secara drastis, Mudah lelah, gemetar, sesak nafas, terjadi laju kecepatan jantung yang abnormal, pertumbuhan tulang yang abnormal
3. **Nodul tiroid**

Nodul tiroid merupakan abnormalitas dari endokrin dan mudah ditemukan karena tempat kelenjar tiroid yang berada di *superficial*, dapat di diagnostik melalui pemeriksaan fisik maupun menggunakan media, kelainan kelenjar tiroid (endokrin neoplasma) ini kasus terbesar kedua selepas diabetes dan beberapa banyak yang merupakan faktor terjadi kanker tiroid

Contoh Kasus

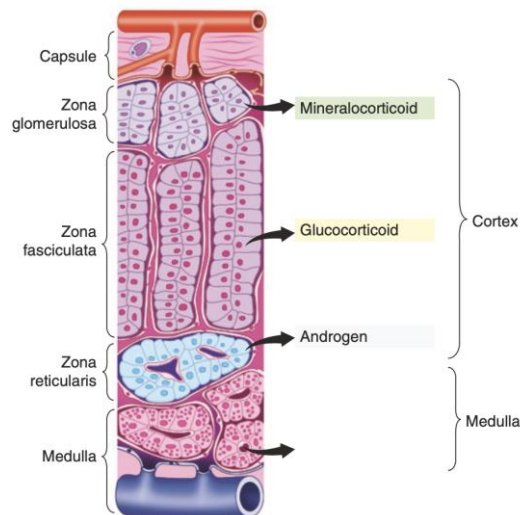
Penyakit yang sering ditemukan pada kasus tiroid *disease*, yaitu kelebihan dalam memproduksi hormon tiroid dengan nama lain hipertiroidisme sehingga ukuran kelenjar tiroid melebihi normalnya bisa sampai 2-3 kali lipat dari ukuran normal, hiperplasia dan lipatan lipatan sel folikel, sel sel yang diproduksi pun menumpuk, penelitian atas penyakit ini yaitu pengambilan *sample* yodium radioaktif memberikan bahwa kelenjar yang mengalami hiperplastik menghasilkan hormon tiroid meningkat sehingga sampai 5-15 kali lipat lebih besar melebihi batas normal. Penyebab utama adalah penyakit autoimun sehingga seharusnya yang merangsang terjadinya penghasilan sekresi hormon tiroid adalah TSH tetapi digantikan oleh TSI (imunoglobulin perangsang tiroid) berikatan pada reseptor TSH tetapi tidak ada timbal balik sehingga terjadinya sekresi tiroid terus menerus dan mengaktifkan sistem cAMP dari sel dan terjadilah hipertiroidisme, dan diduga adanya pelepasan bahan antigen sel tiroid abnormal dari sel-sel tiroid. Hipertiroidisme sendiri terjadi karena adanya adenoma atau nodul yang membesar pada kelenjar tiroid sehingga menghasilkan hormon tiroid yang melebihi batas normalnya yang kita ketahui kelenjar tiroid sendiri menghasilkan banyak hormon tiroid, tetapi adanya adenoma tidak dipastikan terjadi karena autoimun, lalu karena terjadinya sekresi yang berlebihan fungsi dari hormon tiroid ini terhalang dan menekan produksi dari TSH. Penderita penyakit graves ini sering terdapat eksoftalmus parah karena protusi bola mata bisa menarik saraf optik yang memberikan dampak merusak penglihatan mata, eksoftalmus membuat kelopak mata tidak tertutup dengan sempurna sehingga mata pun menjadi kering dan menimbulkan ulkus pada kornea.

BAB 4

KELENJAR ADRENAL

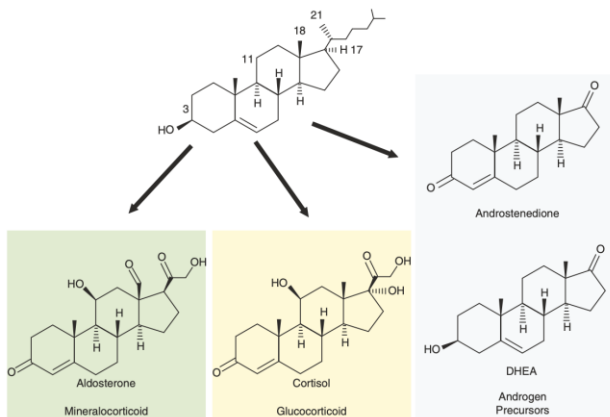
A. KELENJAR ADRENAL, JENIS HORMON DAN MEKANISME KERJA

Kelenjar adrenal dibagi menjadi tiga zona fungsional. Karena perbedaan ekspresi enzim, setiap zona menghasilkan jenis steroid adrenal yang berbeda. Mineralokortikoid diproduksi oleh zona luar glomerulosa (aldosteron). Zona *fasciculata* menghasilkan glukokortikoid (kortisol). Zona *reticularis* menghasilkan prekursor androgen adrenal (*androstenedione* dan *dehydroepiandrosterone* atau DHEA).



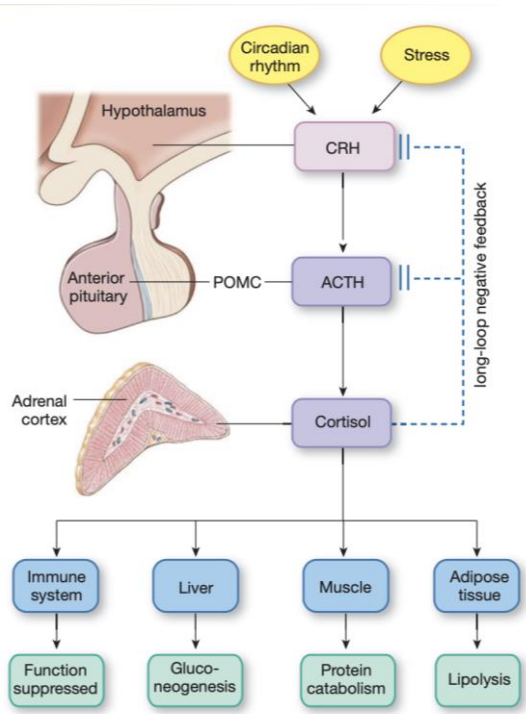
Gambar 4.1 Zona Kelenjar Adrenal, Kortex dan Medulla Kelenjar Adrenal

Ketika hormon steroid disintesis di korteks adrenal, ia segera meninggalkan sel tempat ia diproduksi. Namun, tidak seperti kebanyakan hormon peptida, tidak ada penyimpanan hormon steroid intraseluler yang signifikan, sehingga peningkatan sekresi memerlukan peningkatan sintesis. Karena kolesterol digunakan untuk mensintesis semua kelas hormon kortikal adrenal, korteks adrenal menyimpan sejumlah besar kolesterol, yang dikeluarkan dari sirkulasi oleh *low-density lipoprotein* (LDL) sehingga korteks adrenal memiliki kandungan kolesterol tinggi. Tiga kelas utama hormon steroid dibentuk dengan memodifikasi posisi kimia penting pada kolesterol. Korteks adrenal dapat menghasilkan prekursor androgen selain glukokortikoid dan mineralokortikoid yaitu hormon steroid seks, disebabkan adanya enzim yang dapat mengkonversi kolesterol menjadi prekursor hormon androgen ini. Kerja hormon steroid didasarkan pada jumlah hormon bebas dan sebagian besar hormon terikat dalam aliran darah. Kadar *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) mengatur testosteron total dan mempertahankan kadar testosteron bebas normal di seluruh sumbu hipotalamus-hipofisis-gonad. Perubahan kadar SHBG dapat memengaruhi fraksi yang terikat lemah tetapi bukan fungsi testosteron di tingkat seluler.



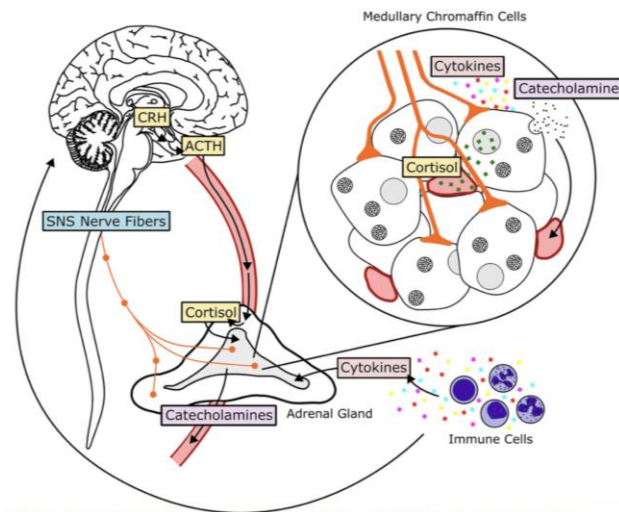
Gambar 4.2 Hormon Korteks Adrenal Berasal dari Kolesterol¹⁴

Hormon steroid mengikat reseptor steroid di sitoplasma atau inti sel. Reseptor hormon steroid milik superfamili besar reseptor nuklir. Di dalam inti sel, kompleks hormon-reseptor berikatan dengan elemen respons dalam DNA gen tertentu dan mengubah ekspresinya. Mempertahankan kadar glukosa darah merupakan fungsi homeostasis penting dari hormon glukokortikoid atau kortisol. Kortisol meningkatkan glukoneogenesis dengan mengaktifkan enzim kunci dalam prosesnya. Kortisol juga meningkatkan lipolisis dan proteolisis, dalam proses penyediaan energi melalui pemecahan cadangan di hati. Insufisiensi kortisol dapat menyebabkan terjadinya hipoglikemia, sedangkan hiperglikemia merupakan kondisi yang secara umum terjadi pada sindrom *Cushing*.



Gambar 4.3 Kontrol Sekresi Hormon Kortisol¹⁵

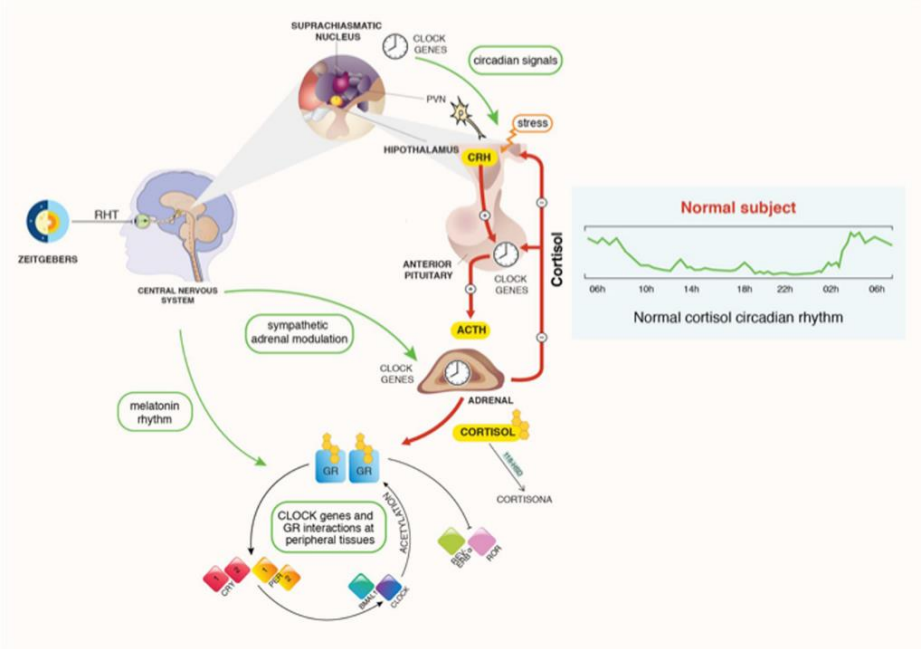
Selain metabolisme glukosa, kortisol juga menjaga tekanan darah tetap stabil dengan meningkatkan reseptor 1-adrenergik pada arteriol, memungkinkan katekolamin melakukan vasokonstriksi pembuluh darah. Kondisi hipotensi akibat kerja katekolamin yang terganggu dapat terjadi pada insufisiensi adrenal. Fungsi penting lain dari kortisol untuk menekan sistem kekebalan tubuh. Dosis tinggi kortisol digunakan untuk mengobati penyakit autoimun, mencegah penolakan organ, dan menginduksi apoptosis limfosit dalam pengobatan leukemia. Kortisol menekan sistem kekebalan dengan menghambat fosfolipase A2, yang biasanya melepaskan asam arakidonat dari membran sel; menghambat pematangan makrofag dan granulosit; dan mengubah pola ekspresi sitokin.



Gambar 4.4

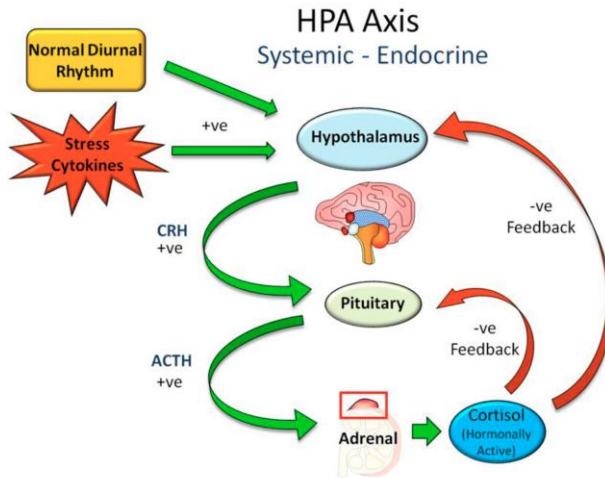
Corticotropin Releasing Hormone (CRH) yang dilepaskan ke dalam sirkulasi portal oleh hipotalamus menyebabkan pelepasan hormon *Adrenocorticotropic Hormone* (ACTH), yang kemudian bekerja pada korteks adrenal untuk meningkatkan produksi kortisol. Kortisol menghambat sekresi CRH dan ACTH dalam sistem umpan balik negatif. Sekresi kortisol memiliki ritme sirkadian,

dengan kadar serum tertinggi terjadi pada pagi hari dan kadar serum terendah terjadi malam hari. *Nukleus Suprachiasmatic* (SCN) mengatur ritme sirkadian melalui jaringan kompleks gen jam khusus sel yang memodulasi pelepasan CRH dari nukleus paraventricular.¹⁶



Gambar 4.5 Ritme Sirkadian pada HPA Axis¹⁶

Stres fisik dan emosional, serta stresor lain seperti infeksi, hipotensi, dan hipoglikemia, semuanya merupakan rangsangan sekresi CRH. Infeksi, khususnya, menyebabkan pelepasan sitokin (faktor nekrosis tumor dan interleukin-1 dan interleukin-6), yang mengaktifkan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA).

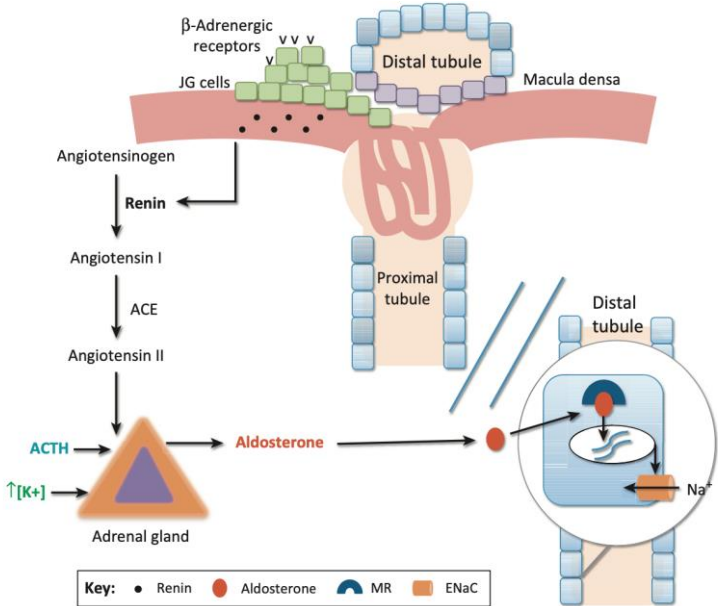


Gambar 4.6 Regulasi Level Plasma Kortisol oleh Axis Hypothalamic Pituitary Adrenal¹⁷

Mineralokortikoid (aldosteron) berfungsi mengatur volume ekstraseluler dan konsentrasi kalium pada plasma. Aldosteron merangsang reabsorpsi natrium di tubulus kolektif pada ginjal, disertai peningkatan reabsorpsi air, menyebabkan peningkatan volume ekstrasel. Dari sisi basal sel (permukaan sel yang berhadapan dengan pembuluh darah), aldosteron memasuki sel dan berikatan dengan reseptor mineralokortikoid (MR). Dimer MR berikatan dengan gen ENaC, meningkatkan produksi ENaC, yang kemudian terlokalisasi ke sisi apikal sel (permukaan sel yang berhadapan dengan sisi lumen nefron). Sel yang teraktivasi dengan aldosteron, K⁺ disekresikan ke dalam lumen tubulus melalui saluran K⁺ untuk dieksresikan melalui urin. Hiperkalemia dikaitkan dengan defisiensi aldosteron, sedangkan hipokalemia dikaitkan dengan kelebihan aldosteron.

Sistem renin-angiotensin mengontrol produksi aldosteron. Sekresi renin dari sel juxtaglomerular ginjal dirangsang oleh penurunan tekanan darah dan peningkatan sistem saraf simpatis. Renin mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I, yang kemudian diubah menjadi angiotensin II oleh enzim

pengubah angiotensin, atau ACE, di paru-paru. Angiotensin II kemudian merangsang zona glomerulosa korteks adrenal untuk menghasilkan aldosteron. Angiotensin II berikatan dengan reseptor pada sel glomerulosa, menyebabkan depolarisasi dan aktivasi transkripsi aldosteron sintase (CYP11B2). Dengan mengurangi fluks K⁺ keluar sel dan menyebabkan depolarisasi, peningkatan kadar K⁺ serum secara langsung merangsang produksi aldosteron di dalam sel yang sama.



TRENDS in Endocrinology & Metabolism

Gambar 4.7 Fisiologi Hormon Aldosteron¹⁸

Sementara DHEA dan androstenedion kelenjar adrenal dapat diubah menjadi testosteron, jumlah testosteron yang dihasilkan oleh steroid adrenal ini jauh lebih rendah daripada jumlah testosteron yang diproduksi oleh testis pada pria. Ovarium wanita, di sisi lain, menghasilkan testosteron jauh lebih sedikit daripada testis pria. Akibatnya, pada wanita normal, produksi androgen adrenal menyumbang kira-kira setengah dari aksi androgen setelah pubertas, dengan separuh lainnya berasal dari produksi androstenedion ovarium. Hasil

adanya kadar androgen tinggi pada laki-laki menyebabkan maskulinisasi pada janin laki-laki, sementara selama masa pubertas menyebabkan virilisasi pada anak laki-laki. Pada wanita, level androgen yang lebih rendah merangsang perkembangan rambut seksual, yang terbatas pada area ketiak dan kemaluan.

Selama kehidupan janin, zona korteks kelenjar adrenal menghasilkan DHEA dan DHEAS, tetapi jumlahnya akan menurun setelah lahir disebabkan involusi. Sekitar usia enam tahun, produksi prekursor androgen adrenal akan dimulai kembali.

B. KONDISI PATOLOGIS KELENJAR ADRENAL

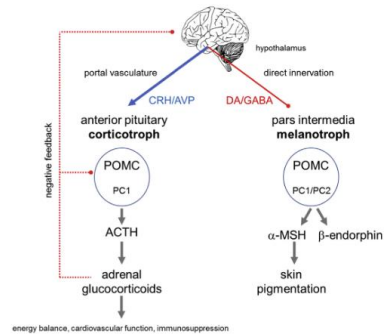
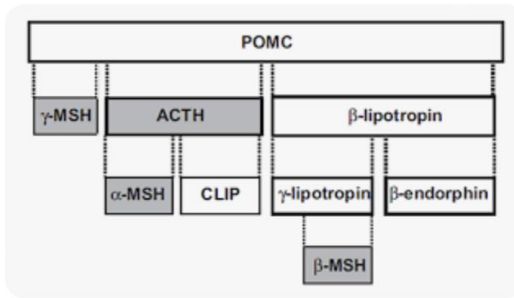
Insufisiensi adrenal terjadi kurang lebih pada 1% dari populasi. Gangguan ini disebabkan oleh supresi pada aksis HPA secara kronis karena pemberian glukokortikoid eksogen, sehingga penderita tidak memiliki produksi glukokortikoid endogen ketika glukokortikoid eksogen dikurangi atau dihentikan. Produksi aldosteron tidak terpengaruh karena lebih merespons sistem renin-angiotensin daripada ACTH. Jika pemberian glukokortikoid eksternal dihentikan secara tiba-tiba setelah 2 minggu, akan terjadi penekanan aksis HPA dan menyebabkan insufisiensi adrenal. Diperlukan waktu dalam hitungan bulan hingga tahun setelah penghentian terapi untuk mengembalikan aksis HPA dapat melakukan produksi glukokortikoid endogen normal.¹⁹

Penyakit Addison terjadi karena kerusakan korteks adrenal sehingga terjadi gangguan produksi hormon steroid adrenal. Insufisiensi adrenal primer adalah nama lain untuk penyakit Addison. Penyakit Addison relatif jarang, dengan prevalensi sekitar satu dari setiap 10.000 orang. Insufisiensi adrenal sentral disebabkan oleh disfungsi hipotalamus, mengakibatkan defisiensi ACTH.

Sementara insufisiensi adrenal sekunder disebabkan oleh defek kelenjar hipofisis.

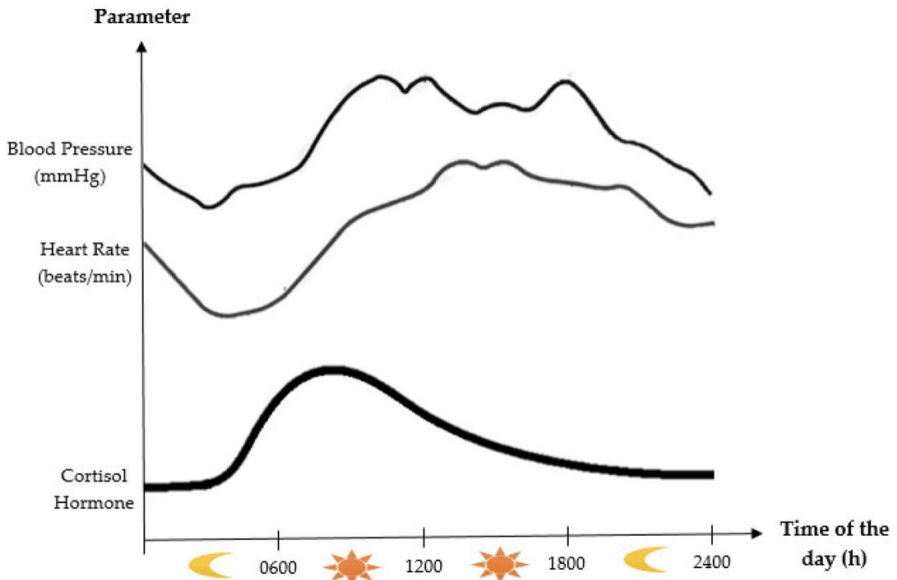
Karena penyakit Addison menyebabkan defisiensi glukokortikoid dan mineralokortikoid, pasien mungkin mengalami penurunan volume dan hipotensi akibat kehilangan natrium dan air, hiperkalemia akibat gangguan ekskresi K⁺, dan hipoglikemia. Hiponatremia mempengaruhi sekitar 70% pasien penyakit Addison karena defisiensi aldosteron dengan kehilangan Na⁺ dan peningkatan pelepasan ADH karena tidak adanya umpan balik negatif kortisol pada tingkat hipotalamus. Hiperkalemia umumnya dianggap sebagai gejala penyakit Addison, tetapi hanya terlihat pada sekitar separuh pasien. Selama masa stres atau infeksi, penyakit Addison dapat menyebabkan krisis adrenal yang fatal, di mana gabungan defisiensi glukokortikoid dan mineralokortikoid membuat pasien berisiko tinggi mengalami hipotensi berat.

Pada kondisi pembentukan kortisol yang terganggu, penghambatan umpan balik ACTH akan menghilang. Hilangnya penghambatan umpan balik sekresi ACTH oleh kortisol pada hipotalamus dan kelenjar hipofisis menyebabkan peningkatan kadar ACTH yang nyata pada insufisiensi adrenal primer. ACTH dapat mengikat reseptor MSH pada konsentrasi tinggi karena bagian MSH terdapat didalam molekul ACTH. Akibatnya, pada insufisiensi adrenal primer, konsentrasi ACTH yang tinggi merangsang produksi melanin di kulit, mengakibatkan peningkatan pigmentasi kulit, terutama pada lipatan kulit atau area gesekan kulit. Sebaliknya, pasien dengan insufisiensi adrenal sentral (defisiensi ACTH) memiliki warna kulit alabaster.²⁰



Gambar 4.8 Kontrol Produksi ACTH dan MSH

Produksi kortisol bervariasi sepanjang hari, menghasilkan kadar serum yang tinggi pada pagi hari dan kadar serum yang sangat rendah pada tengah malam. Pengukuran darah basal dilakukan dengan mempertimbangkan ritme ini saat mengevaluasi aksis adrenal. Sebaliknya, bekerja di malam hari dan situasi kehidupan yang penuh tekanan mengganggu ritme diurnal yang normal. Sebelum mengevaluasi aksis HPA, harus dievaluasi tentang kebiasaan kerja dan tidur mereka, serta potensi stres kehidupan.²¹ Kadar kortisol diukur baik dalam keadaan basal atau tidak terstimulasi dan setelah stimulasi untuk mendeteksi insufisiensi adrenal. Pada jam 8 pagi, kadar kortisol serum dan ACTH diukur untuk menyingkirkan insufisiensi adrenal (dengan asumsi siklus siang-malam normal). Kadar kortisol serum yang rendah pada waktu ini menunjukkan insufisiensi adrenal (defisiensi glukokortikoid). Tingkat ACTH yang rendah menunjukkan insufisiensi adrenal sentral jika kortisol pukul 8 pagi rendah; tingkat ACTH yang tinggi menunjukkan insufisiensi adrenal primer. Kadar kortisol pada sumbu adrenal, seperti kadar hormon tiroid pada sumbu tiroid, sangat bervariasi pada pasien normal. Karena nilai kisaran normal yang luas, sulit untuk menentukan kekurangan hormon hanya berdasarkan pengukuran hormon produk akhir di aksis.²²



Gambar 4.9 Diagram yang Menunjukkan Ritme Sirkadian dari Tekanan Darah, Detak Jantung, dan Hormon Kortisol²³

Tes stimulasi sering diperlukan untuk mendiagnosis insufisiensi adrenal. Hipoglikemia, atau penurunan kadar glukosa serum, merupakan stimulan kuat untuk sekresi kortisol, bekerja melalui stimulasi CRH hipotalamus. Hipoglikemia yang diinduksi insulin dengan demikian merupakan tes yang sangat baik dari aksis HPA dan sering dianggap sebagai "standar emas". Peningkatan kortisol kurang dari 18 mcg/dL menunjukkan insufisiensi adrenal. Tes ini dapat diandalkan untuk menentukan insufisiensi adrenal sentral dan insufisiensi primer. Karena didasarkan pada sumbu HPA utuh, dapat mendeteksi insufisiensi adrenal sentral akut dan kronis. Namun tes ini jarang digunakan karena risiko hipoglikemia berat dan perlunya pemantauan pasien secara terus menerus.²⁴

ACTH sintetik (*cosyntropin*) memiliki potensi biologis penuh dari ACTH asli dan umumnya digunakan untuk merangsang korteks adrenal. Respon normal terhadap bolus SC atau IV ACTH adalah peningkatan kortisol serum hingga

setidaknya 18 mcg/dL. Tes tidak boleh dilakukan jika kadar kortisol sudah 18 mcg/dL atau lebih tinggi. Pada atrofi kortikal adrenal, korteks adrenal tidak cukup untuk menghasilkan respons kortisol yang normal. Sementara defisiensi mineralokortikoid selain defisiensi glukokortikoid pada kondisi ini. Defisiensi mineralokortikoid, ditemukan hasil laboratorium tambahan termasuk hiponatremia, hiperkalemia, dan peningkatan kreatinin.²⁵

Kondisi patologis yang menyebabkan sekresi hormon korteks adrenal berlebihan. Kondisi saat sekresi aldosteron berlebihan disebut sebagai hiperaldosteronisme primer, sedangkan kelebihan sekresi glukokortikoid disebut sebagai sindrom *Cushing*. Sindrom *Cushing* paling sering disebabkan oleh penyakit *Cushing*, yang disebabkan oleh tumor hipofisis yang mensekresi ACTH. Sekresi ACTH ektopik, yang biasanya disebabkan oleh tumor karsinoid paru tetapi juga dapat disebabkan oleh kanker paru, merupakan penyebab lain sindrom *Cushing* pada 15% pasien. Adenoma adrenal menyebabkan sindrom *Cushing* pada sekitar 10%.²⁶

Pemberian glukokortikoid secara berlebihan menyebabkan hipertensi, hipokalemia, hiperglikemia, obesitas sentral, kelemahan otot, osteopenia, disfungsi imun, dan kegagalan pertumbuhan linier pada anak-anak. Hipertensi dan hipokalemia disebabkan oleh pengikatan kortisol yang berlebihan pada reseptor mineralokortikoid. Kelebihan glukokortikoid menyebabkan kerusakan protein pada kulit, otot, dan tulang. Kerusakan ini mengakibatkan memar, pembentukan striae keunguan yang besar, kelemahan otot proksimal, dan osteopenia. Obesitas pada sindrom *Cushing* terjadi terutama di bagian perut, menghasilkan obesitas sentral dengan pengecilan lengan dan tungkai perifer. Pembesaran bantalan lemak supraklavikula, "*moon facies*" (akumulasi lemak di pipi dan daerah temporal), dan "punuk kerbau" (akumulasi lemak dorsoserviks) semuanya digambarkan sebagai fitur penampilan Cushingoid.²⁷



HYPOTALAMUS DAN PYTUITARI

A. *HYPOTHALAMUS DAN PYTUITARI (HIPOFISIS)*

Hypothalamus adalah bagian kecil dari otak yang berfungsi menerima stimulus secara langsung maupun tidak langsung dari seluruh bagian otak, *hypothalamus* berada pada *system* limbik yang memiliki beberapa fungsi yaitu sebagai pusat perilaku, pusat pengatur suhu, osmolalitas cairan dalam tubuh, pusat seksualitas, pusat dorongan untuk makan dan minum, pusat pengatur pertumbuhan tubuh, pusat emosional dan rasa senang. Hormon yang dihasilkan dari *hypothalamus* merupakan sumber peptida yang akan memancing stimulasi atau menghambat pelepasan hormon oleh kelenjar hipofisis anterior. Yang termasuk dalam hormon stimulator adalah *thyrotropin-releasing hormone* (TRH), *growth-hormone-releasing hormone* (GHRH), *corticotropin-releasing hormone* (CRH), dan *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), lalu yang termasuk hormon penghambat adalah *Growth-hormone-inhibiting-hormone* atau *somatostatin*, *GnRH associated peptide* (GAP). *Pytuitari* atau disebut juga Hipofisis merupakan kelenjar endokrin yang berbentuk lonjong sebesar biji kacang yang terletak dibawah *hypothalamus* lebih tepatnya di *sella turcica ossis sphenoidalis* dalam *cavum cranii*,

mekanisme kerja hipofisis diatur oleh *system* saraf pusat melalui *hypotalamus*, *hypotalamus* dan *hypofisis* dihubungkan oleh infundibulum yang didalamnya terdapat banyak seraf saraf dan pembuluh darah.²¹

Hipofisis terbagi menjadi 3 lobus yaitu hipofisis anterior, hipofisis intermedia dan hipofisis posterior dengan masing-masing memiliki fungsi yang berbeda-beda. Hipofisis mengontrol semua kelenjar pada sistem endokrin maka dari itu sebutan dari kelenjar hipofisis adalah "*Master Gland*". Kelenjar hipofisis memiliki keterkaitan dengan kelenjar-kelenjar endokrin lainnya, hipofisis ini akan memberikan sinyal ke kelenjar yang lain seperti hormon tiroid, kortisol, estrogen, testosteron dan yang lain.¹⁵

1. Lobus Anterior Hipofisis

Hipofisis anterior atau disebut juga dengan Adenohipofisis ini mengatur proses fisiologik tubuh termasuk pertumbuhan reproduksi dan *stress*. Hipofisis anterior menghasilkan enam hormon dengan target dan aksi yang berbeda-beda, yaitu *Growth Hormone (GH)*, *Adrenocorticotropic Hormone (ACTH)*, *Thyroid Stimulating Hormone (TSH)*, *Prolaktin*, *Luteinizing Hormone (LH)*, *Folicle Stimulating Hormone (FSH)*. Prolaktin memiliki fungsi di kelenjar mammae, sedangkan lima hormon lainnya memiliki fungsi untuk menstimulasi organ lain secara aktif untuk mensekresi hormone yang aktif. Hipofisis anterior juga menghasilkan propriomelanokortin, yang dihasilkan oleh *hypothalamus* dan sel dari hipofisis inrtemedia.²⁸

a. Prolaktin (PRL)

Hormone prolaktin berperan untuk meningkatkan pertumbuhan kelenjar payudara, stimulasi sintesis air susu dan memacu ovarium untuk menghasilkan hormon estrogen dan progesteron. Prolaktin terdiri dari residu asam amino dan ada tiga penghubung seperti jembatan disulfida. Struktur dari prolaktin serta reseptornya memiliki kesamaan dengan *growth* hormon. Hubungan

estrogen dan progesteron, *prolactin* dapat menyebabkan sekresi air susu dari mammae wanita, *prolactin* juga dapat menghambat gonadotropin pada ovarium untuk mencegah ovulasi pada wanita yang sedang menyusui atau pada wanita dengan tumor yang mensekresi prolaktin. Prolaktin memiliki efek yang lemah, karena hormon ini hanya bekerja setelah kelenjar payudara dalam kondisi prima oleh estrogen, progesteron, glukokortikoid, GH, tiroksin dan insulin, dimana akan memberikan efek persimif. Ejeksi susu dari kelenjar payudara juga di pengaruhi oleh hormon oksitosin yang dikeluarkan dari hipofisis posterior.²⁹

Hypotalamus mengeluarkan dua hormon yaitu TRH dan polipeptida sebagai hormon inhibitor dan rangsang yang akan mengatur stimulasi sekresi prolaktin, regulasi dari hormone ini diatur melalui inhibisi tonik. *Prolactine Inhibiting Factor* (PIF), sekarang dikenal sebagi dopamin yang dihasilkan oleh nucleus arkuata, akson yang berasal dari sel ini akan berproyeksi ke aminensia mediana, produk yang dihasilkan nantinya akan disekresikan ke pleksus dan dibawa ke adenohipofisis melalui *system porta*, sekresi prolaktin dipengaruhi oleh latihan, stres, tidur, kehamilan serta stimulasi dari puting susu. Setiap bulan sebelum dimulainya menstruasi, sekresi dari PIF berkurang dan prolaktin akan meningkat tetapi belum cukup untuk menstimulasi produksi air susu sehingga pada payudara akan terasa nyeri. Dalam siklus menstruasi yang berulang, PIF akan kembali disekresi dan tingkat prolaktin akan menurun, tetapi saat wanita sedang hamil tingkat prolaktin akan tinggi hal ini disebabkan oleh *Prolactin Releasing Hormone* (PRH) oleh hipotalamus. Saat seorang bayi sedang menyusui akan terjadi penurunan dari sekresi PIF dari hipotalamus.

Pada pria hormone prolaktin tidak memiliki fungsinya, tetapi apabila terjadi sekresi yang berlebihan makan akan menyebabkan disfungsi ereksi yang berpotensi terjadi ketidakmampuan untuk melakukan ereksi penis.³⁰

b. *Growth Hormone* (GH)

Growth hormon merupakan hormon paling banyak yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis anterior. Hormon ini disintesis oleh sel somatotrop. Sel paling banyak jumlahnya di dalam hipofisis. Konsentrasi hormon ini di dalam hipofisis 5-15 mg/g. Hormon ini bekerja dengan merangsang jaringan-jaringan tubuh, terutama bekerja pada tulang, otot, dan tulang rawan. Fungsi utama GH adalah sintesis dan sekresi hormon protein kecil yang disebut dengan *insulinlike growth factor* atau somatomedin, dengan merangsang hati dan ginjal. Secara normal GH aktif pada masa kanak-kanak dan remaja, saat sebelum tertutupnya epifisis pada kanak-kanak, GH akan mempengaruhi pertumbuhan tulang. Pada orang dewasa juga akan tetap disekresikan pada saat gerak badan atau tubuh sedang dalam tekanan-tekanan.³¹

GH juga mempengaruhi kadar glukosa dalam tubuh, yaitu dengan meningkatkan pengeluaran glukosa *hepatic* dan menekan efek anti insulin di otot. Saat seorang selesai makan maka kadar gula dalam darah akan naik dan GH tidak dapat bekerja, namun sebaliknya apabila kadar gula dalam darah menurun maka GH akan bekerja secara maksimal. *Hypothalamus* akan menghasilkan dua hormon yang akan mempengaruhi sekresi GH, *Growth Hormone Releasing Hormone* (GHRH) dihasilkan oleh nuklei arkuata, GHRH akan bekerja dalam meningkatkan sekresi GH dan *Growth Hormone Inhibiting Hormone* (GIH) atau somatostatin yang dihasilkan oleh *nuklei paraventricular* yang dapat menekan produksi hormon, akson dari sel ini akan berproyeksi ke eminensia mediana, produk yang dihasilkan akan disekresikan ke pleksus primer dan dibawa ke adenohipofisis melalui sistem porta. Sekresi dari GH ini bersifat episodik, dimana somatostatin lebih tonik. Stimulus yang dapat meningkatkan sekresi GH contohnya adalah hipoglikemia, latihan, tidur dan

stres-stres yang lain, selain glukosa, sekresi GH juga dapat dihambat oleh kortisol.³²

Kekurangan dan kelebihan hormon ini bersifat patologis. Kekurangan hormon ini akan menyebabkan kretisme/dwarfisme yaitu pertumbuhan yang lambat, pertumbuhan seseorang akan tetap berjalan namun pertumbuhan tulang sangat terhambat. Sedangkan apabila kelebihan hormon ini pada masa pertumbuhan akan mengakibatkan pertumbuhan yang tidak terkendali atau menjadi lebih cepat dari pertumbuhan normalnya disebut juga dengan Gigantisme. Lalu ada akromegali, penyebabnya adalah kelebihan sekresi GH pada masa dewasa dan terjadilah pertumbuhan tidak normal pada beberapa bagian tubuh. Akromegali biasanya terjadi diatas usia 20 tahun ke atas.³³

c. Hormon Reproduksi

Masa transisi dari anak-anak menuju ke dewasa disebut pubertas, pada masa ini banyak perubahan yang terjadi baik perubahan homon, fisik, psikis maupun sosial. Pada bagian sistem reproduksi terdapat perubahan yang berbeda pada wanita maupun pria dipengaruhi oleh sistem hormonal. Pada *hypothalamus* bagian media akan mensintesis hormon GnRH setiap 90-120 menit yang akan berikatan dengan reseptor di hipofisis anterior sehingga akan menstimulasi pelepasan hormon *Follicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH). Kedua hormon ini akan membawa pengaruh baik pada organ reproduksi pria dan wanita, terutama hormon FSH yang sangat berpengaruh pada perkembangan sel germinal di kedua jenis kelamin dan sintesis estrogen ovarium wanita, LH dan hCG merangsang sintesis steroid seks androgenik baik pada testis maupun ovarium, dan produksi progesterone oleh korpus luteum. LH, FSH, dan hCG tidak mempunyai aktivitas klinis penting diluar traktus reproduksi. Steroid seks dianggap sebagai satu-satunya pengatur

produksi hormon gonadotropin. Akhir-akhir ini, peptida gonad mempunyai sifat pengatur penting sekresi FSH. Inhibin dan follistatin menekan pelepasan FSH, dan aktivin merangsang pelepasan FSH. Sintesis dan fungsi hormon reproduksi berbeda, tetapi saling berhubungan dan mempengaruhi.³⁴

d. *Luteinizing Hormone (LH) dan Follicle Stimulating Hormone (FSH)*

Hormon FSH dan LH akan terikat dengan reseptor yang berada pada membrane plasma sel target. Pada wanita sel targetnya adalah ovarium. Setiap bulan FSH akan memulai ekspansi beberapa folikel ovarium, FSH juga akan memberikan stimulus sel-sel folikel untuk mengeluarkan estrogen (hormon seks wanita) dan pada pria FSH akan merangsang produksi sperma di testis. Pelepasan GnRH dan FSH akan ditekan oleh hormon estrogen pada wanita dan testosteron pada pria. Hal ini akan mengakibatkan aktifnya enzim adenyl siklase dan meningkatkan produksi cAMP. Pada wanita LH akan memicu terjadinya ovulasi yaitu pelepasan oosit sekunder oleh ovarium. LH akan memberikan stimulus untuk pembentukan korpus luteum dan sekresi hormon progesterone. LH juga yang akan produksi testosteron oleh sel Leydig.³⁵

Sekresi dari LH dan FSH ini distimulasi oleh *gonadotropin releasing hormone* (GnRH), suatu dekaeptida yang dihasilkan di area preoptik bagian media dari hipotalamus. Akson dari sel ini berproyeksi ke eminensia mediana, dimana produknya disekresikan melalui pleksus primer dan dibawa ke adenohipofisis melalui sistem porta. Sekresi dari LH dan FSH dipengaruhi oleh mekanisme *feedback* positif dan negatif dari GnRH. Inhibin yang dihasilkan oleh gonad berperan untuk menghambat sekresi FSH. GnRH merupakan pusat dari kontrol basal gonadotropin.³⁶ Proses sekresi basal gonadotropin ini akan dipengaruhi oleh beberapa proses:

- Episode sekresi; Pada wanita dan pria proses ini berkaitan dengan LH dan FSH yang bersifat periodik.
- *Positive feedback*; Pada wanita selama masa menstruasi, yang memberikan umpan balik positif adalah hormon estrogen. Umpan balik positif ini akan diberikan untuk GnRH untuk mensekresi LH dan FSH serta peningkatan estrogen selama fase folikular. Pada fase ini akan terjadi sekresi LH dan FSH pada pertengahan siklus, akibatnya ovum akan menjadi matang dan terjadilah ovulasi. Proses ovulasi terjadi pada hari ke 10-12. Pada hari ke 14 korpus luteum akan terbentuk dan akan mengalami involusi yang dikarenakan oleh turunnya kadar estradio dan progesterone sehingga akan mengakibatkan proses menstruasi.
- *Negative feedback*; Proses ini akan berdampak pada sekresi gonadotropin. Pada wanita akan terjadi kegagalan pembentukan gonad primer dan terjadinya menopause yang disebabkan kadar LH dan FSH meningkat.

e. Hormon Reproduksi pada Pria.

Testis dikontrol oleh dua hormon gonadotropin yaitu FSH dan LH dan mengeluarkan beberapa hormon yang berpengaruh terhadap organ reproduksi pria yang secara kolektif disebut hormon androgen, testosterone, dihidrotestosteron dan androsteron. FSH dan LH bekerja pada komponen testis yang berbeda, LH akan bekerja pada sel leydig untuk mengatur sekresi testosterone, sedangkan FSH bekerja pada tubulus seminiferosa, terutama pada sel Sertoli untuk meningkatkan spermatogenesis. Testosterone merupakan hormon yang paling banyak dibandingkan dengan yang lain, namun pada jaringan target testosterone ini akan berubah menjadi dihidrotestosteron, seperti kelenjar prostate pada pria dewasa dan genitalia

externa pada fetus. Testosteron merupakan hormon seks steroid pada pria yang sangat dominan. Hormon ini memiliki berat berta 288,42 Dalton. Proses sintesis testostosterone berlangsung di sel *intersitial*, leydig yang berada diantara tubus seminiferous yang akan memberikan respon pada LH.³⁷

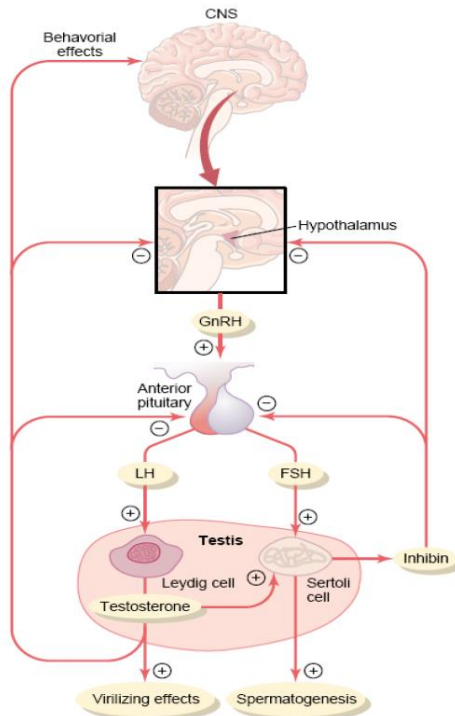
Pada masa kanak-kanak sel leydig tidak aktif bahkan testis hampir tidak mensekresikan testostosterone, tetapi jumlahnya banyak pada bayi laki-laki yang baru lahir selama beberapa bulan pertama dan pada pria dewasa yang sedang mengalami masa pubertas. Pada kedua masa ini testis akan mensekresikan banyak testostosterone. Dalam aliran darah testoteron terikat oleh protein serum dan sebagian tidak terikat. Sebanyak 60% testoteron terikat kuat dengan binding protein utama yaitu SHGB dan sekitar 38% terikat lemah dengan albumin dan *corlisol binding globulin*. Sekitar 2% sirkulasi testoteron tidak terikat oleh protein serum. Testostosterone memiliki peran terhadap perkembangan karakteristik tubuh pria termasuk pembentukan penis, skrotum, epididymis, vas deferens vesika seminalis dan kelenjar prostat. Testostosterone juga memiliki peran lain dalam pertumbuhan organ skeletal pria, yaitu laring yang berperan pada pertumbuhan suara dan kartilago epifisial yang akan mempengaruhi pertumbuhan rambut pada daerah pubis, axilla, janggut, jambang, dada, abdomen, dan daerah punggung, aktivitas kelenjar sebacea dan perubahan tingkah laku. Pada wanita juga akan memproduksi secara normal hormon tertosteron namun dalam jumlah yang lebih sedikit. Berikut adalah tabel perbedaan harga normal testostosterone pada wanita dan pria dari waktu ke waktu.³²

Tabel 5.1 Harga Normal Hormon Testosteron pada Pria dan Wanita

| Hormon | Jenis kelamin | Unit konvensional |
|---------------|----------------------|--------------------------|
| Testosteron | Wanita | (ng/dL) |
| | Prepubertas | 5-13 |
| | Pubertas | 9-24 |
| | Dewasa | 30-70 |
| | Pria | |
| | Prepubertas | 8-14 |
| | Pubertas | 84-180 |
| Dewasa | 300-1000 | |

(Disadur dari Greenspan dan Strewler, 1997) ⁽⁵⁾

Walaupun sekresi LH dan FSH sama-sama distimulasi oleh GnRH, tetapi konsentrasi kedua hormone ini dalam plasma tidak sama, hal ini disebabkan karena diantara letupan-letupan sekretornya LH dibersihkan dari darah lebih cepat dibandingkan dengan FSH yang di metabolisme lebih lambat. Kedua selain GnRH testostosterone dan inhibin secara berbeda mempengaruhi kecepatan sekresi LH dan FSH(4). Testosteron akan menurunkan pengeluaran GnRH dengan cara bekerja pada *hypotalamus* sehingga secara tidak langsung dapat menurunkan kadar LH dan FSH yang disekresikan di hipofisis anterior. Ada satu cara lagi dengan cara hipofisis akan mengurangi sensibilitas sel sel sekretorik LH terhadap GnRH sehingga dapat dilihat bahwa testostosterone akan menimbulkan eke *negative* yang lebih besar terhadap sekresi LH dibandingkan sekresi FSH. Sinyal inhibitorik testis untuk mengontrol sekresi FSH adalah hormone peptide, inhibin yang disekresikan oleh sel sertoli. Inhibin diperkirakan secara langsung pada hipofise anterior untuk menghambat sekresi FSH, kedua cara ini dinamakan *feedback* negatif.³⁸



Gambar 5.1 Pengaturan Hormon Testosteron oleh Hormon Gonadotropin

LH dan FSH sama-sama memiliki peran penting terhadap kontrol spermatogenesis yang efeknya akan mempengaruhi sel Sertoli. FSH berikatan dengan reseptor spesifik yang melekat pada sel Sertoli dalam tubulus seminiferous. Hal ini dapat menyebabkan sel tumbuh dan mengeluarkan berbagai macam bahan *spermatogenic*. Kadar testosteron yang tinggi dibutuhkan untuk mempertahankan pembentukan sperma.

f. Hormon Reproduksi pada Wanita

Sistem hormon wanita terdiri dari tiga hormon utama GnRH yang dikeluarkan oleh *hypothalamus*, FSH dan LH yang dikeluarkan oleh hipofisis anterior, Estrogen dan Progesteron merupakan hasil produk dari ovarium sebagai respon terhadap FSH dan LH.

a) Estrogen

Estrogen merupakan senyawa steroid yang memiliki fungsi utama sebagai hormon seks wanita. Hormon ini dihasilkan saat FSH disekresikan kemudian masuk dalam aliran darah, hal ini dapat mengakibatkan folikel yang belum matang menjadi matang. Menjelang ovulasi estrogen akan semakin banyak dan dapat menyebabkan cairan serviks menjadi lebih encer dan banyak sehingga dapat menyebabkan suhu basal tubuh menurun. Tiga jenis estrogen utama yang terdapat secara alami dalam tubuh wanita adalah estradiol, estriol, dan estron. Sejak *menarche* sampai menopause, estrogen utama adalah 17β -estradiol. Di dalam tubuh, ketiga jenis estrogen tersebut dibuat dari androgen dengan bantuan enzim. Estradiol dibuat dari testosteron, sedangkan estron dibuat dari androstenadion. Estron bersifat lebih lemah daripada estradiol, dan pada wanita *pascamenopause* estron ditemukan lebih banyak daripada estradiol. Estrogen digunakan sebagai bahan pil kontrasepsi dan juga terapi bagi wanita menopause, karena saat wanita memasuki tahap menopause, estrogen mulai berkurang sehingga dapat menimbulkan beberapa efek seperti kecemasan berlebihan(4).

Estrogen terdapat pada pria maupun wanita, tetapi pada wanita subur jauh lebih banyak. Hormon ini menyebabkan perkembangan dan mempertahankan tanda-tanda kelamin sekunder pada wanita seperti pertumbuhan payudara, penebalan dinding endometrium dan pengaturan siklus haid.³⁹ Ada beberapa efek yang dihasilkan oleh estrogen yaitu:

1) Efek estrogen terhadap *system* reproduksi wanita.

Fungsi primer dari estrogen dapat menyebabkan proliferasi seluler dan pertumbuhan jaringan dari organ seks.

2) Efek estrogen terhadap uterus dan organ seksual externa wanita.

Pada saat pubertas jumlah estrogen akan bertambah 20 kali lipat bahkan bisa lebih hal ini dapat menyebabkan pertumbuhan pada ovarium, tuba falopii, uterus dan vagina sekret organ eksterna genitalia dengan menyimpan lemak bagian atas pubis dan labia mayora.

3) Efek estrogen terhadap tuba falopii.

Tuba falopii akan mengalami penebalan pada lapisan mukosa sama seperti uterus. Estrogen dapat menyebabkan proliferasi dari lapisan jaringan glandular dan menyebabkan jumlah epitel bersilia bertambah.

4) Efek estrogen terhadap payudara.

Estrogen dapat menyebabkan perkembangan jaringan stromal dari payudara, pertumbuhan kelenjar pada payudara, penyimpanan lemak pada payudara

5) Efek estrogen terhadap distribusi rambut.

Rambut akan tumbuh di regio pubis dan ketiak pada masa pubertas akibat dari dibentuknya androgen dan meningkatnya jumlah distribusi rambut.

6) Efek estrogen terhadap kulit.

Estrogen dapat membuat kulit menjadi lebih halus dan lembut, akan tetapi pada kulit orang dewasa akan lebih tebal dari pada anak-anak.

b) Progesteron

Progesteron memiliki peran yang penting sama seperti estrogen yaitu peran terhadap regulasi seks hormon wanita. Progesteron merupakan hormon yang dihasilkan setelah pelepasan ovulasi. Progesteron berfungsi sebagai pemelihara lapisan uterus sebagai persiapan ovum yang telah dibuahi. Hormon ini dihasilkan dari sekresi korpus luteum. Pada awal menstruasi dan fase folikular kadar progesteron sekitar 1 ng/mL. Pada saat sekresi LH, konsentrasi

progesteron dapat bertahan selama 4-5 hari di dalam plasma dan mencapai puncaknya yaitu sebesar 10-20 ng/mL selama fase luteal. Pengukuran progesteron di dalam plasma dapat digunakan untuk memonitor keadaan ovulasi. Jika konsentrasi progesteron lebih dari 4-5 ng/mL mungkin sudah terjadi ovulasi. Progesteron berperan di dalam organ reproduksi termasuk kelenjar *mamae* dan endometrium serta peningkatan suhu tubuh manusia. Organ target progesteron yang lain adalah uterus, dimana progesteron membantu implantasi ovum. Selama kehamilan progesteron mempertahankan plasenta, menghambat kontraktilitas uterus dan mempersiapkan *mamae* untuk proses laktasi.⁴⁰ Progesteron juga memiliki beberapa efek sama seperti estrogen, yaitu:

1) Efek progesteron terhadap uterus.

Fungsi hormon ini adalah untuk membantu percepatan perubahan endometrium uterus selama pertengahan siklus terakhir menstruasi wanita.

2) Efek progesteron terhadap tuba falopii

Progesteron akan membantu dalam meningkatkan jumlah sekresi lapisan mukosa tuba falopii. Sekresi ini akan dijadikan sumber nutrisi untuk ovum yang telah dibuahi.

3) Efek progesteron terhadap payudara

Progesterone membantu sedikit perkembangan payudara, tetapi tidak bertanggung jawab atas pembentukan air susu.

g. Siklus ovarium

Seorang wanita yang sedang mengalami pubertas pada ovarium akan terjadi dua fase secara bergantian yaitu, fase folikel yang didominasi oleh adanya folikel matang dan fase luteal yang ditandai dengan adanya korpus

luteum. Siklus ini dalam keadaan normal dihentikan oleh kehamilan dan berakhir pada saat menopause. Siklus ovarium akan berlangsung selama kurang lebih 28 hari atau bisa lebih. Folikel bekerja pada separuh pertama siklus untuk menghasilkan sel telur matang yang siap untuk berovulasi pada pertengahan siklus. Korpus luteum mengambil alih peran pada pertengahan kedua siklus untuk mempersiapkan saluran reproduksi wanita untuk kehamilan apabila terjadi pembuahan terhadap ovum yang dikeluarkan. Setiap saat sepanjang siklus, sebagian dari folikel primer mulai tumbuh, akan tetapi folikel folikel tersebut hanya tumbuh selama fase folikel, pada saat lingkungan hormonal tepat untuk mendorong pematangan mereka, melanjutkan diri melewati fase awal perkembangan.⁴¹

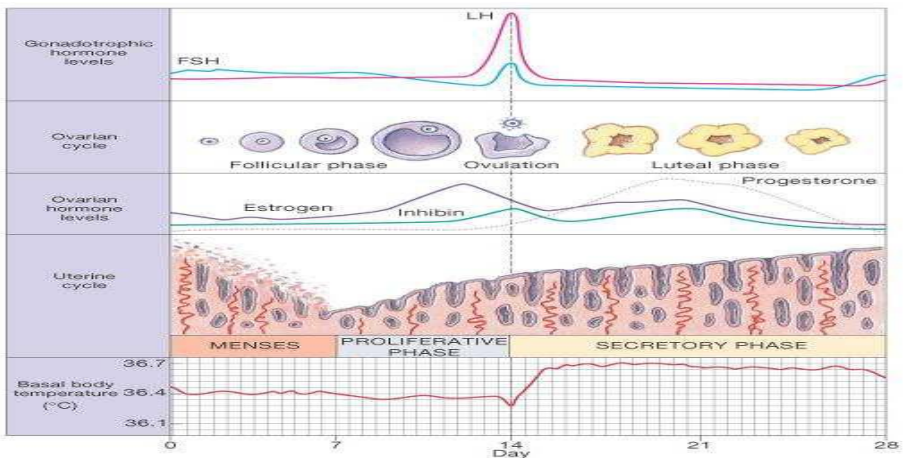
Folikel lain yang tidak mendapat bantuan hormone, akan mengalami atresia. Sel-sel folikel berfungsi sebagai satu kesatuan untuk mensekresikan estrogen. Lingkungan hormonal yang terdapat pada fase folikel mendorong pembesaran dan perkembangan kapasitas sekretorik sel-sel folikel, mengubah folikel primer menjadi folikel sekunder (antrum) yang mampu menghasilkan estrogen. Sewaktu sel-sel folikel mulai menghasilkan estrogen sebagian dari hormon ini disekresikan ke dalam darah untuk disebarkan keseluruh tubuh. Akan tetapi sebagian estrogen berkumpul di cairan antrum yang kaya akan hormone. Sewaktu folikel tumbuh, jumlah estrogen yang diproduksi juga meningkat. Salah satu folikel biasanya tumbuh lebih cepat dari folikel yang lain, berkembang menjadi folikel matang (pra ovulasi, tertier, degra) dalam waktu sekitar 14 hari setelah permulaan perkembangan folikel. Folikel matang yang sangat berkembang tersebut menonjol dari permukaan ovarium, membentuk suatu daerah tipis yang kemudian pecah untuk mengeluarkan oosit pada saat ovulasi. *Rupture* nya folikel pada ovulasi merupakan tanda berakhirnya fase folikel dan mulainya fase luteal. Folikel yang *rupture* dan tertinggal di ovarium

kemudian mengalami perubahan cepat. Sel-sel folikel tua ini kemudian mengalami transformasi struktural untuk membentuk korpus luteum, dalam suatu proses yang disebut luteinisasi. Sel folikel yang berubah menjadi sel luteal mengalami hipertrofi dan diubah menjadi jaringan steroidogenik (penghasil hormone steroid) yang sangat aktif. Korpus luteum kemudian mengalami perubahan-perubahan yang sesuai dengan fungsinya yaitu mengeluarkan progesterone dalam jumlah besar bersama dengan estrogen dalam jumlah yang lebih sedikit ke dalam darah.

Sekresi estrogen di fase folikel dan progesterone di fase luteal, sangat penting untuk mempersiapkan uterus agar dapat menerima implantasi ovum yang dibuahi. Korpus luteum mulai berfungsi penuh dalam empat hari setelah ovulasi, tetapi terus membesar selama empat atau lima hari berikutnya. Jika ovum yang dilepaskan tidak dibuahi dan tidak tertanam, korpus luteum berdegenerasi dalam empat belas hari setelah pembentukannya. Hasil degenerasi ini dikenal sebagai korpus albicans. Pada saat ini fase luteal berakhir dan satu siklus ovarium, degenerasi korpus luteum yang lama selesai menandai mulainya fase folikel yang baru. Apabila terjadi pembuahan dan implantasi, korpus luteum terus tumbuh serta menghasilkan progesterone dan estrogen dalam jumlah yang makin meningkat. Hal ini akan menetap sampai akhir kehamilan.

Selama fase folikel, folikel ovarium mengeluarkan estrogen dibawah pengaruh FSH dan LH dan estrogen itu sendiri. Kadar estrogen yang rendah tetapi terus meningkat tersebut menghambat sekresi FSH yang menurun selama bagian akhir fase folikel dan secara inkomplit menekan sekresi LH, yang terus meningkat selama fase folikel. Sel-sel folikel lama diubah menjadi korpus luteum yang mengeluarkan progesterone dan estrogen selama fase luteal. Progesterone sangat menghambat FSH dan LH, yang terus menurun

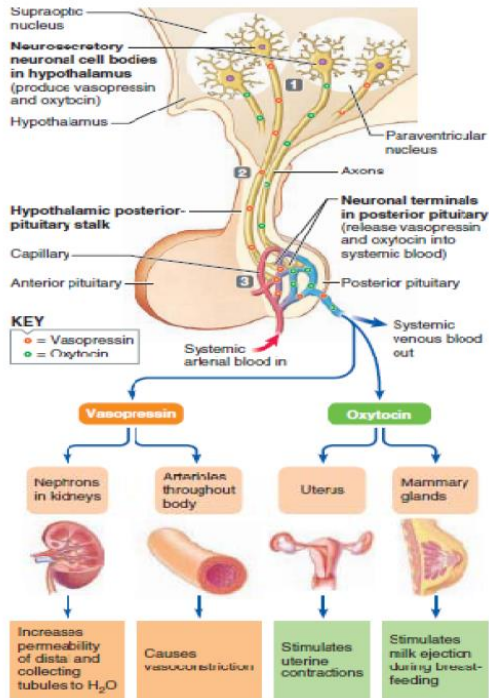
selama fase luteal. Korpus luteum berdegenerasi dalam waktu sekitar 2 minggu apabila ovum yang dikeluarkan tidak dibuahi dan tidak tertanam di uterus. Fase fase di uterus yang terjadi pada saat yang bersamaan mencerminkan pengaruh hormone hormone ovarium pada uterus. Pada fase awal folikel lapisan endometrium yang kaya akan *nutrient* dan pembuluh darah terlepas. Pelepasan ini terjadi akibat merosotnya estrogen dan progesterone ketika korpus luteum tua berdegenerasi pada akhir fase luteal sebelumnya. Sewaktu korpus luteum mengalami degenerasi maka akan dimulai fasefolikel dan fase haid baru.⁴²



Gambar 5.2 Siklus Ovulasi pada Wanita Normal

2. Lobus Posterior Hipofisis

Lobus posterior hipofisis atau nama lainnya adalah neurohipofisis merupakan perluasan dari dasar otak yang terdiri dari akson terminal dari sel yang berlokasi di *hypothalamus*. Neurohipofisis tidak mensintesis hormon sendiri tetapi ia hanya menyimpan dan melepaskan dua hormon, yaitu vasopresin dan oksitosin. Kedua hormon ini akan berikatan dengan protein pembawa disebut *neurophysin*.



Gambar 5.3 Hubungan *Hypotalamus* dengan Neurohipofisis

a. Vasopresin

Vasopresin juga disebut dengan anti diuretik hormon (ADH). ADH dapat menyebabkan ginjal mengembalikan lebih banyak air ke dalam darah dan dapat menurunkan volume urine. Jika tidak adanya ADH urine akan meningkat lebih dari sepuluh kali lipat. ADH bekerja dengan tiga reseptor yang berbeda. Hormon ini dapat menyebabkan dinding otot berkontraksi, sehingga terjadi penyempitan rongga pembuluh darah dan peningkatan tekanan darah. ADH juga dapat merangsang reabsorpsi air dari tubulus ginjal. ADH juga dapat menyebabkan berkurangnya air melalui keringat dan menyebabkan penyempitan arterioli. Pengaturan sekresi ADH dimulai dari impuls saraf yang memicu pelepasan ADH diaktifkan oleh sejumlah stimulus yang berlainan. Peningkatan osmolalitas plasma merupakan stimulus fisiologik yang primer.

Peristiwa ini diperantai oleh *osmoreseptor* yang terletak di hipotalamus dan *baroreseptor* yang terletak di jantung serta sistem vaskuler lainnya. Stimulus lainnya adalah *stress* emosional serta *stress* fisik dan preparat farmakologik. Sel target dari hormon ini adalah tubulus kontortus distal dan tubulus koligetes. ADH akan berikatan dengan reseptor adenyl siklase dan cAMP yang dapat menyebabkan berbagai efek di tubulus ginjal.⁴³

b. Oksitosin

Oksitosin adalah hormon yang berfungsi untuk merangsang kontraksi otot polos terutama pada uterus. Hormon ini berikatan dengan reseptor sel yang berikatan dengan protein G lalu akan memicu peningkatan kalsium intaseluler sebagai respon dari aktivitasnya. Target utama dari hormon ini adalah mammae dan uterus. Pengaturan sekresi oksitosin dimulai dari impuls yang terbentuk dari rangsangan papilla mammae yang merupakan dorongan primer untuk melepas oksitosin. Distensi vagina dan uterus merupakan stimulus sekunder. Hormon ini akan merangsang kontraksi sel mioepitel yang mengelilingi alveoli mammae. Fungsi ini meningkatkan gerakan ASI ke dalam duktus alveolaris dan memungkinkan terjadinya ejeksi ASI. Reseptor membrane untuk oksitosin ditemukan baik dalam jaringan uterus maupun mammae. Oksitosin menyebabkan kontraksi dari otot polos pada uterus selama persalinan, lalu fetur akan menurun melalui jalan lahir dan akan memicu impuls aferen yang akan dibawa ke *nuclei supraoptic* dan paraventrikulare. Sekresi dari oksitosin akan memicu proses persalinan. Oksitosin juga berperan untuk mengairi aliran sperma menuju tuba falopii.⁴⁴

Jumlah reseptor ini bertambah oleh pengaruh estrogen dan berkurang oleh pengaruh progesterone. Kenaikan kadar estrogen yang terjadi bersamaan dengan penurunan kadar progesterone dan terlihat sesaat sebelum persalinan

mungkin bisa menjelaskan awal laktasi sebelum persalinan. Turunan progesteron lazim digunakan untuk menghambat laktasi postpartum. Oksitosin serta neurofislin I tampaknya dihasilkan oleh ovarium dan di dalam organ ini oksitosin mungkin menghambat steroidogenesis. Pada pria, oksitosin ini berperan dalam proses ejakulasi. Oksitosin ini menyebabkan kontraksi dari otot polos vas deferens yang mendorong sperma ke uretra.⁴⁵

3. Lobus Intermedia Hipofisis

Diantara lobus anterior hipofisis dan lobus posterior hipofisis, terdapat lobus intermedia hipofisis. Fungsi utama dari lobus ini adalah produksi hormon *Melanosit stimulating hormone* (MSH). Molekul MSH akan berikatan dengan sebuah reseptor yaitu melanotropin-1 terhadap melanosit, hal ini dapat menyebabkan sekresi pigmen warna kulit dan setiap orang akan berbedabeda.⁴⁶

B. KASUS PUBERTAS

1. Pubertas Dini Akibat Kanker Ovarium Tipe Embrional

Seorang anak perempuan berusia 4,5 tahun datang ke dokter kandungan dengan keluhan mengalami menstruasi dan perkembangan payudara dan rambut kemaluan. Menstruasi pertama kali yaitu tiga bulan yang lalu dan berlangsung selama 5 hingga 7 hari setiap bulan sebanyak 2 hingga 4 pembalut wanita per hari. Menstruasi tidak disertai dengan dismenore. Tidak ada keluhan lain yang ditemukan. Pemeriksaan fisik menunjukkan kesadaran *compos mentis* (GCS E4V5M6) dan tidak ditemukan kelainan. Perkembangan payudara dan rambut kemaluan dievaluasi dengan *tanner stadium* dan menunjukkan *stadium* 1. Hasil pemeriksaan laboratorium darah tidak

menunjukkan kelainan, laktat *dehydrogenase* (526 U/L), alfa-fetoprotein (0,89ng/mL) dan beta hCG (<1mIU/mL). Hasil pemeriksaan ultrasonografi di rumah sakit menunjukkan ukuran rahim normal (4,5 cm), kondisi normal pada ovarium kiri dan adnexa kiri, massa kista multilokuler yang ditemukan di adnexa kanan (20 cm) dengan tepi tidak teratur dan beberapa bagian padat (5 bagian) dengan neovaskularisasi intra tumor, bagian padat terbesar adalah 6 cm.

Pasien didiagnosis dengan neoplasma ovarium kistik curiga ganas. Kemudian pasien menjalani operasi laparotomi eksploratif, *salphingo-oophorectomy dextra* dan *omentectomy*. Selama proses laparotomi, ditemukan kelenjar getah bening pelvis bilateral, kelenjar getah bening paraaorta, hepar, dan peritoneum dalam kondisi normal. Massa kemudian dikirim dan diperiksa di Laboratorium Patologi Anatomi dan menunjukkan gambaran karsinoma *embryonal*, tumor terbatas dalam kapsul dengan ukuran 13 cm di ovarium kanan dan bilasan cairan, peritoneum tidak didapatkan adanya sel-sel ganas. Setelah menjalani operasi, pasien didiagnosis dengan kanker ovarium tipe *embryonal* stadium IA pasien kemudian menjalani kemoterapi dengan *bleomisin etoposide* dan *cisplatin* sebanyak 3 siklus dengan interval 3 minggu(8).

C. DISKUSI

Dalam ovarium, karsinoma embrional cukup langka, sebesar sekitar tiga persen terdiri dari tumor sel benih ovarium. Usia rata-rata saat ditegakkan diagnosis adalah 15 tahun. Tumor sel benih ovarium relatif jarang, membentuk kurang dari 10% kanker ovarium secara keseluruhan. Hanya 2% hingga 3% tumor sel benih yang ganas. Tumor ini berasal dari sel benih primitif dan

kemudian secara bertahap berdiferensiasi untuk meniru jaringan perkembangan yang berasal dari embrio (ektoderm, mesoderm, endoderm), dan jaringan ekstraembrio (kapsul kuning telur dan *trophoblast*). Tumor sel benih yang berasal dari ovarium memiliki pasangan yang homolog pada testis.

6 Karsinoma embrional murni sangat langka, lebih sering terjadi sebagai komponen tumor sel benih campuran. Mereka terdiri dari sel-sel embrio primitif(8). Gejala dan tanda-tanda bervariasi, termasuk pubertas prekoks dan pendarahan rahim yang abnormal (meningkat, berkurang atau tidak ada). 7 Tumor ini umumnya tumor dengan ukuran besar dan unilateral, dengan diameter median 17 cm. Mungkin ada peningkatan dalam serum beta *human chorionic gonadotropin* (hCG) dan *alpha fetoprotein* (AFP) tetapi keduanya akan berhubungan atau menandakan adanya tumor lain. Tumor sel benih mengeluarkan penanda biologis (β -HCG dan α -fetoprotein [AFP]) yang dapat diukur dalam serum dan berfungsi sebagai alat untuk memantau hasil perawatan dan untuk mendeteksi kekambuhan subklinis. Tumor sinus endodermal untuk tumor yolk sac mengeluarkan AFP, sementara koriokarsinoma menghasilkan β -HCG. Karsinoma embrional dapat mengeluarkan β -HCG dan AFP tetapi paling sering β -HCG. 9 Banyak tumor sel benih menghasilkan penanda serum yang spesifik dan cukup sensitif untuk digunakan secara klinis untuk mengikuti perkembangan penyakit, tetapi diagnosis awal sebagian besar didasarkan pada pencitraan melalui ultrasonografi atau *computed tomography* (CT)(8).

Pada penyakit tahap awal tujuannya adalah untuk meminimalkan toksisitas tanpa mengurangi efektivitas pengobatan. 10 Pada operasi, ada perpanjangan tumor di luar ovarium dalam 40% kasus. Diagnosis definitif ditegakkan berdasarkan hasil histologi pada saat eksisi bedah. Secara preoperatif, diagnosis disarankan ditegakkan oleh temuan massa adneksal

pada pemeriksaan atau pencitraan panggul dan peningkatan penanda serum spesifik tumor. Karena tumor ini paling sering hadir pada pasien usia reproduksi, harus ada penekanan pada pemeliharaan atau terjaganya kesuburan. Jika kedua ovarium terlibat — seperti yang terjadi pada 10% hingga 15% disgerminoma — *salpingo-oophorectomy* bilateral dapat diindikasikan, tetapi setiap upaya harus dilakukan untuk menjaga kesuburan. Rahim hampir selalu dapat diamankan, karena biasanya tidak terlibat. Oleh karena itu, reproduksi yang dibantu dengan sel telur donor dapat dimungkinkan di masa depan bagi pasien yang membutuhkan pengangkatan ovarium bilateral(8). Pasien dalam pengawasan yang penanda tumor serumnya gagal menurun pada tingkat yang diharapkan setelah operasi awal atau memiliki bukti radiologis bahwa mengalami kekambuhan dipindahkan ke tingkatan berisiko menengah. Kemoterapi juga memiliki efek jangka panjang pada fungsi gonadal dan menyebabkan sterilitas. Usia yang lebih tua pada inisiasi terapi, dosis obat kumulatif yang lebih besar, dan durasi terapi yang lebih lama mendukung disfungsi ovarium dini. Namun, kehamilan yang sukses setelah kemoterapi kombinasi telah didokumentasikan pada pasien dengan OGCTs ganas. Dalam ulasan MDACC, 27 (68%) dari 40 pasien yang telah mempertahankan ovarium dan rahim kontralateral normal mempertahankan menstruasi reguler secara konsisten setelah selesai kemoterapi, dan 33 wanita (83%) memiliki menstruasi reguler pada evaluasi tindak lanjut. 12 pasien memiliki kehamilan yang sukses. Dalam rangkaian dari Milan, 138 dari 196 pasien menjalani operasi kesuburan dan 81 diantaranya menjalani kemoterapi *adjuvant*. Setelah perawatan, semua kecuali 1 wanita pulih fungsi menstruasinya dan 55 konsepsi berhasil di dokumentasikan(8).

D. KESIMPULAN

Ditemukannya karsinoma embrional pada ovarium terbilang cukup langka, sebesar sekitar 3% terdiri dari tumor sel benih ovarium dengan usia rata-rata saat ditegakkannya diagnosis adalah 15 tahun. Sehingga pemeriksaan fisik dan penunjang sangat diperlukan untuk menegakkan diagnosis kanker ovarium tipe embrional dengan tepat. Pembedahan adalah langkah awal untuk mendapatkan diagnosis definitif dan memberikan perawatan awal pasien dengan tumor sel benih ganas pada ovarium. Kemudian dilanjutkan dengan kemoterapi untuk proses penyembuhan lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Pfeiffer AFH, Keyhani-Nejad F. High Glycemic Index Metabolic Damage – a Pivotal Role of GIP and GLP-1. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2018;29(5):289–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2018.03.003>
- Tan MI. Cell and molecular biology for diagnostic and therapeutic technology. *J Phys Conf Ser*. 2016;694(1).
- Campbell RK, Satoh N, Degnan BM. Piecing together evolution of the vertebrate endocrine system. *Trends Genet*. 2004;20(8):359–66.
- Kumar A, Kumari C, Mochan S, Kulanthasamy M, Sesham K, Sharma VK, et al. Endocrine System. In: *Encyclopedia of animal cognition and behavior*. Springer International Publishing; 2019. p. 1–26.
- Fröhlich E, Wahl R. The forgotten effects of thyrotropin-releasing hormone: Metabolic functions and medical applications. *Front Neuroendocrinol* [Internet]. 2019;52(August):29–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.06.006>
- Deepthi DM, Vaikkakara S, Patil A, Ganta S, Sachan A, Raghavendra K, et al. Effect of correction of hyperthyroidism with anti-thyroid drugs on the glycated hemoglobin in non-diabetic patients with primary hyperthyroidism. *Int J Endocrinol Metab* [Internet]. 2021;19(1). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85102088259&doi=10.5812%2FIJEM.105751&partnerID=40&md5=de4678515911ffa83bc1f3a4e381dc6b>

- Hussein YQ, Mohammed WY, Al-Hasan AS, Al-Marsomi SM. Study of thyroid hormones for vitiligo patients in Al-Anbar governorate. *Indian J Forensic Med Toxicol* [Internet]. 2020;14(2):332–5. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85087386922&partnerID=40&md5=bd49f5ec08c82ae328b6d514e74b5562>
- Fitzgerald SP, Bean NG. Thyroid stimulating hormone (TSH) autoregulation reduces variation in the TSH response to thyroid hormones. *Temperature* [Internet]. 2018;5(4):380–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/23328940.2018.1513110>
- Benvenga S, Tuccari G, Ieni A, Vita R. Thyroid Gland: Anatomy and Physiology. In: Huhtaniemi I, Martini LBT-E of ED (Second E, editors. *Thyroid Gland: Anatomy and Physiology* [Internet]. Oxford: Academic Press; 2018. p. 382–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383960227>
- Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and parturition maturation. *J Endocrinol*. 2014;221(3).
- Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94(2):355–82.
- Yamakawa H, Kato TS, Noh JY, Yuasa S, Kawamura A, Fukuda K, et al. Thyroid Hormone Plays an Important Role in Cardiac Function: From Bench to Bedside. *Front Physiol*. 2021;12(October):1–14.
- Talhada D, Santos CRA, Gonçalves I, Ruscher K. Thyroid hormones in the brain and their impact in recovery mechanisms after stroke. *Front Neurol*. 2019;10(OCT):1–16.

- Moon JY, Choi MH, Kim J. Metabolic profiling of cholesterol and sex steroid hormones to monitor urological diseases. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23(10):R455–67.
- silverthorn DU. Silverthorn 7e, human physiology integrated approach.pdf. 6th ed. Kelsey K. Volker, Anne Scanlan-Rohrer, editors. Lake Ave., Glenview: Jones & Bartlett Publishers.; 2016. 1–890 p.
- Moreira AC, Antonini SR, De Castro M. A sense of time of the glucocorticoid circadian clock: from the ontogeny to the diagnosis of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(1):1–18.
- Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Endogenous glucocorticoids in inflammation: Contributions of systemic and local responses. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13650-w13650.
- Galati SJ, Hopkins SM, Cheesman KC, Zhuk RA, Levine AC. Primary aldosteronism: Emerging trends. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2013;24(9):421–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2013.05.003>
- Gupta S, Rana S, Das A, Kumar V, Rathi M, Kohli HS, et al. Case Report Intestinal Tuberculosis : A Rare Case of Massive Gastrointestinal Bleed in a Post - Renal Transplant Recipient. *Indian J Nephrol*. 2019;29(2):132–4.
- Romanò N, Shipston MJ. Anterior Pituitary and Pars Intermedia Space. In: *Hormonal Signaling in Biology and Medicine: Comprehensive Modern Endocrinology*. Academic Press; 2020. p. 145–69.
- Sherwood L. *Human Physiology: From Cells to Systems*, Ninth Edition. 9th ed. Boston: Cengage Learning; 2016. 960 p.
- Özsu E, Şıklar Z, Bilici E, Ceran A, Uyanık R, Çetin T, et al. Intramuscular short-term acth test for the determination of adrenal function in children: Safe, effective and reliable. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(3):241–7.

- Azmi NASM, Juliana N, Azmani S, Effendy NM, Abu IF, Teng NIMF, et al. Cortisol on circadian rhythm and its effect on cardiovascular system. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):1–15.
- Korkmaz OP, Karayel B, Korkmaz M, Haliloglu O, Sahin S, Durcan E, et al. Reliability of the corticotropin releasing hormone stimulation test for differentiating between acth dependent and independent cushing syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2019;15(2):195–202.
- Ospina NS, Nofal A Al, Bancos I, Javed A, Benkhadra K, Kapoor E, et al. ACTH stimulation tests for the diagnosis of adrenal insufficiency: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):427–34.
- Chaudry H, Singh G. Cushing Syndrome Etiology. In: *Cushing Syndrome* [Internet]. 1st ed. Treasure Island: StartPearls Publisher; 2022. p. 80. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
- Lotfi CFP, Kremer JL, Passaia BDS, Cavalcante IP. The human adrenal cortex: Growth control and disorders. *Clinics*. 2018;73(suppl 1):1–14.
- Hinson J, Raven P, Chew S. The anterior pituitary. second. Ozoemena K, editor. *The Endocrine System*. London: Elsevier Ltd.; 2010. 39–51 p.
- Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin biology and laboratory measurement: An update on physiology and current analytical issues. *Clin Biochem Rev*. 2018;39(1):3–16.
- Grattan DR. The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol*. 2015;226(2):T101–22.
- Kim JH, Chae HW, Chin SO, Ku CR, Park KH, Lim DJ, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency: A position statement from Korean endocrine society and Korean society of pediatric endocrinology. *Endocrinol Metab*. 2020;35(2):272–87.

- Kraemer WJ, Ratamess NA, Hymer WC, Nindl BC, Fragala MS. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(33):33.
- Mirza U, Gul R. Molecular Cloning, Expression, Sequence Characterization and Structural Insight of Bubalus Bubalis Growth Hormone Receptor. *Mol Biotechnol*. 2022 Feb 11;1–14.
- Brown B, Wright C. Safety and efficacy of supplements in pregnancy. *Nutr Rev* [Internet]. 2020;78(10):813–26. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85090614326&doi=10.1093%2Fnutrit%2Fnuz101&partnerID=40&md5=2d21280560f5cc9be765669e8d758342>
- Nedresky D, Singh G. *Physiology, Luteinizing Hormone*. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022. 9 p.
- Holesh JE, Bass AN, Lord M. *Physiology, Ovulation*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- León I, Alonso ER, Mata S, Alonso JL. Shape of Testosterone. *J Phys Chem Lett*. 2021;12(29):6983–7.
- Westfield G, Kaiser UB, Lamb DJ, Ramasamy R. Short-Acting Testosterone: More Physiologic? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:572465.
- De Cássia Pereira Da Costa E Silva R, De Oliveira Moura KKV, Ribeiro CL, Guillo LA. Estrogen signaling in the proliferative endometrium: Implications in endometriosis. *Rev Assoc Med Bras*. 2016;62(1):72–7.
- Dinh A, Sriprasert I, Williams AR, Archer DF. A review of the endometrial histologic effects of progestins and progesterone receptor modulators in reproductive age women. *Contraception* [Internet]. 2015;91(5):360–7. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001078241500009>

8

Skinner MK. Encyclopedia of Reproduction [Internet]. Skinner MKBT-E of R (Second E, editor. Oxford: Academic Press; 2018. 674–681 p. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128096338205268>

Mlyczyńska E, Kieżun M, Kurowska P, Dawid M, Pich K, Respekta N, et al. New Aspects of Corpus Luteum Regulation in Physiological and Pathological Conditions: Involvement of Adipokines and Neuropeptides. *Cells*. 2022;11(6):957.

Sparapani S, Millet-Boureima C, Oliver J, Mu K, Hadavi P, Kalostian T, et al. The biology of vasopressin. *Biomedicines*. 2021;9(1):1–32.

Kim SC, Lee JE, Kang SS, Yang HS, Kim SS, An BS. The regulation of oxytocin and oxytocin receptor in human placenta according to gestational age. *J Mol Endocrinol*. 2017;59(3):235–43.

Stadler B, Whittaker MR, Exintaris B, Middendorff R. Oxytocin in the Male Reproductive Tract. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(October):1–22.

Xu Y, Yan J, Tao Y, Qian X, Zhang C, Yin L, et al. Pituitary hormone α -MSH promotes tumor-induced myelopoiesis and immunosuppression. *Science (80-)* [Internet]. 2022 Sep 2;377(6610):1085–91. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abj2674>

PROFIL PENULIS

PROFIL PENULIS

Dr. dr. Irena Ujjanti, M.Biomed.

The Akasia Serenity, Ciputat

Tangerang Selatan, Banten, 15414, Indonesia

Gender: Female

Birthdate: October 10, 1981

Nationality: Indonesian



Education

- | | |
|---------------------|--|
| Aug 2018 – Jul 2022 | <i>Ph.D, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Depok, Indonesia</i> |
| Aug 2016 – Jul 2018 | <i>Master of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, University of Indonesia, Depok, Indonesia</i> |
| Aug 2000 – Jun 2006 | <i>Bachelor of Medicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University, Palembang, Indonesia</i> |

PROFIL PENULIS

Renasya Fadhilla Utami

Jl. Gn Sumbing, Rempoa, Ciputat Timur
Tangerang Selatan, Banten, 15412, Indonesia

Gender: Female

Birthdate: March 4, 2003

Nationality: Indonesian



Education

Aug 2022 – Now *Faculty of Medicine, University of Prof. Dr. Hamka,
Tangerang, Indonesia*

PROFIL PENULIS

Nur Hamni Laila Qadriah

JL. Perum Alam Lestari B-05, Perawas, Tanjungpandan,
Belitung, 33413, Indonesia

Gender: Female

Birthdate: November 25, 2002

Nationality: Indonesian



Education

Aug 2022 – Now

*Faculty of Medicine, University of Prof. Dr. Hamka,
Tangerang, Indonesia*

PROFIL PENULIS

Cut Ashilah Haura

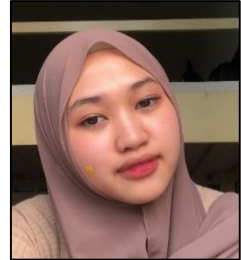
JL Luar Batang Jakarta Utara 14440,

Indonesia

Gender: Female

Birthdate: August, 28 2002

Nationality: Indonesian



Education

Aug 2022 – Now

*Faculty of Medicine, University of Prof. Dr. Hamka,
Tangerang, Indonesia*

FISIOLOGI ENDOKRIN

Irena Ujjanti merupakan dosen fisiologi kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka. Irena meraih gelar Doktor di bidang fisiologi dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Minat penelitiannya meliputi nutrisi dan penyakit metabolik. Irena telah menerbitkan beberapa artikel yang berkaitan dengan minat penelitiannya. Fokus utamanya adalah pada penerapan metode fisiologis dan biomolekular dalam investigasi diabetes melitus dan penyakit metabolik lainnya. Selain itu, Irena juga merupakan anggota Ikatan Dokter Indonesia (IDI), Perhimpunan Dokter Fisiologi Klinis Indonesia (PDFKI), Ikatan Ahli Ilmu Faal Indonesia (IAIFI) Jakarta. Irena juga terlibat dalam beberapa proyek penelitian yang berkaitan dengan nutrisi dan penyakit metabolik.

Cut Ashilah Haura, Renasya Fadhilah Utami dan Nur Hamni Laila Qadariyah memberikan kontribusi dalam penulisan buku ini. Cut, Tami dan Hamni merupakan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka yang berkolaborasi dalam menghadirkan karya ilmiah di bawah bimbingan Dr. dr. Irena Ujjanti, M.Biomed.

Buku ini merupakan hasil dari antusiasme penulis untuk berbagi kepada komunitas mahasiswa yang ingin memahami fisiologi dan ilmu-ilmu terkait, dengan cara yang sederhana. Selain itu, buku ini juga dapat digunakan sebagai referensi bagi para mahasiswa, khususnya pada bidang metabolisme endokrin. Kehadiran buku ini diharapkan meningkatkan pemahaman fisiologi dan ilmu-ilmu terkait di bidang metabolisme endokrin.



Penerbit
widina
www.penerbitwidina.com

ISBN 978-623-459-472-0



9 786234 594720