

Fungsional Makroadenoma Hipofisis dengan Manifestasi Akromegali dan Komplikasi Diabetes Insipidus Pascaoperasi

Ida Bagus Krisna Jaya Sutawan, I Putu Pramana Suarjaya, Garry D. Chrysogonus Kumaat
Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Udayana –
RSUP Sanglah Bali

Abstrak

Akromegali sebagai manifestasi klinis dari fungsional makroadenoma hipofisis adalah suatu kasus yang jarang terjadi. Laki-laki 28 tahun dikonsulkan dengan *space occupying lesion* serebri suprasellar dengan differensial diagnosis meningioma atau adenoma yang akan dilakukan reseksi tumor. Pada pemeriksaan preoperasi didapatkan pasien dengan tanda-tanda yang mengarah ke akromegali seperti rahang yang lebih menonjol, ukuran hidung, lidah, dan tangan yang relatif lebih besar dari orang normal namun tanpa gejala *obstructive sleep apnea*. Intraoperasi pasien berhasil diintubasi dengan video laringoskop dengan persiapan fiber optik. Pasca-operatif pasien mengalami diabetes insipidus dan dipindahkan ke ruangan dari ICU pada hari ke tujuh pasca-operatif pada saat sudah bebas dari vasopressin. Ada beberapa hal yang harus dipertimbangkan pada penatalaksanaan pasien dengan makroadenoma hipofisis, seperti penatalaksanaan jalan nafas jika terjadi akromegali dan komplikasi diabetes insipidus pacaoperasi

Kata kunci: Akromegali, diabetes insipidus, makroadenoma hipofisis, vasopressin

JNI 2021; 10 (1): 16–21

Functional Pituitary Macroadenoma with Acromegaly and Complications of Postoperative Diabetes Insipidus

Abstract

Acromegaly as a clinical manifestation of functional pituitary macroadenoma is a rare case. A 28-year-old male was consulted with a space occupying suprasellar cerebral lesion with a differential diagnosis of meningioma or adenoma which would require tumor resection. On the pre-operative examination, it was found that patients with signs and symptom of acromegaly such as a more prominent jaw, the size of the nose, tongue, and hands were relatively larger than normal people but without symptoms of obstructive sleep apnea. Intraoperatively, the patient was successfully intubated with a video laryngoscope with a fiber optic preparation. Post-operatively the patient developed diabetes insipidus and was transferred to the room from ICU on the seventh postoperative day when she was free of vasopressin. There are several things that should be considered during the perioperative management of patients with pituitary macroadenoma, such as airway management if there is acromegaly and diabetes insipidus as a postoperative complication.

Key word: Acromegaly, diabetes insipidus, functional pituitary macroadenoma, vasopressin

JNI 2021; 10 (1): 16–21

I. Pendahuluan

Adenoma hipofisis merupakan tumor yang berasal dari kelenjar hipofisis yang menyusun 10% dari semua tumor intrakranial. Berdasarkan ukurannya adenoma hipofise dapat diklasifikasikan mejadi mikroadenoma dan makroadenoma, sedangkan berdasarkan aktivitas hormonal in vivo, adenoma dibagi menjadi fungsional dan nonfungsional. Fungsional adenoma hipofise biasanya memproduksi satu predominan hormone dan biasanya berasal dari hormone hipofise anterior, sedangkan nonfungsional tumor biasanya tidak ada gejala hormonal.¹ Namun demikian kedua jenis tumor tetap memberikan gejala yang diakibatkan oleh penekanan tumor terhadap jaringan disekitarnya, seperti misalnya sakit kepala akibat peningkatan tekanan intrakranial dan hemianopsia bitemporal yang khas akibat penekanan massa pada kiasma optikum.

Akromegali adalah suatu kondisi langka yang ditandai dengan berlebihnya hormon pertumbuhan dan peningkatan *insuline-like growth factor 1* (IGF-I)², yang sebagian besar berhubungan dengan fungsional adenoma hipofise. Suatu penelitian analisis sistematis di berbagai daerah di dunia pada tahun 2017 medapatkan prevalansi dari keadaan akromegali ini berkisar 2,8–13,7 kasus per 100,000 orang dan angka insidennya pertahun berkisar antara 0,2–1,1 kasus per 100,000 orang.³ Manifestasi klinis yang paling sering dari akromegali ini adalah bentuk wajah yang khas (*coarse facial*) dan pembesaran akrak.³ Diabetes insipidus adalah salah satu komplikasi yang dapat terjadi setelah dilakukan operasi di daerah supra sellar. Gejala utama dari diabetes insipidus adalah gejala yang disebabkan oleh volume urine yang tinggi dan meningkatnya serum osmolaritas darah. Penyebab dari diabetes insipidus neurogenik ini adalah adanya trauma pada neuron magnoselular di hipotalamus.⁴ Laporan kasus ini akan membahas penatalaksanaan perioperatif seorang pasien yang didiagnosa dengan tumor supra sella dengan gejala klinis seperti akromegali dan mengalami komplikasi diabetes insipidus pasca-operatif.

II. Kasus

Anamnesa

Laki-laki 28 tahun dikonsulkan ke departemen anestesi dengan *space occupying lesion serebri suprasellar* dengan differential diagnosis meningioma atau adenoma. Dari anamnesa didapatkan pasien datang dengan keluhan mata kabur yang dirasakan memberat sejak enam bulan yang lalu. Keluhan mata kabur dirasakan makin lama makin memberat, terutama pada mata kanan. Saat ini pasien tidak dapat berjalan sendiri sehingga pasien harus dibantu oleh orang lain. Pasien juga memiliki paman yang memiliki ciri-ciri tubuh seperti pasien, namun tidak ada gejala penurunan pengelihatan. Menurut keluarganya, pasien jika tidur sering mengorok, namun pasien tidak pernah mengeluh terbangun dari tidur dengan rasa tercekik atau terengah-engah. Pasien menderita kelebihan berat badan sejak kecil. Pasien tidak pernah dioperasi sebelumnya. Riwayat alergi dan penyakit sistemik lainnya disangkal

Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan tanda vital didapatkan tekanan darah 120/70 mmHg, nadi 88x/menit, suhu axilla 36,9°C, laju nafas 18x/menit dan BMI 33,2 kg/m². Pada pemeriksaan mata didapatkan hemianopsia bitemporal dengan visus mata kanan pasien 1/300 dan mata kiri pasien 1/60. Selain itu didapatkan juga kelainan bentuk fisik dimana hidung pasien lebih besar, lidah lebih besar, rahang lebih menonjol, tangan lebih besar dan telinga lebih besar jika dibandingkan dengan orang normal (gambar 1).

Pemeriksaan Penunjang

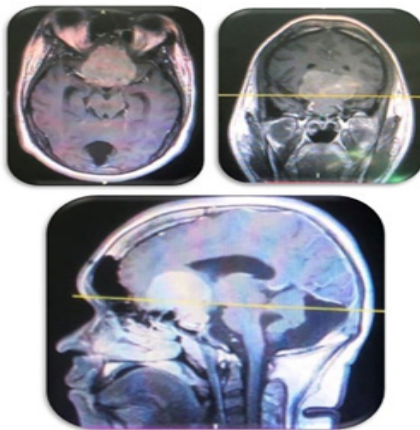
Pemeriksaan darah lengkap, faal hemostasis dan kimia darah dalam batas normal. Gula darah puasa, sewaktu dan HbA1C dalam batas normal, TSHs 0,94 IU/ml dengan *free* T4 1.07 ng/dl yang mana masih dalam batas normal. Pada thorak foto didapatkan *Cardio Thoratic Ratio* (CTR) 46% sehingga disimpulkan Cor dan Pulmo tak tampak kelainan (figur 3). Pada pemeriksaan MRI otak didapatkan massa ekstraaksial suprasellar yang meluas ke intrasellar (Gambar 2).



Gambar 1. Foto Pasien



Gambar 2. CT-Scan



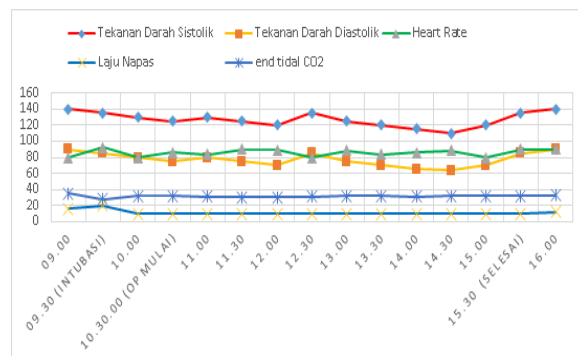
Gambar 3. Thorax Photo



Gambar 4. Intraoperasi

Pengelolaan Anestesi

Pada hari operasi, pasien dipasang arteri line dengan anestesi lokal dan sedasi propofol menggunakan TCI model *schneider* 0,5 µg/ml. Induksi dilakukan dengan TCI propofol model *schneider* yang ditingkatkan secara berkala sampai dengan 3,0 µg/ml, fentanyl 250 µg dan rocuronium 50 mg, intubasi berjalan lancar menggunakan video laringoscope dengan ETT *non kinking* no 7,5 sedalam 20 cm. Operasi berlangsung kurang lebih 5 jam dengan pemeliharaan anestesi menggunakan oksigen 40%, TCI model *schneider* 2,0–3,0 µg/ml, sevoflurane 0,5–1 vol%, fentanyl total 150 µg dan rocuronium total 150 mg bolus secara berkala. Selain itu pasien juga diberikan deksametason 10 mg dan manitol 0,5 gram/kgbb. Intra-operatif hemodinamik relatif stabil dengan tekanan darah 110–140/64–90 mmHg, nadi 80–92 x/menit, saturasi 99-100% dan *entidal* CO₂



Tabel 1. Monitoring Hemodinamik Intraoperatif

28–35 mmHg. Intra-operatif ditemukan massa dengan warna kecoklatan dan konsistensi kenyal, setelah dilakukan pemeriksaan patologi anatomi secara histomorfologi sesuai dengan adenoma.

Pengelolaan Pascaoperasi

Pascaoperasi pasien dirawat di ruang intensif dengan ventilator *mode pressure support* dan dilakukan ekstubasi 5 jam pascaoperasi setelah pasien sadar baik. Di ICU pasien diterapi dengan

hidrokortison 50 mg tiap 8 jam hari ke-0 dan 25 mg tiap 8 jam hari ke 1 dan 2 pascaoperasi, selain itu juga diberikan *ceftriaxone*, *fentoin*, *omeprazole* dan analgetik *fentanyl* yang dikombinasikan dengan parasetamol. Pada hari kedua perawatan, pasien mengalami peningkatan produksi urine per 12 jamnya sampai dengan 2,7 ml/kgBB/jam dengan kadar natrium 147 mmol/L. Selanjutnya diterapi dengan penggantian cairan menggunakan D5 ¼ NS intravena ditambah dengan air putih per oral, pasien juga diberikan vasopresin 5 IU *subcutis* secara berkala. Volume cairan yang diberikan dan dosis vasopressin disesuaikan dengan produksi *urine* (diukur tiap 3 jam) dan kadar natrium darah (diperiksa tiap 12 jam). Setelah dirawat selama enam hari, pada hari ke tujuh pasien dipindahkan ke ruang biasa dengan produksi *urine* per 12 jam 1,7 ml/kgBB/jam, tanpa vasopressin dengan kadar natrium terakhir 142 mmol/L.

III. Pembahasan

Pada kasus ini diagnosa ditegakkan sebagai adenoma hipofise setelah hasil pemeriksaan patologi anatomi memperlihatkan histomorfologi sesuai dengan adenoma, dan karena ukurannya lebih dari 10 mm atau 1 cm, maka adenoma hipofise ini dapat diklasifikasikan sebagai makroadenoma.¹ Sedangkan berdasarkan efek hormonal *in vivo*nya pasien ini dikategorikan sebagai fungsional makroadenoma hipofise karena pasien memperlihatkan gejala-gejala yang sesuai dengan akromegali yang mana biasanya disebabkan oleh produksi berlebihan dari hormon pertumbuhan. Oleh karena itu sebaiknya pada pasien ini juga dilakukan pemeriksaan kadar hormon pertumbuhan atau kadar IGF-15, namun karena keterbatasan dari laboratorium rumah sakit sehingga tidak dapat dilakukan. Selain menyebabkan akromegali, peningkatan hormon pertumbuhan juga dapat menyebabkan terjadinya gigantisme. Perbedaannya adalah pada gigantisme produksi berlebihan dari hormon pertumbuhan terjadi sebelum akil balik dan penutupan epiphyseal, dimana masih terjadi proses pertumbuhan, sedangkan pada akromegali produksi berlebihan dari hormone pertumbuhan terjadi setelah akil balik dan penutupan dari

epiphyseal.⁶ Salah satu permasalahan peri-operatif yang dapat terjadi pada pasien dengan akromegali adalah permasalahan pada penatalaksanaan jalan nafas. Suatu penelitian yang dilakukan di Beijing, didapatkan 62,5% pasien dengan akromegali mengalami kesulitan intubasi pada saat induksi, dimana pada pasien-pasien tersebut ditemukan pergerakan leher yang terbatas dan lingkaran leher yang membesar sehingga memanjangnya waktu yang diperlukan untuk intubasi.⁷ Selain kedua hal diatas, hal-hal lain yang dapat menyebabkan kesulitan penatalaksanaan jalan nafas pada akromegali diantaranya prognatisme, maloklusi gigi, penebalan jaringan faring dan laring, hipertropi di daerah periepiglotik, penyempitan dari glottis yang disebabkan oleh kalsinosis laring bahkan bisa sampai mencederai *nervus laryngeal recurrent*.¹ Patofisiologi terjadinya hipertropi dari jaringan lunak ini adalah karena adanya kelebihan produksi dari hormon pertumbuhan dan IGF-1 yang selanjutnya dapat mengarah pada retensi natrium melalui stimulasi dari aksis *renin-angiotensin-aldosteron* dan juga *atrial natriuretic factor*.⁸ Oleh karena itu tingginya kadar IGF-1 dapat digunakan sebagai prediktor kesulitan jalan nafas.⁷

Pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan IGF-1 karena keterbatasan laboratorium rumah sakit, sehingga prediksi kesulitan jalan nafas dinilai dari pemeriksaan fisik. Pada pasien ini walaupun terjadi perubahan bentuk muka dimana rahang, hidung dan lidahnya relatif lebih besar dari orang normal, tetapi maloklusi giginya tidak terlalu tampak, selain itu walaupun pasien dikeluhkan tidur mengorok oleh keluarga pasien tetapi pasien tetapi tidak ditemukan tanda-tanda *obstructive sleep apnoe* (OSA) lainnya seperti terbagun dari tidur dengan leher seperti tercekik, dan suara pasien juga tidak mengalami perubahan. Namun demikian kesulitan intubasi tetap diantisipasi dengan cara melakukan tindakan laringoskopi intubasi menggunakan videolaringoskopi dengan persiapan fiberoptik. Manifestasi sistemik dari akromegali diantaranya adalah penyakit kardiovaskular, diabetes melitus dan hipersekresi adrenokortikotropin. Hipertensi biasanya terjadi pada 40% pasien dengan akromegali yang mana mengarah kepada

pembesaran jantung kiri, namun demikian pembesaran jantung kiri juga dapat terjadi pada pasien akromegali dengan normotensi.¹ Pada pasien ini tidak didapatkan adanya riwayat hipertensi dan pembesaran jantung pada pemeriksaan ronsen thorak (CTR 46%) sehingga tidak dilakukan ekokardiografi. Namun demikian seharusnya pemeriksaan ekokardiografi tetap dilakukan pada pasien ini, karena masih ada kemungkinan terjadinya akromegali *cardiomyopathy* yang ditandai dengan disfungsi diastolic dan komplaien ventrikel kiri yang rendah sehingga membutuhkan *ventricular filling pressures* yang lebih tinggi.¹ Pemeriksaan lain tidak dilakukan pada pasien ini karena keterbatasan laboratorium rumah sakit, yang mana sebaiknya dilakukan pada pasien-pasien dengan akromegali adalah pemeriksaan kortisol 8 jam dan *short ACTH 1–24 (synacthen) test*. Jika hasilnya normal (kortisol >550 nmol/L) maka pemberian tambahan glukokortikoid peri-operatif tidaklah diperlukan.¹ Pada pasien ini karena tidak dilakukan test kortisol diatas maka diputuskan untuk memberikan glukokortikoid selama 48 jam pasca-operatif yaitu hidrokortison 50 mg setiap 8 jam pada hari ke 0, 25 mg setiap 8 jam pada hari 1 dan hari 2 pasca-operatif. Diabetes insipidus sentral merupakan komplikasi pasca-operatif yang biasa terjadi setelah reseksi adenoma hipofisis. Gangguan pada hipofisis posterior, pituitary stalk, atau neuron yang berasal dari nukleus hipotalamik paraventricular atau supraoptik saat reseksi dapat mengakibatkan ketidakseimbangan sementara maupun permanen dari hormon antidiuretik (ADH) yang meregulasi homeostasis air sehingga dapat mengakibatkan peningkatan osmolalitas serum dan peningkatan serum sodium.⁴

Pasca-operatif hari yang kedua pasien mengalami peningkatan produksi urine sampai dengan 2,7 ml/kgbb/jam. Poliuria adalah komplikasi yang biasa terjadi setelah operasi di daerah suprasellar, dan tidak selalu disebabkan oleh diabetes insipidus. Ada beberapa hal yang juga dapat menyebabkan hal ini terjadi diantaranya pemberian cairan intra-operatif, hiperglikemia dan pemberian diuretik. Pada pasien dengan akromegali poliuria ini juga dapat terjadi akibat pengeluaran kelebihan cairan

yang menumpuk pada jaringan lunak pasien.⁴ Namun demikian poliuria tetaplah menjadi gejala utama dari diabetes insipidus. Oleh karena itu ada beberapa kriteria yang dapat digunakan untuk mencurigai bahwa poliuria yang terjadi disebabkan oleh diabetes insipidus, diantaranya: peningkatan produksi urine >2 ml/kg/jam, >30 ml/kg/hari, 2,5–18 L/hari dan >250–500 ml/jam selama 2–3 jam berturut-turut. Nilai *urine specific gravity* <1,005, osmolalitas urine <300 mOsm/kg, dan osmolalitas serum >300 mOsm/kg sering kali digunakan sebagai parameter DI. Selain itu, peningkatan serum natrium >140–145 mmol/L juga dapat menjadi salah satu pertanda.⁴ Pasien pada kasus ini mengalami poliuria dengan volume 2,7 ml/kgbb/jam dengan kadar serum natriumnya 147 mmol/L, sehingga dicurigai mengalami diabetes insipidus. Terapi untuk diabetes insipidus bertujuan untuk mempertahankan dan mengembalikan keseimbangan osmotik. Terapi awal jika pasien sadar dan memiliki mekanisme haus yang baik adalah untuk memastikan bahwa pasien mendapatkan air yang cukup untuk mempertahankan kadar natrium dan osmolalitas normal. Terapi farmakologi dapat diberikan pada pasien yang tidak dapat minum dengan baik atau terdapat gangguan pada kadar sodium dan atau osmolalitas. Terapi farmakologi dapat berupa analog sintetik dari ADH yaitu *desmopressin* dengan dosis antara 100–800 µg (dibagi kedalam 2 hingga 3 dosis) peroral atau dosis parenteral 10–40 µg (dibagi dalam 2 dosis). Pada kasus ini, pasien diterapi dengan menyarankan pasien minum air putih dan diberikan cairan intravena D5 ¼ NS yang disesuaikan dengan produksi urine pasien dan kebutuhan cairan pasien. Pasien ini juga diberikan *vasopressin* sebagai pengganti *desmopressin* karena keterbatasan dari rumah sakit. Dosis *vasopressin* yang disarankan untuk diabetes insipidus adalah 5–10 unit IM/SC setiap 8–12 jam sesuai dengan respon pasien.⁹ Insiden terjadinya diabetes insipidus pasca-operatif baik yang sementara maupun permanen adalah sekitar 1,6–31%. Pada kebanyakan kasus, diabetes insipidus yang terjadi setelah operasi pituitari bersifat transien dan membaik dalam beberapa hari pertama setelah operasi. Sedangkan diabetes insipidus permanen terjadi pada 0,5–1,5% kasus. Faktor resiko yang berkaitan dengan peningkatan

kejadian diabetes insipidus post-operatif adalah mikroadenoma, kraniofaringioma, kista *Rathke's cleft* dan kebocoran cairan serebrospinal.^{9,10} Pada pasien ini penggunaan vasopressin diberikan secara berkala sampai dengan hari ke enam, setelah itu pasien dapat mempertahankan kadar natrium darahnya normal yaitu 142 mmol/L dengan minum air sesuai dengan rasa hausnya, selain itu produksi *urine* pasien juga sudah menurun sampai dengan 1,7 ml/kgbb/jam. Namun demikian di ruangan ataupun setelah dipulangkan ke rumah, pasien tetap harus dipantau kadar natrium darahnya karena walaupun angka kejadiannya rendah yaitu 1–3%⁴ dari pasien yang menjalani operasi adenoma hipofise, masih ada kemungkinan pasien mengalami diabetes insipidus dengan respon *trihasic*.

IV. Simpulan

Fungsional makroadenoma hipofise adalah adenoma yang ukurannya lebih dari 1 cm dan menyebabkan pengeluran secara berlebihan satu atau lebih dari hormon yang diproduksi di hipofise anterior. Akromegali adalah kelainan yang diakibatkan oleh berlebuhnya produksi hormon pertumbuhan yang diproduksi di hipofise anterior dan terjadi setelah akil balik. Pasien dengan akromegali memerlukan perhatian khusus pada perawatan perioperatifnya. Pada saat pre-operatif, selain pemeriksaan fisik yang teliti, sebaiknya dilakukan pemeriksaan-pemeriksaan laboratorium tambahan seperti kadar hormon pertumbuhan, IGF-1 dan *test cortisol*. Intra-operatif kehati-hatian harus ditingkatkan pada saat melakukan tindakan laringoskopi intubasi karena sering terjadi kesulitan penatalaksanaan jalan nafas yang selanjutnya dapat menyebabkan pemanjangan waktu intubasi. Sedangkan pasca-operatif harus diperhatikan kemungkinan terjadinya diabetes insipidus. Namun demikian sebelum mendiagnosa diabetes insipidus, sebaiknya penyebab-penyebab lain dari poliuria disingkirkan terlebih dahulu.

Daftar Pustaka

1. Abraham M. Perioperative management of patients with pituitary tumours. *JNACC* 2016; 3: 211–8
2. Klimko A, Capatina C. Pituitary macroadenoma presenting as acromegaly and subacute pituitary apoplexy: case report and literature review. *Cureus* 2020; 12
3. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary* 2017; 20: 4-9.
4. Schreckinger M, Szerlip N, Mittal S. Diabetes insipidus following resection of pituitary tumors. *Clinical neurology and neurosurgery* 2013; 115: 121–6.
5. De Vries F, Lobatto DJ, Zamanipoor Najafabadi AH. Unexpected concomitant pituitary adenoma and suprasellar meningioma: a case report and review of the literature. *British Journal of Neurosurgery* 2019: 1–5.
6. Hannah-Shmouni F, Trivellin G, Stratakis CA. Genetics of gigantism and acromegaly. *Growth Hormone & IGF Research* 2016; 30: 37–41.
7. Zhang Y, Guo X, Pei L, Zhang Z, Tan G, Xing B. High levels of IGF-1 predict difficult intubation of patients with acromegaly. *Endocrine* 2017; 57: 326–34.
8. Friedel ME, Johnston DR, Singhal S. Airway management and perioperative concerns in acromegaly patients undergoing endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Otolaryngol head and neck Surg* 2013; 149: 840–4.
9. Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA, Laws ER. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg* 2005; 103: 448–54
10. Dunn LK, Nemergut EC. Anesthesia for transsphenoidal pituitary surgery. *Curr Opin Anesthesiol* 2013; 26: 549.