



Jurnal Multidisiplin Indonesia

Journal homepage: <https://jmi.rivierapublishing.id/>

P-ISSN 2964-9048 E-ISSN 2963-2900

CASE REPORT: TUBERCULOSIS ADDISON'S DISEASE

Intan Wardani Nur ali, Putu Devara Karunia Esa, Henry.

Universitas tarumanagara

intanwardaninurali@gmail.com, karuniadevara@gmail.com, Hennnryy@gmail.com.

Riwayat Artikel:

Received: 01-09-2022

Revised: 07-09-2022

Accepted: 15-09-2022

Keywords: Addisons;
tuberculosis; TB adrenal.

Kata Kunci: tambahan;
tuberkulosis; TB adrenal

Abstract

Addison's disease is the occurrence of primary adrenocortical insufficiency due to various etiologies. Morbidity and mortality associated with Addison's disease are usually due to failure or delay in making a diagnosis or failure to provide adequate glucocorticoid and mineralocorticoid replacement/therapy. Knowledge of Addison's disease can lead to a prompt diagnosis and earlier management once the diagnosis is made. We met a 54-year-old female patient with complaints of weakness, decreased appetite, menstrual disorders and changes in skin color to darken. In developing countries such as Indonesia, cases of Addison's disease are more common due to tuberculosis infection. There was no history of tuberculosis in the anamnesis. thus making the diagnosis difficult. Additional investigations such as more complete laboratory tests and radiological examinations are required. The results of laboratory and radiological examinations indicated that the patient had Addison's disease.

Abstrak

Penyakit Addison adalah terjadinya insufisiensi adrenokortikal primer karena berbagai etiologi. Morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan penyakit Addison biasanya karena kegagalan atau keterlambatan dalam membuat diagnosis atau kegagalan untuk memberikan penggantian/terapi glukokortikoid dan mineralokortikoid yang memadai. Pengetahuan tentang penyakit Addison dapat mengarah pada diagnosis yang cepat dan manajemen yang lebih awal setelah diagnosis dibuat. Kami bertemu dengan seorang pasien wanita berusia 54 tahun dengan keluhan

168 Case Report: Tuberculosis Addison's Disease

(Intan Wardani Nur ali, Putu Devara Karunia Esa, Henry)

lemas, nafsu makan menurun, gangguan menstruasi dan perubahan warna kulit menjadi gelap. Di negara berkembang seperti Indonesia, kasus penyakit Addison lebih banyak terjadi akibat infeksi tuberkulosis. Tidak ada riwayat tuberkulosis pada anamnesa. sehingga membuat diagnosis sulit. Diperlukan pemeriksaan tambahan seperti pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologi yang lebih lengkap. Hasil pemeriksaan laboratorium dan radiologis menunjukkan bahwa pasien menderita penyakit Addison.

Corresponding Author: Intan Wardani Nur ali
E-mail: intanwardaninur@gmail.com



PENDAHULUAN

Penyakit Addison merupakan terjadinya insufisiensi adrenokortikal primer akibat berbagai etiologi. Hal ini mempengaruhi fungsi glukokortikoid dan mineralokortikoid. Dua penyebab paling umum dari penyakit Addison adalah adrenalitis autoimun dan tuberkulosis. Penyakit Addison mempengaruhi sekitar 0,9 hingga 1,4 per 10.000 orang di negara maju, paling sering terjadi pada wanita paruh baya. Di negara maju, etiologi penyakit Addison sering dikaitkan dengan kerusakan idiopatik oleh sistem kekebalan tubuh sendiri, dan di negara berkembang paling sering karena tuberkulosis. Morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan penyakit Addison biasanya disebabkan oleh kegagalan atau keterlambatan dalam menegakkan diagnosis atau kegagalan untuk melakukan penggantian/terapi substitusi glukokortikoid dan mineralokortikoid yang memadai. Penyakit Addison diketahui memiliki hubungan dengan kondisi lain; oleh karena itu, pengetahuan tentang hal ini dapat mengarah pada diagnosis yang cepat dan manajemen yang lebih awal setelah diagnosis ini dibuat. Pada laporan kasus kali ini, kami mempresentasikan sebuah kasus terkonfirmasi penyakit Addison akibat tuberkulosis kelenjar adrenal. [Oelkers, W., 2000, Adam, Andy., 2010, Munir S, dkk. 2022, Kyriazopolou V., 2007].

Perempuan 54 tahun datang dengan keluhan badan terasa lemas, letih, lesu, badan sempoyongan, penurunan nafsu makan dan mengaku cenderung lebih senang makan makanan yang asin. Pasien juga mengeluh berat badan turun sebanyak 16kg dalam 1 tahun disertai kulit menghitam pada seluruh tubuh termasuk bibir, telapak tangan dan kaki. Pasien juga mengaku menstruasi tidak teratur. Pasien mengatakan sudah berobat ke dokter kulit sudah di berikan obat namun tidak ada perbaikan. pasien tidak pernah mengalami hal serupa sebelumnya. Pasien menyangkal memiliki riwayat batuk lama.

Permeriksaan fisik di dapatkan Nadi 90x/Menit. Tekanan darah 100/80mmHg. Pernafasan 20x/Menit. suhu 36,5 derajat celcius. hiperpigmentasi pada kulit seluruh tubuh terutama pada Telapak tangan, buku-buku jari, lipat paha, siku, lutut, telapak kaki, bibir, kuku, dan lidah.

Pemeriksaan Rontgen paru di dapatkan kesan normal. Pemeriksaan hematologi

Lengkap, Glukosa, Ureum, Kreatinin dan pemeriksaan urinalisa lengkap dalam batas normal. Pemeriksaan Ana test Negatif <1:100. Pemeriksaan FT3 dalam batas normal 2.73 pg/mL. Pemeriksaan TSHs terdapat peningkatan yaitu 7.42uIU/mL. Pemeriksaan elektrolit darah terdapat penurunan pada Kadar natrium darah yaitu 135mmol/L.

Pada pemeriksaan ACTH plasma didapatkan hasil 885 pg/mL, pemeriksaan kortisol serum 2.6 ug/dL Dapat disimpulkan hiperadrenokortitropin dan hipokortisolisme.

Pemeriksaan MRI kepala di dapatkan kesan normal tidak ada kelainan pada kelenjar pituitary. Pemeriksaan MRI upper abdomen dengan dan tanpa kontras di dapatkan kesan Nodul kistik ring enhance di adrenal kanan (+/- 1.2x 1.8 x 1.7 cm) sugestif TB adrenal. Pemeriksaan plasma imunoserology didapatkan Hasil CA125 meningkat 45.57. Pemeriksaan IFN-Gamma release assay hasil Positif.

Dari hasil pemeriksaan tersebut dapat di simpulkan bahwa pasien ini didiagnosis dengan insufisiensi adrenal primer diduga akibat tuberkulosis adrenal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan kasus yang ditemui, pasien merupakan perempuan berusia 54 tahun yang mengalami keluhan seperti badan terasa lemas, letih, lesu, badan terasa sempoyongan, penurunan nafsu makan dan cenderung lebih senang makan-makanan yang asin, penurunan berat badan sebanyak 16 kg dalam 1 tahun, gangguan menstruasi, disertai perubahan warna kulit menjadi lebih gelap pada seluruh tubuh terutama pada telapak tangan dan kaki, buku-buku jari, lipat paha, siku-siku, lutut, bibir, kuku dan lidah. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Betterle dkk, manifestasi penyakit Addison akibat infeksi tuberkulosis yang menyebar ke kelenjar adrenal akan timbul pada pasien yang lebih tua. Dalam penelitian ini pula menunjukkan bahwa 57 responden pasien penyakit Addison yang berhubungan dengan Tuberkulosis memiliki rerata usia 52 tahun dengan perbandingan laki-laki dan perempuan adalah 3:1. Hal ini berbanding terbalik dengan penelitian yang dilakukan oleh Barthel, A dkk, bahwa penyakit Addison ini secara prevalensi lebih sering mengenai perempuan. Dari penelitian yang sama ditemukan manifestasi klinis seperti lemah, lemas dan letih terjadi pada 74-100% kasus, penurunan nafsu makan/anoreksia yang berkaitan dengan penurunan berat badan 78-100%, hipotensi ortostatik dan takikardia 88-94%, hiperpigmentasi pada kulit dan mukosa 80-94% dan amenorrhea 25-45%. Gejala seperti cenderung menyukai makanan yang asin merupakan salah satu gejala yang khas pada penyakit Addison. [Barthel A, dkk., 2019; Betterle C, dkk., 2019].

Terdapat beberapa hal pada pasien ini seperti tidak ditemukannya riwayat penyakit Tuberkulosis sebelumnya, sehingga menyulitkan penegakkan diagnosis. Hal ini sama dengan yang diungkapkan pada penelitian dari Jepang bahwa 93% penyakit Addison yang berkaitan dengan kejadian Tuberkulosis sebelumnya dan mengartikan sekitar 7% tidak pernah mengalami kejadian infeksi Tuberkulosis/tidak terdiagnosis Tuberkulosis sebelumnya. Etiologi penyakit Addison dimana terjadi kerusakan pada lapisan korteks kelenjar adrenal dapat disebabkan oleh Autoimun (75-96% kasus di negara-negara Eropa) dan Infeksi Tuberkulosis (10-15% kasus di negara-negara Eropa). Di negara berkembang seperti Indonesia kasus penyakit Addison lebih sering terjadi akibat infeksi Tuberkulosis. [Noman

170 Case Report: Tuberculosis Addison's Disease

(Intan Wardani Nur ali, Putu Devara Karunia Esa, Henry)

SVH, dkk., 2018; Betterle C, dkk., 2019].

Dua per tiga dari kasus penyakit Addison akibat autoimun berkaitan dengan Autoimmune Polyendocrine Syndrome (APS) termasuk Autoimmune Thyroid Disease (AITD), Autoimmune Gastritis, DM-1, Premature Ovarian Failure (POF), Vitiligo atau Coeliac Disease. Hal ini berhubungan dengan hasil pemeriksaan tiroid pasien dimana hasil pemeriksaan TSH terdapat peningkatan (7.42 IU/mL) dan F3 dalam batas normal (2.73 pg/mL). Penyebab insufisiensi adrenal primer yang kronis dapat berupa adrenalitis tuberkulosis, adrenalitis autoimun (kerusakan kelenjar adrenal yang secara perlahan akibat limfosit sitotoksik) dan infeksi lain, perdarahan hingga neoplasma yang jarang. [Barthel A, dkk., 2019; Betterle C, dkk., 2019].

Pemeriksaan tanda-tanda vital dalam batas normal dan pada pemeriksaan fisik ditemukan hiperpigmentasi pada kulit seluruh tubuh, terutama pada telapak tangan dan kaki, buku-buku jari, lipat paha, siku-siku, lutut, bibir, kuku dan lidah. Pada pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan rontgen didapatkan kesan normal. Pemeriksaan hematologi lengkap, glukosa, ureum, kreatinin, dan urinalisa lengkap dalam batas normal. Pemeriksaan elektrolit darah didapatkan penurunan kadar Natrium (135 mmol/L). Pemeriksaan fungsi tiroid seperti TSH terdapat peningkatan (7.42 IU/mL) dan F3 dalam batas normal (2.73 pg/mL). Dilakukan pula pemeriksaan Antibodi secara spesifik seperti ANA test dengan hasil negative (<1:100), pemeriksaan kadar hormon kortisol serum dengan hasil hipokortisol (2.6 ug/dL) dan ACTH dengan hasil hiperadrenokortikotropin (885 pg/mL). Pada pemeriksaan radiologi dengan menggunakan MRI di bagian superior abdomen (*MRI Upper Abdomen*) dengan dan tanpa kontras didapatkan *cyst node ring enhance* di adrenal dextra ($\pm 1.2 \times 1.8 \times 1.7$ cm) dengan kesan sugestif Tuberkulosis Adrenal. Pemeriksaan MRI di bagian kepala tidak menunjukkan kelainan pada kelenjar pituitary. Hasil pemeriksaan plasma immunoserology didapatkan CA125 meningkat (45.57) dan pada pemeriksaan IFN-Gamma release Assay didapatkan positif. Etiologi kuat yang menyebabkan kerusakan korteks kelenjar adrenal (*supra-renal capsule*) hingga dapat mengakibatkan adrenalitis adalah infeksi Tuberkulosis. Dugaan kuat ini didasar oleh ditemukannya hasil pemeriksaan IFN-Gamma release Assay yang positif. Kerusakan korteks kelenjar adrenal akan menyebabkan penurunan produksi/sekresi dari hormon kortisol/glukokortikoid dengan/tanpa terjadinya penurunan produksi hormon aldosteron/mineralokortikoid. Dengan luas 90% kerusakan kelenjar adrenal akan menimbulkan manifestasi klinis. [Griffing GT, dkk., 2018; Barthel A, dkk., 2019; Betterle C, dkk., 2019].



Gambar Manifestasi Klinis Hiperpigmentasi Kulit pada Penyakit Addison

Manifestasi klinis hiperpigmentasi pada kulit dan mukosa disebabkan oleh peningkatan aktivitas stimulasi melanosit karena peningkatan konsentrasi ACTH.

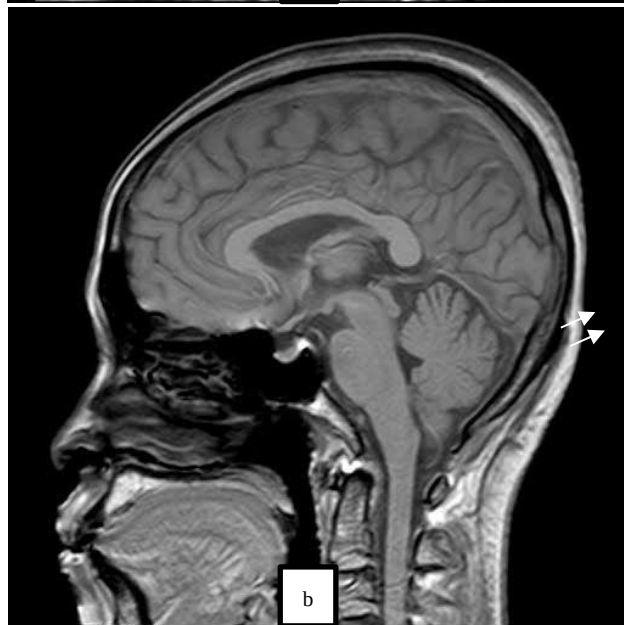
Dugaan kuat dari penyakit Addison dimana terdapat insufisiensi adrenal primer dapat ditemukan pada pemeriksaan kadar hormon kortisol serum (hipokortisol) dan ACTH (hiperadrenokortikotropin) serta pemeriksaan radiologi seperti MRI Upper Abdomen yang menunjukkan terdapat *cyst node ring enhance* di adrenal dextra dan MRI kepala yang tidak menunjukkan kelainan pada kelenjar pituitary. Keadaan hipokortisol dan hiperadrenokortikotropin akan menunjukkan gejala hiperpigmentasi pada kulit dan mukosa akibat peningkatan melanin yang disebabkan peningkatan aktivitas stimulasi melanosit karena peningkatan konsentrasi ACTH dalam serum. Pada daerah permukaan mukosa seperti mukosa buccal, bibir bagian dalam, gusi dan lidah tampak gambaran “*patchy pigmentation*”. Gambaran klinis seperti rambut yang menghitam dan garis longitudinal berpigmentasi tampak di kuku. [Erickson QL, dkk., 2000; Jabbour SA, 2003, Liotta EA, dkk., 2018; Fields & Deborah, 2019].

Manifestasi klinis pada penyakit Addison dapat menyerupai aspek neuropsikiatri seperti gangguan mood, motivasi dan perilaku. Gejala psikosis dapat muncul pada keadaan krisis adrenal yang mengancam jiwa. Mekanisme potensial yang dapat terjadi pada penyakit Addison berupa elektrofisiologis, abnormalitas elektrolit dan metabolik, defisiensi hormon

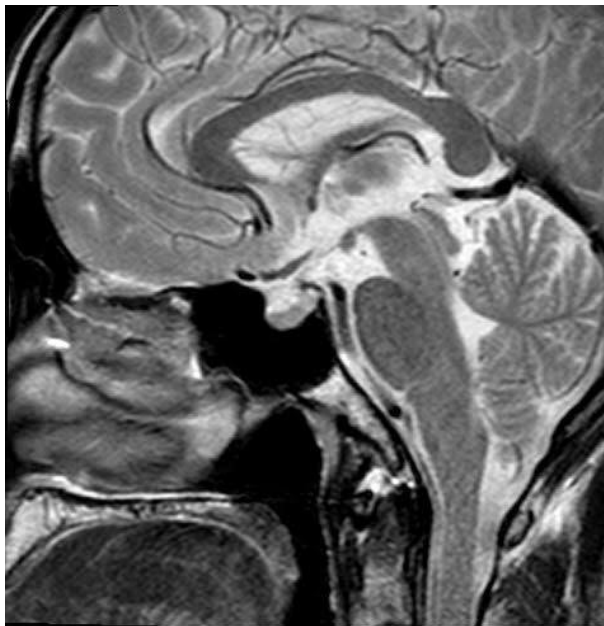
172 Case Report: Tuberculosis Addison's Disease

(Intan Wardani Nur ali, Putu Devara Karunia Esa, Henry)

glukokortikoid, peningkatan hormon endorfin, dan berhubungan dengan *Hashimoto Encephalopathy*. [Anglin RE, dkk., 2006].



c



Gambar MRI Abdomen dan Kepala

(a) Tanda panah menunjukkan gambar MRI Upper Abdomen dengan *cyst node ring enhance* di adrenal dextra ($\pm 1.2 \times 1.8 \times 1.7$ cm) dengan kesan sugestif Tuberkulosis Adrenal. (b) dan (c) Tanda panah menunjukkan gambar MRI Kepala normal (tidak ditemukan pembesaran pada kelenjar hipofisis dan hipotalamus).

Insufisiensi adrenal merupakan keadaan dimana terjadi kekurangan produksi hormon pada kelenjar korteks adrenal. Pengelompokan insufisiensi adrenal berdasarkan etiopatofisiologi terbagi menjadi 3 kelompok. Pertama, insufisiensi adrenal primer dimana terjadi kerusakan kelenjar korteks adrenal akibat autoantibodi (autoimun), infeksi (tuberkulosis, HIV atau sifilis), perdarahan, keganasan, kongenital atau beberapa jenis obat/prosedur iatrogenik (etomidate, ketokonazol, flukonazol, metyrapone, rifampisin, fenitoin, antikoagulan dan lainnya). Penyebab paling sering pada negara maju adalah autoimun dimana terdapat autoantibodi yang dapat menyerang enzim di kelenjar korteks adrenal. Keadaan genetik (Major Histocompatibility Complex haplotypes DR3-DQ2 and DR4-DQ8) dapat berperan penting dalam menyebabkan insufisiensi adrenal primer atau adrenalitis autoimun. Tinjauan klinis dari Ten S, dkk., mengelompokkan kegagalan produksi hormon di kelenjar korteks adrenal yaitu *adrenal dysgenesis/hypoplasia*, *adrenal destruction*, dan *impaired steroidogenesis*. Karakteristik dari insufisiensi adrenal primer adalah terjadi penurunan kadar hormon glukokortikoid/kortisol dan mineralokortikoid/aldosterone akibat penurunan fungsi kelenjar korteks adrenal. Hal ini terjadi infeksi atau adrenalitis akibat autoimun merusak zona fasciculata dan zona glomerulosa yang masing-masing memproduksi hormon glukokortikoid dan mineralokortikoid. Dalam keadaan akut insufisiensi adrenal primer dapat menjadi krisis adrenal tetapi keadaan kronik disebut penyakit Addison. [Ten S, dkk., 2001; Kowal BF, dkk., 2006; Noman SVH, dkk., 2018; Huecker MR, dkk., 2022].

Kedua, insufisiensi adrenal sekunder terjadi akibat kerusakan dari kelenjar pituitary lobus anterior di otak sehingga menyebabkan defisiensi produksi ACTH

174 Case Report: Tuberculosis Addison's Disease

(Intan Wardani Nur ali, Putu Devara Karunia Esa, Henry)

(Adrenocorticotrophin Hormone). Keadaan defisiensi hormon tersebut dalam plasma darah, akan menurunkan produksi hormon glukokortikoid/kortisol di kelenjar korteks adrenal sehingga menimbulkan gejala. Etiologi insufisiensi adrenal sekunder paling sering adalah cedera traumatik pada otak (TBI) dan panhypopituitarism. Dan etiologi yang lain adalah perdarahan pada pituitary, infark pada pituitary (sindrom Sheehan), tumor pituitary, hypophysectomy, radiasi dosis tinggi pada pituitary dan/atau otak keseluruhan. [Huecker MR, dkk., 2022].

Ketiga, insufisiensi adrenal tersier terjadi akibat kerusakan pada kelenjar hipotalamus sehingga menyebabkan defisiensi produksi CRH (Corticotropin Releasing Hormone) dan keadaan ini akan menurunkan produksi hormon ACTH di kelenjar pituitary lobus anterior di otak dan hormon glukokortikoid/kortisol di kelenjar korteks adrenal. Etiologi dari insufisiensi adrenal tersier paling sering adalah penggunaan steroid eksogen dalam jangka panjang sehingga akan menimbulkan efek balik negatif pada kelenjar hipotalamus sehingga menurunkan produksi CRH. Etiologi lain pada insufisiensi adrenal tersier adalah prosedur iatrogenik seperti pembedahan pada kelenjar hipotalamus. [Huecker MR, dkk., 2022].

Evaluasi penyakit Addison dapat dilakukan dengan melakukan pemeriksaan kadar hormon glukokortikoid / kortisol, mineralokortikoid / aldosteron, *adrenocorticotropin hormone* / ACTH, dan kadar renin. Penilaian hormon kortisol maupun aldosteron beserta ACTH akan menjelaskan klasifikasi insufisiensi adrenal. Bila terdapat penurunan kadar hormon kortisol dan/atau aldosteron tanpa terjadi penurunan kadar ACTH, maka klasifikasi insufisiensi adrenal merupakan primer. Hal ini karena kerusakan yang terjadi hanya pada kelenjar adrenal yang mengalami penurunan produksi. Sedangkan bila terjadi penurunan seluruh kadar hormon (kortisol, aldosteron, dan ACTH), maka insufisiensi adrenal merupakan sekunder. Pada insufisiensi adrenal sekunder, kerusakan terjadi pada tingkat sentral, yaitu pada kelenjar pituitary lobus anterior. [Munir S, dkk., 2022].

Kadar kortisol dalam tubuh memiliki irama diurnal, dimana kadar hormon ini di pagi hari sangat tinggi dibandingkan dengan waktu yang lain. Kadar kortisol di pagi hari $>18 \mu\text{g/dL}$ merupakan kadar yang normal dan dapat menyingkirkan diagnosis. Kadar kortisol di pagi hari $<3 \mu\text{g/dL}$ dapat mendiagnosis insufisiensi adrenal. Apabila kadar kortisol di pagi hari antara $3-19 \mu\text{g/dL}$, hal ini disebut *equivocal*, maka disarankan untuk dievaluasi. [Munir S, dkk., 2022].

Kadar aldosteron dapat terjadi penurunan pada insufisiensi adrenal primer, namun dapat pula normal sehingga pemeriksaan kadar hormon ini cukup penting dalam diagnosis insufisiensi adrenal primer. Keadaan normal dari kadar aldosteron dapat tercermin dari insufisiensi adrenal sekunder sehingga perlu dilakukan pemeriksaan kadar ACTH. Terdapat pemeriksaan kadar renin serum, dimana renin ini akan menstimulasi produksi aldosteron, sehingga seharusnya terdapat peningkatan aldosteron. Pada insufisiensi adrenal primer, aktivitas renin serum meningkat namun terjadi penurunan kadar aldosteron karena kerusakan kelenjar korteks adrenal. [Munir S, dkk., 2022].

Pemeriksaan ACTH merupakan determinan dalam menentukan klasifikasi insufisiensi adrenal. Kadar ACTH yang tinggi terjadi pada insufisiensi adrenal primer dan hal ini terjadi akibat umpan balik positif dari rendahnya kadar kortisol serum. Sebaliknya, pada insufisiensi

adrenal sekunder kadar ACTH dalam kondisi yang normal hingga menurun, hal ini terjadi karena terjadi kerusakan pada kelenjar pituitary dalam menerima/merespon *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH) dan/atau tidak dapat menghasilkan ACTH. Pada kasus *equivocal* dilakukan evaluasi dengan menggunakan metode pemeriksaan tes stimulasi ACTH (*Cosyntropin*). Tes ini dilakukan dengan cara memberikan ACTH eksogen dengan tujuan menstimulasi hormon kortisol dan aldosteron, dimana kadar kortisol akan diukur pada 0 dan 30 sampai 60 menit post pemberian ACTH. [Munir S, dkk., 2022].

Pemeriksaan elektrolit yang dapat ditemukan pada penyakit Addison adalah hiponatremia, hiperkalemia, hipoglikemia dan hiperkalsemia. Keadaan hiponatremia dan hiperkalemia disebabkan oleh defisiensi aldosterone karena penurunan hormon ini akan menyebabkan ekskresi natrium, reabsorpsi kalium dan kehilangan cairan tubuh, sehingga umpan balik akibat kondisi hipovolemia, tubuh menghasilkan *Antidiuretic Hormone* (ADH), keadaan defisiensi kortisol dapat pula menghasilkan ADH, sehingga terjadi keseimbangan dengan cara absorpsi cairan. Keadaan hipoglikemia terjadi akibat asupan makanan yang berkurang karena gejala penyakit Addison dan defisiensi kortisol, dimana mekanisme glukoneogenesis berkurang sehingga tidak dapat menghasilkan glukosa yang cukup dalam tubuh dari cadangan makanan yang ada. Hiperkalsemia memungkinkan terjadi kehilangan cairan ekstraseluler. Pada kasus ini telah dilakukan pemeriksaan *Thyroid Stimulating Hormone* (TSH) karena pada beberapa kasus terdapat sedikit peningkatan TSH pada kejadian insufisiensi adrenal. Hal ini terjadi akibat penurunan kortisol dan keabnormalan irama sirkadian TSH. [Munir S, dkk., 2022].

Tidak cukup hanya melakukan pemeriksaan kadar hormon, untuk memastikan tidak ada penyebab lain di sentral, perlu dilakukan pemeriksaan pencitraan dengan CT-Scan atau MRI. Diagnosis biokimia harus dibuat sebelum studi radiografi. Keadaan defisiensi kortisol dan peningkatan ACTH mencerminkan insufisiensi adrenal primer, dimana pada pemeriksaan di sentral tidak boleh ditemukan suatu penyebab lain (massa/tumor). Kerusakan primer pada kelenjar korteks adrenal merupakan penyebab mutlak dari penyakit Addison. [Munir S, dkk., 2022].

Pencitraan yang dilakukan pada kasus ini adalah dengan menggunakan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Jarang dilakukan pemeriksaan MRI dalam mendiagnosis penyakit Addison, pencitraan yang lebih sering digunakan adalah CT-Scan. Penelitian yang dilakukan oleh Zhang XC dkk, pemeriksaan MRI yang dilakukan yaitu dengan menilai karakteristik lesi, termasuk lokasi, ukuran, kontur, intensitas sinyal dan pola peningkatan. Lokasi lesi yang dinilai adalah unilateral atau bilateral dan karakteristik morfologi atau ukuran yang membesar diinterpretasikan sebagai massa atau mengecil diinterpretasikan sebagai atrofi. Berdasarkan ukurannya yang membesar, dilakukan pengukuran rerata panjang maksimum dan lebar pada penampang melintang dan tinggi kraniokaudal maksimum pada bidang koronal. Pada penelitian oleh Lokhart dkk, pembesaran kelenjar adrenal dibandingkan ukurannya dengan kelenjar adrenal yang normal. Pengukuran intensitas sinyal dilakukan pada setiap lesi yang ditemukan dan diklasifikasikan sebagai hipo/iso-intensitas sinyal pada T1WI dan perbandingan organ hepar dan hipo/iso/hiper-intensitas sinyal pada T2WI yang relatif terhadap limpa. Peningkatan pola diklasifikasikan sebagai peningkatan peripheral, peningkatan rim, homogen dan heterogeny. [Zhang XC, dkk., 2008].

176 Case Report: Tuberculosis Addison's Disease

(Intan Wardani Nur ali, Putu Devara Karunia Esa, Henry)

Asosiasi antara temuan MR dan patologi dari infeksi tuberkulosis adrenal sering terlihat bilateral (89%) dibandingkan unilateral dari kelenjar adrenal, hal ini terjadi karena penyebaran melalui hematogen dan limfogen yang mengarah ke-2 kelenjar adrenal. Gambaran patologis dari MR sangat beragam tergantung dengan derajat perubahan seperti tuberkulosis granuloma, nekrosis kaseosa, fibrosis, sikatriks dan kalsifikasi. Pembesaran kelenjar adrenal/massa memiliki gambaran patologis seperti tuberkulosis granuloma dan nekrosis kaseosa. Pengukuran intensitas sinyal pada gambaran patologis ini adalah hipo atau iso-intensitas sinyal T1 dan hiper-intensitas sinyal T2. Gambaran patologis nekrosis kaseosa menunjukkan peningkatan perifer pada bagian zona tengah, sedangkan yang tidak terdapat nekrosis kaseosa menunjukkan peningkatan homogen jika ditambahkan kontras. [Zhang XC, dkk., 2008].

Baku emas dalam melakukan diagnosis penyakit Addison adalah dengan melakukan pemeriksaan histologis atau patologi anatomi pada kelenjar adrenal korteks. Penelitian yang dilakukan oleh Ranawaka N dan Welikumbura NH, biopsi kelenjar adrenal dilakukan dengan cara meneluri kelenjar dengan bantuan *Computed Tomography* dan dilakukan pemeriksaan histologis pada sampel biopsy. Analisis retrospektif yang dilakukan oleh Lam KY dan Lo CY, menunjukkan hasil otopsi pada penderita penyakit Addison akibat infeksi tuberkulosis yang dilakukan dengan cara adrenalectomi dan pemeriksaan secara histologis berupa nekrosis kaseosa dan inflamasi granulomatosa dengan *Langhan's giant cells* serta menunjukkan bahwa biopsi dengan metode *fine needle aspiration cytology* tidak dapat digunakan sebagai alat diagnosis penyakit Addison. [Lam KY & Lo CY, 2001; Ranawaka N & Welikumbura NH, 2021].

Pada awal pemberian farmakoterapi adalah dengan Hydrocortisone tablet 20 mg (Genisone) sebanyak 4 tablet sehari dan Fludocortisone tablet 0,1 mg sebanyak 1 tablet sehari. Penyesuaian dosis dengan melakukan penurunan dosis Hydrocortisone dan Fludocortisone secara perlahan dengan mengikuti keadaan klinis dan perbaikan hasil laboratorium pasien. Pada bulan ketiga setelah diterapi, dilakukan penurunan dosis Hydrocortisone menjadi 3 tablet sehari (60 mg/hari). Pada bulan keenam setelah terapi dilakukan penurunan dosis Hydrocortisone kembali menjadi 2 tablet sehari (40 mg/hari). Pada bulan kesepuluh, terapi Hydrocortisone diturunkan kembali menjadi 1 tablet sehari (20 mg/hari). Penurunan dosis Fludocortisone dimulai pada bulan keenam setelah awal terapi, dosis diturunkan menjadi ½ tablet dalam sehari (0,05 mg/hari). Pasien ini juga mendapat terapi OAT (Obat Anti-Tuberkulosis) selama 12 bulan (2 bulan fase intensif + 10 bulan fase lanjutan) dengan sediaan FDC. Pada pasien dilakukan pemantauan klinis dan laboratorium. Secara klinis terdapat peningkatan Berat badan yang signifikan sebanyak 9kg dalam 1 tahun terakhir. Pasien mengaku keluhan lemasnya membaik dan bisa beraktifitas lebih baik. Keluhan kulit menghitam semakin berkurang. Pemberian Hydrocortisone merupakan terapi “drug of choice” pada kasus penyakit Addison karena sebagai terapi substitusional dalam menggantikan kadar dan fungsi hormon glukokortikoid/kortisol yang kurang akibat kerusakan kelenjar korteks adrenal. Berdasarkan penelitian oleh Barthel A dkk, terapi dengan menggunakan Hydrocortisone 2-3 kali dosis dari 15-25 mg di pagi hari dapat menggantikan fungsi hormon glukokortikoid/kortisol karena dapat meniru irama sirkadian hormon tersebut. Pemberian

Hydrocortisone secara adekuat memiliki efek peningkatan kadar ACTH karena waktu paruh yang pendek dan jarang sepenuhnya meniru sekresi fisiologisnya. Walaupun efektif, terdapat keterbatasan pemberian golongan kortikosteroid ini secara oral yaitu tidak dapat meniru fisiologis normal hormon glukokortikoid/kortisol. Pemberian Hydrocortisone dapat diberikan pada malam hari, dimana pemberian ini harus 4-6 jam sebelum tidur agar tidak terjadi insomnia dan resistensi nokturnal insulin yang dapat memberikan efek negatif metabolik. Evaluasi untuk penyesuaian dosis Hydrocortisone dilakukan dengan melihat beberapa parameter klinis pasien (berat badan, edema, tekanan darah, perubahan Cushingoid seperti mental dan performa fisik). Hal ini penting untuk mendeteksi penggunaan dosis yang tidak adekuat dan mencegah komplikasi metabolik. [Zhou J, dkk., 2009; Barthel A, dkk., 2019].

Pasien ini juga mendapatkan terapi Fludocortisone, dimana pemberian terapi ini dapat mengganti fungsi dari hormon mineralokortikoid. Fludocortisone adalah terapi untuk menstabilkan kadar air dan elektrolit dalam tubuh. Pada pasien yang menderita penyakit Addison, dosis awalnya dimulai dari 50-100 µg/hari pada pagi hari. Dilakukan edukasi pada pasien agar dapat diet rendah garam, karena pada pasien dengan penyakit Addison akan timbul gejala dimana pasien ingin mengkonsumsi garam berlebih akibat efek kompensasi rendahnya mineralokortikoid. Defisiensi mineralokortikoid akan menyebabkan hipotensi karena tidak terjadi retensi cairan dalam tubuh, dengan pasien mengkonsumsi garam yang mengandung Natrium sebagai kompensasi, sifat Natrium akan menarik cairan untuk memberikan efek seimbang untuk tubuh. Dengan pemberian Fludocortisone yang dapat memberikan efek seperti mineralokortikoid, maka konsumsi garam harus dikurangi. Evaluasi dan penyesuaian terapi ini dapat dilakukan dengan melihat parameter klinis seperti "salt craving", edema, tekanan darah yang dikombinasikan dengan kadar Natrium dan Kalium serum, hormon renin plasma. [Zhou J, dkk., 2009; Barthel A, dkk., 2019].

Pada laporan kasus yang dilapor oleh Noman SVH dkk, pemberian OAT dan terapi kortikosteroid secara bersamaan akan menyebabkan terganggunya metabolisme terapi kortikosteroid. Hal ini disebabkan oleh Rifampisin dapat menginduksi secara kuat sistem Cytochrome P450 (CYP) termasuk metabolisme kortikosteroid. Mekanisme ini akan menurunkan kadar kortikosteroid dalam plasma dan hal ini sangat berbahaya. Hal ini diatasi dengan penyesuaian, dimana Noman SVH dkk meningkatkan dosis kortikosteroid 3-4 kali lipat pada terapi inisial dengan Tuberkulostatik. Namun, beberapa kasus penyakit Addison akibat Tuberkulosis ini tidak terjadi perbaikan pada fungsi adrenalnya. [Noman SVH, dkk., 2018].

Hal ini didukung oleh penelitian Barthel, A dkk, bahwa inisiasi kerusakan kelenjar adrenal yang telah diinfeksi oleh Mycobacterium tuberculosis akan dipercepat dengan adanya kejadian stres dan pemberian rifampisin yang akan meningkatkan metabolisme kortisol/glukokortikoid. Barthel, A dkk juga menyebutkan bahwa etiologi akibat kondisi iatrogenik seperti penggunaan obat yang mempengaruhi metabolisme kortisol/glukokortikoid dapat berkontribusi pada fenomena ini. [Barthel A, dkk., 2019].

Pada penyakit Addison yang menerima terapi substitusi hormonal seperti glukokortikoid dan mineralokortikoid dalam jangka panjang berhubungan dengan kegagalan total biosintesis hormon dehydroepiandrosterone (DHEA) yang tidak terkoreksi. Penelitian yang dilakukan oleh Gurnell EM, dkk., Terapi berupa DHEA dan DHEA sulfat dapat

178 Case Report: Tuberculosis Addison's Disease

(Intan Wardani Nur ali, Putu Devara Karunia Esa, Henry)

meningkatkan kadar hormon testosteron dalam tubuh secara signifikan, baik laki-laki maupun perempuan. DHEA akan meningkatkan kehilangan mineral tulang pada collum femoralis secara signifikan ($p < 0,05$) dan tidak pada tempat lainnya, serta meningkatkan massa tubuh total ($p = 0,02$). Tidak ada manfaat yang signifikan dari terapi ini pada aspek fungsi kognitif dan manifestasi klinis seperti kelelahan. [Gurnell EM, dkk., 2008].

KESIMPULAN

Telah didiagnosis seorang pasien perempuan usia lima puluh empat tahun dengan tuberculous addison's disease. Diagnosis pada pasien ini adalah berdasarkan klinis, laboratoris, dan *imaging*. Pada pasien di berikan terapi hydrocortisone dan fludocortisone yang di lakukan secara bertahap dengan dosis yang di sesuaikan oleh keadaan klinis serta laboratoris pasien. Pasien ini juga mendapatkan pengobatan OAT selama 12 bulan. Setelah dilakukan pengobatan pasien mengalami perbaikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam, Andy (2014). *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology* (6 ed.). Elsevier Health Sciences. p. 1031. ISBN 9780702061288.
- Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF. (2006). The neuropsychiatric profile of Addison's disease: revisiting a forgotten phenomenon. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 18(4), 450–459. <https://doi.org/10.1176/jnp.2006.18.4.450>.
- Barthel A, Benker G, Berens K, dkk. (2019). An update on Addison's disease. New York: Exp Clin Endocrinol Diabetes, pp 165–170.
- Betterle C, Presotto F, Furmanik J. (2019). Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. Padua, Italia: Journal of Endocrinological Investigation.
- Erickson QL, Faleski EJ, Koops MK, dkk. (2000). Addison's disease: the potentially life-threatening tan. *Cutis*, pp 72-74.
- Fields, Deborah. (2019). Addison's disease and skin problems. News-Medical, viewed 01 April 2022, <https://www.news-medical.net/health/Addisons-Disease-and-Skin-Problems.aspx>.
- Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, dkk. (2008). Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(2), 400–409. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1134>.
- Griffing GT, Odeke S, Nagelberg SB. (2018). Addison disease. Medscape. <http://emedicine.medscape.com/article/116467-overview> Updated: Mar 23, 2017. Accessed January 2, 2018.
- Huecker MR, Bhutta BS, Dominique E. (2022). Adrenal insufficiency. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Jabbour SA. (2003). Cutaneous manifestations of endocrine disorders a guide for dermatologists. Philadelphia, USA: Am J Clin Dermatol, pp 315-331.

- Kowal BF, Turco J, Nangia AK. (2006). Addison's disease presenting as male infertility. *Fertil Steril*, pp 1-4.
- Kyriazopolou V. Glucocorticoid replacement therapy in patients with Addison's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Apr. 8 (6):725-9
- Lam KY, Lo CY. (2001). A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28 years autopsy experience of active tuberculosis. Hong Kong: Blackwell Science Ltd, *Clinical Endocrinology*, pp 633-639.
- Liotta EA, Elston DM, Brough A. (2018). Addison disease. Medscape. <http://emedicine.medscape.com/article/1096911-overview> Updated: Jul 18, 2017. Accessed January 2, 2018.
- Munir S, Rodriguez BSQ, Waseem M. (2022). Addison disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Noman SVH, Visser H, Muller AF, Limonard GJM. (2018). Addison's disease caused by tuberculosis: diagnostic and therapeutic difficulties. Utrecht, The Netherlands: *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*.
- Oelkers, W. (2000). "Clinical diagnosis of hyper- and hypocortisolism". *Noise & Health*. 2 (7): 39–48. ISSN 1463-1741. PMID 12689470.
- Ranawaka N, Welikumbura NH. (2021). Addison's disease as a primary manifestation of extrapulmonary tuberculosis: a case report. India: *Indian J Tuberc*, pp 405-407.
- Ten S, New M, Maclaren N. (2001). Clinical review 130: Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, pp 2909-2922.
- Zhang XC, Yang ZG, Li Y, dkk. (2008). Addison's disease due to adrenal tuberculosis: MRI features. China: *Abdom Imaging*, pp 689–694.
- Zhou J, Ruan L, Li H, dkk. (2009). Addison's disease with pituitary hyperplasia: a case report and review of the literature. Zhejiang: *Endocr*, pp 285–289.