

# Hiperpituarisme

kuliah genetika

Dicky faturrachman, dr., SpA., M.Biomed

FK UMM

2021

# *hiperpituitarisme*

- Kelenjar hipofisis terletak di bagian bawah otak. Kelenjar ini berperan menghasilkan hormon yang mempengaruhi pertumbuhan dan fungsi organ atau kelenjar lain, seperti kelenjar tiroid, kelenjar adrenal, atau organ reproduksi.
- Hiperpituitarisme adalah kondisi yang terjadi akibat produksi hormon dari kelenjar hipofisis (*pituitary*) yang berlebihan. Hormon-hormon yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisis memiliki sejumlah peran penting dalam mengatur fungsi tubuh, seperti metabolisme, pertumbuhan, tekanan darah, serta reproduksi.

- Hiperpituitarisme dapat menjadi akibat malfungsi kelenjar hipofisis atau hipotalamus. Penyebabnya mencakup :
  - Adenoma primer salah satu jenis sel penghasil hormone, biasanya sel penghasil GH, ATCH, atau prolaktin.
  - Tidak adanya umpan balik dari kelenjar sasaran misalnya, peningkatan kadar TSH terjadi apabila sekresi HT oleh kelenjar tiroid menurun atau tidak ada.
  - Faktor keturunan adanya riwayat keluarga dengan hiperpituitarisme
  - Disfungsi hypothalamus
- Tanda dan gejala yang timbul pada hiperpituitarisme dapat bervariasi, bergantung dari kondisi yang disebabkan. Misalnya sindroma Cushing, akromegali, prolaktinoma, atau hipertiroidisme.

- Functioning tumor yang sering di temukan pada hipofisis anterior adalah :
  - ***Prolactin-secreting tumors ( tumor penyekresi prolaktin ) atau prolaktinoma.***

Prolaktinoma (adenoma laktotropin) biasanya adalah tumor kecil, jinak, yang terdiri atas sel-sel pensekresi prolaktin. Gejala khas pada kondisi ini sangat jelas pada wanita usia reproduktif dan dimana tidak terjadi menstruasi, yang bersifat primer dan sekunder, galaktorea (sekresi ASI spontan yang tidak ada hubungannya dengan kehamilan), dan infertilitas.

- ***Somatotroph tumors (hipersekreasi pertumbuhan)***

Adenoma somatotropik terdiri atas sel-sel yang mengsekresi hormon pertumbuhan. Gejala klinik hipersekreasi hormon pertumbuhan bergantung pada usia pasien saat terjadi kondisi ini.

Pasien **pre pubertas**, dimana lempeng epifise tulang panjang belum menutup, mengakibatkan pertumbuhan tulang-tulang memanjang sehingga mengakibatkan gigantisme.

Pada pasien **post pubertas**, mengakibatkan akromegali, yang ditandai dengan pembesaran ekstremitas ( jari, tangan, kaki ), lidah, rahang, dan hidung. Organ-organ dalam juga turut membesar (misal; kardiomegali). Kelebihan hormon pertumbuhan menyebabkan gangguan metabolik, seperti hiperglikemia dan hiperkalsemia. Gejala metabolik dengan tindakan ini dapat mengalami perbaikan, namun perubahan tulang tidak mengalami perbaikan.

- ***Corticotroph tumors (menyekresi ardenokortikotrofik / ACTH )***

Adenoma kortikotropik terdiri atas sel-sel pensekresi ACTH. Kebanyakan tumor ini adalah mikroadonema dan secara klinis dikenal dengan tanda khas penyakit Cushing's. Ada dua perubahan fisiologis karena tumor hipofisis:

- Perubahan yang timbul karena adanya space-occupying mass dalam kranium.
- Perubahan yang di akibatkan oleh hipersekresi hormone dari tumornya itu sendiri.

Adenoma hipofisis adalah adenoma intraselular (tumor didalam sella tursika), dengan besar diameter kurang dari 1cm dengan tanda-tanda hipersekresi hormone.

# Gigantisme

- Gigantisme disebabkan oleh produksi [hormon pertumbuhan](#) atau *growth hormone* (GH) yang berlebihan. Produksi hormon yang berlebihan ini biasanya terjadi akibat adanya [tumor pada kelenjar hipofisis](#) atau kelenjar pituitari.
- Selain tumor pada kelenjar hipofisis, ada beberapa kondisi yang bisa meningkatkan produksi hormon pertumbuhan dan akhirnya memicu gigantisme, di antaranya:
  - *Carney complex*, yaitu kelainan genetik yang menyebabkan tumbuhnya tumor jinak di kulit, kelenjar endokrin, dan jantung.
  - *Multiple endocrine neoplasia type 1* (MEN 1), yaitu kelainan genetik yang menyebabkan tumbuhnya tumor di kelenjar endokrin, termasuk kelenjar hipofisis, paratiroid, atau pankreas.
  - *McCune-Albright syndrome*, yaitu kelainan genetik yang mempengaruhi tulang dan pigmen (warna kulit).
  - [Neurofibromatosis](#), yaitu kelainan genetik yang menyebabkan tumbuhnya tumor pada sistem saraf.

- Anak dengan gigantisme mengalami kelainan pada pertumbuhannya dan kelainan ini akan terlihat semakin jelas seiring pertambahan usia anak. Beberapa gejala yang bisa muncul adalah:
  - Tinggi dan berat badan di atas rata-rata anak seusianya
  - Ukuran tangan dan kaki yang sangat besar dan tebal
  - Dahi dan dagu berukuran lebar
  - Bentuk wajah yang kasar

Gejala ini akan muncul sebelum akhir pubertas atau sebelum lempeng pertumbuhan (*epiphyseal growth plates*) menutup





# gejala

- gigantisme dapat ditandai dengan beberapa gejala lain, seperti:
  - Sering mengalami sakit kepala
  - Mengalami masa pubertas terlambat
  - Mengalami [gangguan tidur](#)
  - Mengeluarkan air susu ibu (ASI) sebelum waktunya
  - Memiliki siklus menstruasi yang tidak teratur
  - Sering berkeringat atau hiperhidrosis
  - Sering kelelahan
  - Mengalami gangguan penglihatan
  - Terdapat celah di antara gigi

# obat-obatan

- Obat-obatan dapat diberikan sebagai pengobatan pendukung setelah operasi atau jika operasi tidak dapat dilakukan. Beberapa jenis obat yang diberikan adalah:
  - Analog somatostatin, seperti [\*octreotide\*](#), *lanreotide*, dan *pasireotide*, untuk menghambat sekresi GH, insulin, dan [\*glukagon\*](#)
  - Antagonis hormon pertumbuhan, seperti *pegvisomant*, untuk menghambat kinerja GH dan menurunkan konsentrasi hormon IGF-1
  - *Dopamine-receptor agonist*, seperti [\*bromocriptine\*](#) dan *cabergoline*, untuk menurunkan produksi GH
- Obat *dopamine-receptor agonist* bisa dikombinasikan dengan analog somatostatin agar lebih efektif.

# Akromegali

- Akromegali terjadi akibat tingginya produksi [hormon pertumbuhan](#) (GH). Pada usia dewasa, peningkatan hormon pertumbuhan biasanya disebabkan oleh adanya tumor yang tumbuh
- Meskipun dapat terjadi pada segala usia, akromegali biasanya terjadi pada orang berusia 30-50 tahun. Jika terjadi pada anak, kelebihan *growth hormone* bukan menyebabkan akromegali melainkan [gigantisme](#)

# tumor pituitari

- Sebagian besar kasus akromegali memperlihatkan adanya [tumor pada kelenjar hipofisis](#) (pituitari) yang dapat meningkatkan produksi GH. Kelenjar hipofisis terletak di bagian bawah otak dan berfungsi memproduksi berbagai hormon penting bagi tubuh, salah satunya adalah *growth hormone*.
- GH memicu organ hati untuk memproduksi *insulin-like growth factor I* (IGF-I) yang berfungsi sebagai stimulan pertumbuhan tulang dan jaringan tubuh. Kadar GH yang berlebih akan mempengaruhi produksi IGF-I, sehingga memicu pertumbuhan abnormal pada organ serta jaringan otot dan tulang

# tumor nonpituitari

- Tumor yang muncul pada bagian tubuh lain, seperti paru-paru, pankreas, dan otak, juga dapat meningkatkan produksi GH. Pada beberapa kasus lain, tumor tersebut juga dapat memproduksi *growth hormone-releasing hormone* (GHRH) atau hormon yang melepaskan hormon pertumbuhan, sehingga produksi GH meningkat.
- Selain karena tumor, GH juga dapat meningkat akibat gangguan di [hipotalamus](#) sehingga tidak dapat mengendalikan sel yang memproduksi GH. Hipotalamus adalah bagian otak yang juga menghasilkan beberapa hormon yang penting untuk tubuh

# Tanda dan gejala

- Kaki dan tangan membesar.
- Struktur wajah berubah.
- Ukuran lidah, hidung, dan bibir membesar.
- Muncul renggang di antara gigi.
- Kulit berminyak dan kasar.
- Mendengkur kencang saat tidur.
- Rongga dada menjadi lebar (*barrel chest*).
- Suara serak dan berat (akibat pelebaran pita suara dan sinus).
- Jantung membesar.

- Keringat berlebih, hingga bau badan.
- Sakit kepala.
- Kelelahan dan tubuh terasa lelah
- Otot melemah.
- Nyeri sendi dan kemampuan gerak terbatas.
- Gangguan penglihatan
- Sulit tidur.
- Gangguan siklus menstruasi pada wanita.
- Disfungsi ereksi pada pria.
- Kehilangan gairah seks.

# *Hipertiroidisme*

- Hipertiroidisme atau hipertiroid adalah penyakit akibat kadar hormon tiroid terlalu tinggi di dalam tubuh.
- Kelenjar tiroid terletak di bagian depan leher dan berperan sebagai penghasil [hormon tiroid](#). Hormon ini berfungsi untuk mengendalikan proses metabolisme, seperti mengubah makanan menjadi energi, mengatur suhu tubuh, dan mengatur denyut jantung.
- Kerja dari kelenjar tiroid juga dipengaruhi oleh kelenjar di otak yang dinamakan kelenjar pituitari atau kelenjar hipofisis. Kelenjar hipofisis akan menghasilkan hormon yang dinamakan TSH dalam mengatur kelenjar tiroid untuk menghasilkan hormon tiroid.



# etiologi

- Gangguan yang dapat menyebabkan hipertiroid bermacam-macam, mulai dari [penyakit autoimun](#) hingga efek samping obat. Berikut ini adalah berbagai penyebab penyakit dan kondisi yang bisa menyebabkan hipertiroidisme:
  - [Penyakit Graves](#) akibat autoimun atau kekebalan tubuh sendiri yang menyerang sel normal.
  - Peradangan kelenjar tiroid atau [tiroiditis](#).
  - Benjolan, seperti [toxic nodular tiroid](#), atau tumor jinak di kelenjar tiroid atau [kelenjar pituitari](#) (hipofisis).
  - [Kanker tiroid](#).
  - Tumor di testis atau ovarium.
  - Konsumsi obat dengan kandungan iodium tinggi, misalnya [amiodarone](#).
  - Penggunaan cairan kontras dengan kandungan iodium dalam tes pemindaian.
  - Terlalu banyak konsumsi makanan yang mengandung iodium tinggi, seperti makanan laut, produk susu, dan telur.

# Gejala dan tanda

- Jantung berdebar, Tremor atau gemetar di bagian tangan
- Mudah merasa gerah dan berkeringat (hiperhidrosis), Gelisah, Mudah marah
- Berat badan turun drastis
- Sulit tidur, Konsentrasi menurun
- Diare
- Penglihatan kabur
- Rambut rontok
- Gangguan menstruasi pada wanita

- Pembesaran kelenjar tiroid atau penyakit gondok
- Bola mata terlihat sangat menonjol
- Muncul ruam kulit atau biduran
- Telapak tangan kemerahan
- Tekanan darah meningkat

# pemeriksaan

- Tes darah akan dilakukan untuk mengukur kadar hormon pemicu tiroid (TSH) dan hormon tiroid dalam darah. Tes darah juga dilakukan untuk mengukur tingginya kadar [kolesterol](#) dan gula dalam darah, yang dapat menjadi tanda gangguan metabolisme akibat hipertiroidisme.
- Beberapa jenis pemeriksaan lanjutan yang dilakukan adalah:
  - USG tiroid, untuk memeriksa kondisi kelenjar tiroid dan mendeteksi adanya benjolan atau tumor di kelenjar tersebut.
  - *Thyroid scan* (nuklir tiroid), untuk memindai kondisi kelenjar tiroid dengan kamera khusus dengan sebelumnya menyuntikan zat radioaktif ke dalam pembuluh darah.
  - Tes iodium radioaktif, sama seperti *thyroid scan* yaitu untuk memindai kelenjar tiroid dengan sebelumnya pasien diminta menelan zat radioaktif mengandung iodium dosis rendah.

# Trisomi kromosom 21

kuliah Genetika

Dicky faturrachman SpA., M.Biomed

FK UMM

2021

# pendahuluan

- Kelainan sindrom Down terjadi karena kelebihan jumlah kromosom pada kromosom nomor 21, yang seharusnya dua menjadi tiga. Kelainan kromosom itu bukan faktor keturunan.
- Pada penderita Sindrom Down jumlah kromosom 21 tidak sepasang, tetapi 3 buah sehingga jumlah total kromosom menjadi 47
- Kelainan bisa menyebabkan penderitanya mengalami kelainan fisik seperti kelainan jantung bawaan, otot-otot melemah (hypotonia), dan retardasi mental akibat hambatan perkembangan kecerdasan dan psikomotor.

# epidemiologi

- Diperkirakan angka kejadian 1,5 : 1000 kelahiran dan terdapat 10 % diantara penderita retardasi mental.
- Faktor usia ibu hamil mempengaruhi tingkat risiko janin mengidap sindrom down.
- Usia yang berisiko adalah ibu hamil pada usia lebih dari 35 tahun. Kehamilan pada usia lebih dari 40 tahun, risikonya meningkat 10 kali lipat dibanding pada usia 35 tahun. Sel telur (ovum) semakin menua seiring pertambahan usia perempuan

# etiologi

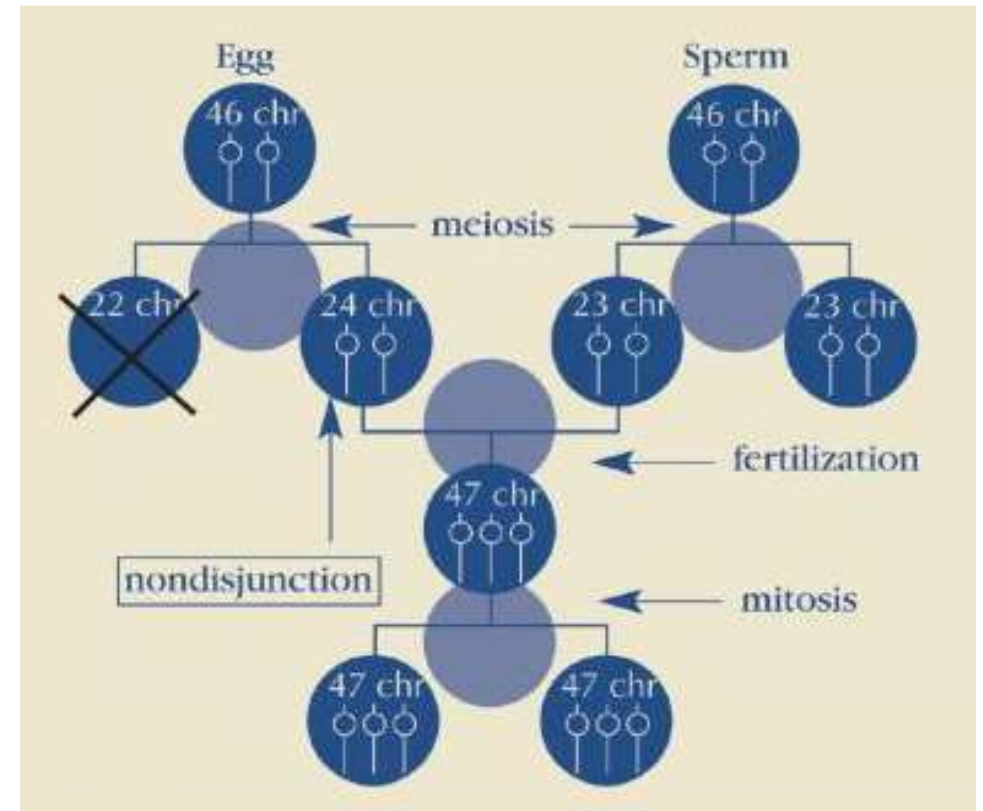
- Sindrom Down biasanya disebabkan karena kegagalan dalam pembelahan sel atau disebut ***nondisjunction***.
- Pada sindrom Down, trisomi 21 dapat terjadi tidak hanya pada saat meiosis pada waktu pembentukan gamet, tetapi juga dapat terjadi saat mitosis awal dalam perkembangan zigot. Oosit primer yang perkembangannya terhenti pada saat profase meiosis I tidak berubah pada tahap tersebut sampai terjadi ovulasi. Diantara waktu tersebut, oosit mengalami *nondisjunction*
- Pada sindrom Down, pada meiosis I menghasilkan ovum yang mengandung 21 autosom dan apabila dibuahi oleh spermatozoa normal, yang membawa autosom 21, maka terbentuk zigot trisomi 21

# nondisjunction

- *Nondisjunction* ini dapat disebabkan oleh beberapa hal, yaitu:
  1. Adanya virus/infeksi
  2. Radiasi
  3. Penuaan sel telur. Dimana peningkatan usia ibu berpengaruh terhadap kualitas sel telur. Sel telur akan menjadi kurang baik dan pada saat terjadi pembuahan oleh spermatozoa, sel telur akan mengalami kesalahan dalam pembelahan.
  4. Gangguan fungsi tiroid. Dibeberapa penelitian ditemukan adanya hipotiroid pada anak dengan sindrom Down termasuk hipotiroid primer dan transien, *pituitary-hypothalamic hypothyroidism*, defisiensi *thyroxin-binding globulin* (TBG) dan kronik limfositik tiroiditis. Selain itu, ditemukan pula adanya autoimun tiroid pada anak dengan usia lebih dari 8 tahun yang menderita sindrom Down



- Perubahan endokrin, seperti meningkatnya sekresi androgen, menurunnya kadar hidroepiandrosteron, menurunnya konsentrasi estradiol sistemik, perubahan konsentrasi reseptor hormon, dan hormon LH (*Luteinizing Hormone*) dan FSH (*Follicular Stimulating Hormone*) yang secara tiba-tiba meningkat pada saat sebelum dan selama menopause, dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya *nondisjunction*



# anaphase lag

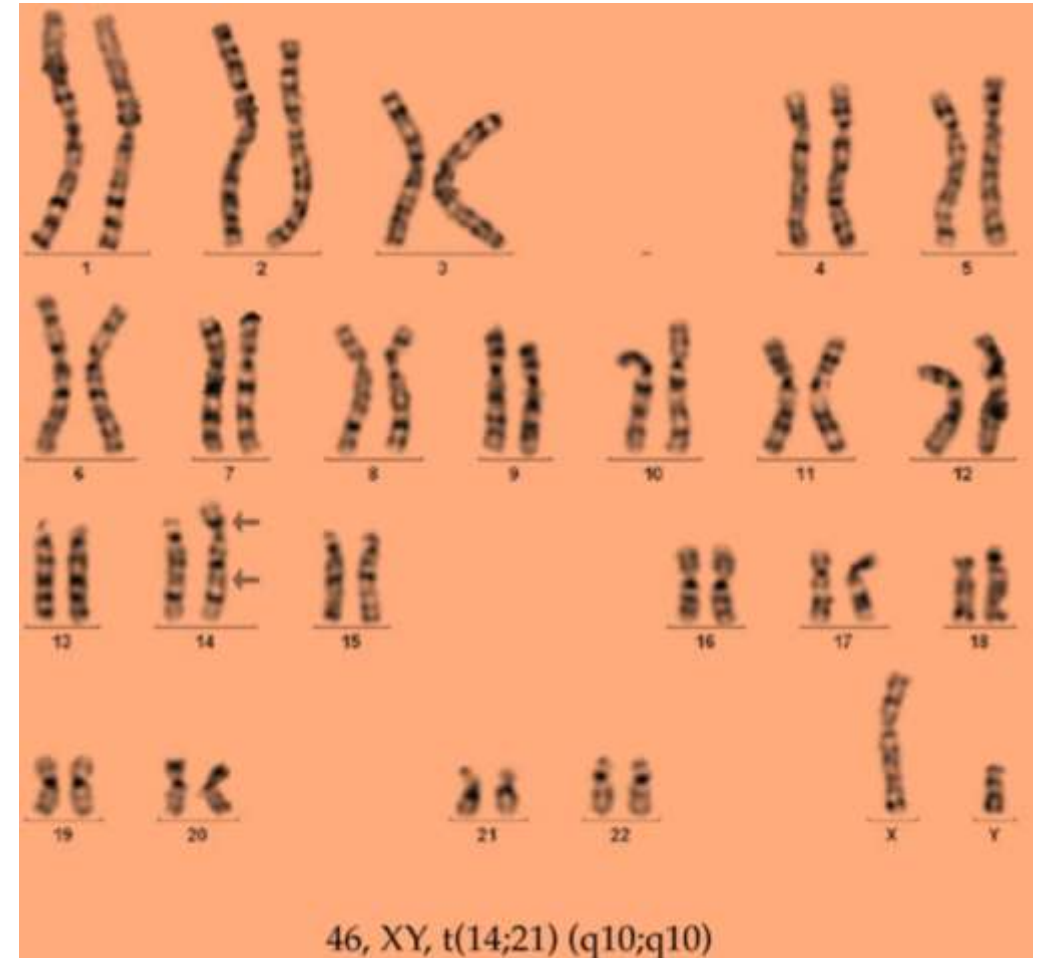
- Selain *nondisjunction*, penyebab lain dari sindrom Down adalah *anaphase lag*. Yaitu, kegagalan dari kromosom atau kromatid untuk bergabung ke salah satu nukleus anak yang terbentuk pada pembelahan sel, sebagai akibat dari terlambatnya perpindahan/pergerakan selama anafase. Kromosom yang tidak masuk ke nukleus sel anak akan hilang. Ini dapat terjadi pada saat meiosis ataupun mitosis

# patofisiologi

- Semua individu dengan sindrom down memiliki tiga salinan kromosom 21.
  - Sekitar 95% memiliki salinan kromosom 21 saja.
  - Sekitar 1 % individu bersifat mosaik dengan beberapa sel normal.
  - Sekitar 4 % penderita sindrom down mengalami translokasi pada kromosom 21. Kebanyakan translokasi yang mengakibatkan sindrom down merupakan gabungan pada sentromer antara kromosom 13, 14, 15 → jika suatu translokasi berhasil diidentifikasi, pemeriksaan pada orang tua harus dilakukan untuk mengidentifikasi individu normal dengan resiko tinggi mendapatkan anak abnormal.

# translokasi

- Translokasi adalah suatu keadaan dimana tambahan kromosom 21 melepaskan diri pada saat pembelahan sel dan menempel pada kromosom yang lainnya.
- Kromosom 21 ini dapat menempel dengan kromosom 13, 14, 15, dan 22. Ini terjadi sekitar 3-4% dari seluruh penderita sindrom Down.
- Dibeberapa kasus, translokasi sindrom Down ini dapat diturunkan dari orang tua kepada anaknya. Gejala yang ditimbulkan dari translokasi ini hampir sama dengan gejala yang ditimbulkan oleh trisomi 21

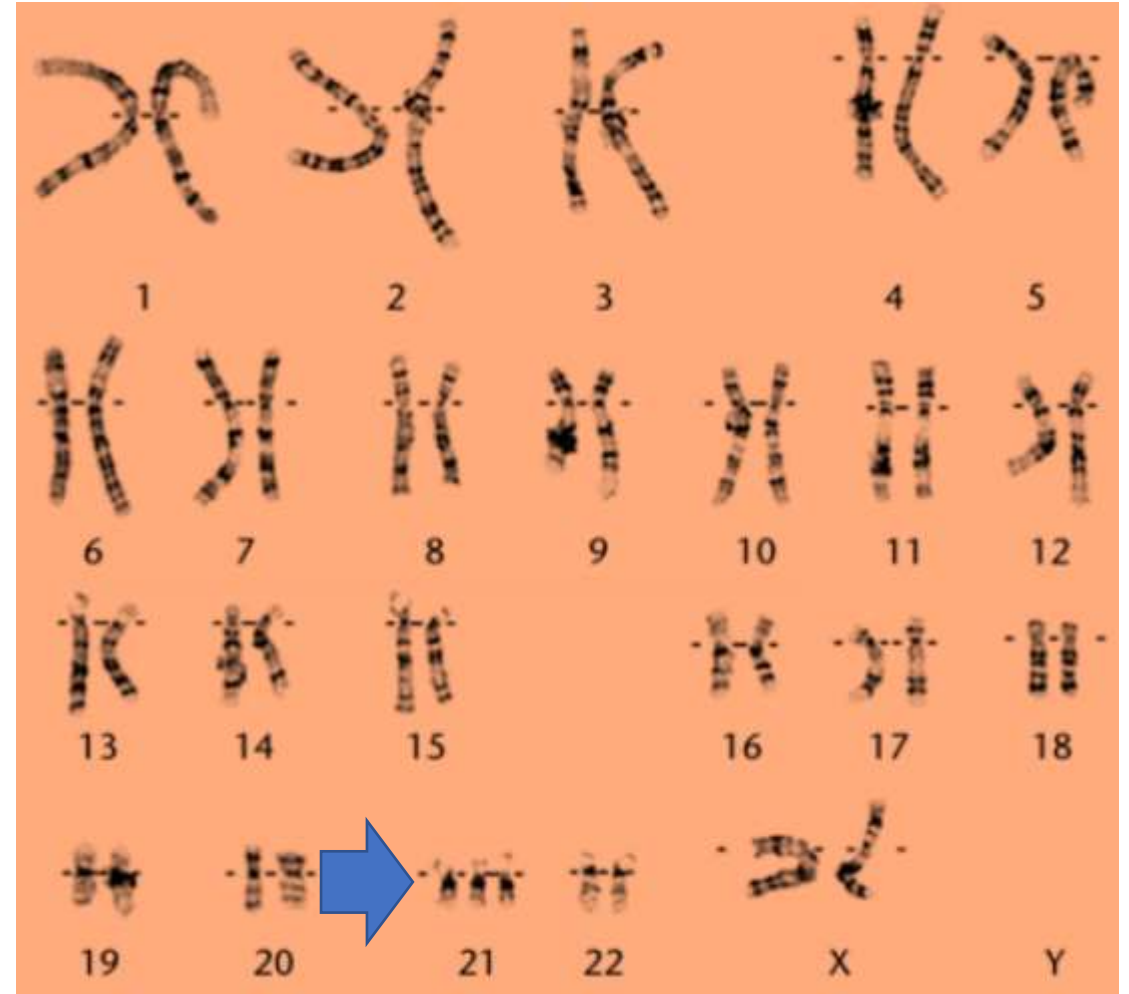


# mosaik

- Mosaik adalah bentuk kelainan yang paling jarang terjadi, dimana hanya beberapa sel saja yang memiliki kelebihan kromosom 21 (trisomi 21).
- Bayi yang lahir dengan sindrom Down mosaik akan memiliki gambaran klinis dan masalah kesehatan yang lebih ringan dibandingkan bayi yang lahir dengan sindrom Down trisomi 21 klasik dan translokasi.
- Trisomi 21 mosaik hanya mengenai sekitar 2-4% dari penderita sindrom Down.

# klasik

- Trisomi 21 klasik adalah bentuk kelainan yang paling sering terjadi pada penderita sindrom Down, dimana terdapat tambahan kromosom pada kromosom 21.
- Angka kejadian trisomi 21 klasik ini sekitar 94% dari semua penderita sindrom Down



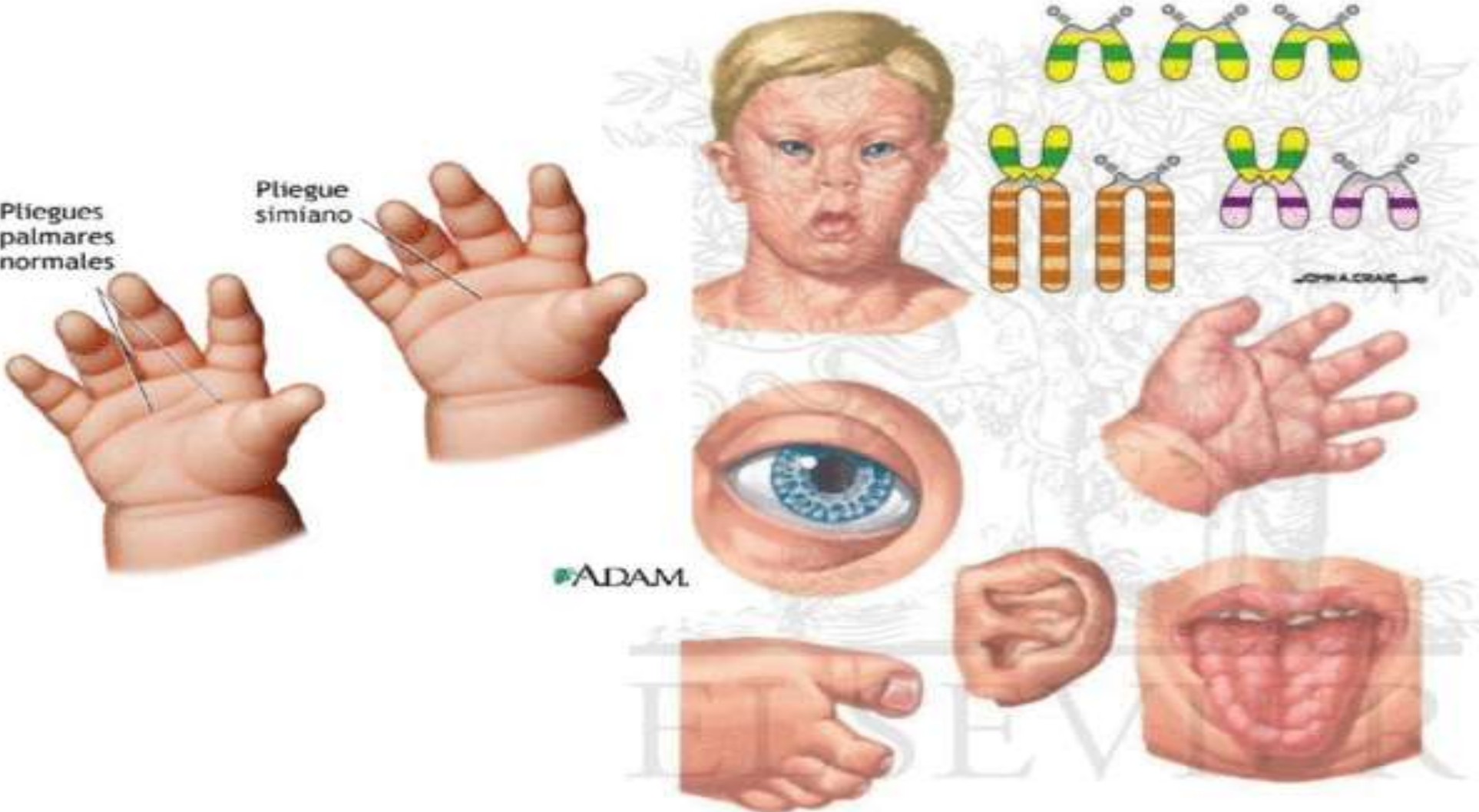
# gambaran klinis

- Gambaran klinis penderita sindrom Down:
  - mata sipit dengan sudut bagian tengah membentuk lipatan (*epicanthal folds*),
  - mulut yang mengecil dengan lidah besar sehingga tampak menonjol keluar (*macroglossia*),
  - bentuk kepala yang relatif lebih kecil dibandingkan dengan orang normal (*microcephaly*),
  - rajah telapak tangan yang melintang lurus/horizontal (*simian crease*),
  - penurunan tonus otot (*hypotonia*),
  - jembatan hidung datar (*depressed nasal bridge*),
  - bertubuh pendek,
  - gangguan pendengaran,
  - dagu yang lebih kecil (*micrognathia*), dan gigi lebih kecil dari normal (*microdontia*)

# Klinis Down Sindrom

Pliegues  
palmares  
normales

Pliegue  
simiano





# diagnosis banding

- Hipotiroidisme  
Kadang-kadang sulit dibedakan. Secara kasar dapat dilihat dari aktifitasnya, karena anak-anak dengan hipotiroidisme sangat lambat dan malas, sedangkan anak dengan sindrom down sangat aktif
- akondroplasia
- rakitis
- sindrom turner
- Penyakit trisomi

- Trisomi 21
  - (sindroma down 1 dari 700 bayi baru lahir kelebihan kromosom 21 perkembangan fisik & mental terganggu, ditemukan berbagai kelainan fisik biasanya bertahan sampai usia 30-40 tahun
- trisomi 18
  - (sindroma edwards) 1 dari 3.000 bayi baru lahir kelebihan kromosom 18 kepala kecil, telinga terletak lebih rendah, celah bibir/celah langit-langit, tidak memiliki ibu jari tangan, clubfeet, diantara jari tangan terdapat selaput, kelainan jantung & kelainan saluran kemih-kelamin jarang bertahan sampai lebih dari beberapa bulan; keterbelakangan mental yg terjadi sangat berat
- trisomi 13
  - (sindroma patau) 1 dari 5.000 bayi baru lahir kelebihan kromosom 13 kelainan otak & mata yg berat, celah bibir/celah langit-langit, kelainan jantung, kelainan saluran kemih-kelamin & kelainan bentuk telinga yg bertahan hidup sampai lebih dari 1 tahun, kurang dari 20%; keterbelakangan mental yg terjadi sangat berat

terima  
kasih