

144 Sindrom Cushing

Waktu

Pencapaian kompetensi

Sesi di dalam kelas : 2 X 50 menit (*classroom session*)

Sesi dengan fasilitasi pembimbing : 3 X 50 menit (*coaching session*)

Sesi praktik dan pencapaian kompetensi: 4 minggu (*facilitation and assessment*)*

* Satuan waktu ini merupakan perkiraan untuk mencapai kompetensi dengan catatan bahwa pelaksanaan modul dapat dilakukan bersamaan dengan modul lain secara komprehensif.

Tujuan umum

Setelah mengikuti modul ini peserta didik dipersiapkan untuk mempunyai kemampuan di dalam tatalaksana sindrom Cushing melalui pembahasan pengalaman klinis dengan didahului serangkaian kegiatan berupa *pre-test*, diskusi, *role play*, dan berbagai penelusuran sumber pengetahuan.

Tujuan khusus

Setelah mengikuti modul ini peserta didik akan memiliki kemampuan untuk:

1. Memahami klasifikasi, etiologi dan patofisiologi sindrom Cushing.
2. Menegakkan diagnosis sindrom Cushing.
3. Menatalaksana medis sindrom Cushing.

Strategi pembelajaran

Tujuan 1. Memahami klasifikasi, etiologi dan patofisiologi sindrom Cushing.

Untuk mencapai tujuan ini maka dipilih metode pembelajaran berikut ini:

- *Interactive lecture.*
- *Small group discussion.*
- *Peer assisted learning (PAL).*
- *Computer-assisted Learning.*

Must to know key points:

- Klasifikasi, etiologi, dan patofisiologi sindrom Cushing

Tujuan 2. Menegakkan diagnosis sindrom Cushing melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.

Untuk mencapai tujuan ini maka dipilih metode pembelajaran berikut ini:

- *Interactive lecture.*

- *Journal reading and review.*
- *Video dan CAL.*
- *Bedside teaching.*
- *Studi Kasus dan Case Finding.*
- *Praktek mandiri dengan pasien rawat jalan.*

Must to know key points (sedapat mungkin pilih *specific features, signs & symptoms*):

- Anamnesis: faktor risiko, gejala klinis yang relevan dengan sindrom Cushing.
- Pemeriksaan fisis berkaitan dengan sindrom Cushing.
- Pemeriksaan penunjang (laboratorium, pencitraan).

Tujuan 3. Mampu melakukan tatalaksana medis sindrom Cushing.

Untuk mencapai tujuan ini maka dipilih metode pembelajaran berikut ini:

- *Interactive lecture.*
- *Journal reading and review.*
- *Small group discussion.*
- *Video dan CAL.*
- *Bedside teaching.*
- *Studi Kasus dan Case Finding.*
- *Praktek mandiri dengan pasien rawat jalan dan rawat inap.*

Must to know key points:

- Tatalaksana sindrom Cushing

Persiapan Sesi

- Materi presentasi dalam program *power point*:
Sindrom Cushing
Slide
 - 1 : Pendahuluan
 - 2 : Definisi
 - 3 : Klasifikasi
 - 4 : Etiologi
 - 5 : Patofisiologi
 - 6 : Diagnosis
 - 7 : Tatalaksana
 - 8 : Algoritme
 - 9 : Prognosis
 - 10 : Kesimpulan
- Kasus : Sindrom Cushing
- Sarana dan Alat Bantu Latih :
 - Penuntun belajar (*learning guide*) terlampir
 - Tempat belajar (*training setting*): poliklinik, ruang kuliah.

Kepustakaan

1. Finding JW. Glukokortikoid and adrenal androgen. Dalam: Greenspan FS, Strewler GJ, penyunting. Basic & clinical endocrinology. Edisi ke-5. Stanford: Appleton & Lange; 1997. h. 317-58.
2. Forest MG. Adrenal function tests. Dalam: Ranke MB, penyunting. Diagnostics of endocrine function in children and adolescents. Edisi ke-2. Tubingen: Johann Ambrosius Barth; 1996. h. 370 – 413.
3. Ganong WF. Buku Ajar Fisiologi kedokteran (Review of Medical Physiology); alih bahasa, Widjajakusumah HMD, penyunting edisi bahasa Indonesia. Edisi ke-20. Jakarta: EGC, 2001. h 342-66.
4. Guyton CA. Buku Ajar Fisiologi kedokteran (Textbook of medical physiology); alih bahasa. Setiawan I, penyunting. Edisi ke-9. Jakarta: EGC. 1996. h 1203-19.)
5. Levine LS, Digeorge AM. Cushing's syndrome. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, penyunting. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-16. Philadelphia: WB Saunders; 2000.h. 1737-9.
6. Migeon CJ, Lanes RL. Adrenal cortex. Dalam: Kaplan SA, penyunting. Clinical pediatric endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990. h. 181-223.
7. Miller WL. The adrenal cortex. Dalam : Sperling MA, penyunting. Pediatric endocrinology. Edisi ke-2. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002. h. 385 – 438.
8. New MI dkk. The adrenal cortex. Dalam: Kaplan SA, penyunting. Clinical pediatric endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990. h. 181-223.
9. Orth DN. Cushing syndrome. Med progress. 1995; 332(12): 794-801.
10. Pang S. Hirsutism and polycystic ovary syndrome. Dalam: Lifshitz F , penyunting. Pediatric endocrinology. Edisi ke-3. New York: Marcel Dekker; 1996. h. 235 – 58.
11. Rogol AD, Hochberg Z. Cushing syndrome. Dalam: Hochberg Z, penyunting. Practical algorithm in pediatrics endocrinology. Basel: Reinhardt Druck; 1999. h. 46-7.
12. Stratakis CA. Cushing syndrome and addison disease. Dalam: Hughes IA, Clark AJL, penyunting. Adrenal disease in childhood. Basel : Karger; 2000. h. 150-73.
13. Tsigos C, Kamilaris TC, Chrousos GP. Adrenal disease. Dalam: Moore WT, Eastman RC, penyunting. Diagnostic endocrinology. Edisi ke-2. St Louis: Mosby; 1996. h. 125-56.

Kompetensi

Memahami dan melakukan tata laksana sindrom Cushing.

Gambaran umum

Sindrom Cushing adalah sekumpulan gejala dan tanda klinis akibat peningkatan kadar glukokortikoid (kortisol) dalam darah. Pada tahun 1932 Harvey Cushing pertama kali melaporkan sindrom ini dan menyimpulkan bahwa penyebab primer sindrom ini adalah adenoma hipofisis, sehingga penyakit ini disebut sebagai penyakit Cushing (*Cushing's disease*). Beberapa tahun kemudian dilaporkan bahwa sindrom seperti ini ternyata bisa disebabkan oleh penyebab primer selain adenoma hipofisis, dan sindrom ini pun disebut sebagai sindrom Cushing (*Cushing syndrome*).

Klasifikasi dan etiologi

Berdasarkan pengaruh hormon adrenokortikotropik (*Adrenocorticotrophic hormone-ACTH*) terhadap terjadinya hipersekresi glukokortikoid, maka sindrom Cushing dapat dibagi menjadi dua kelompok yaitu tergantung *ACTH* (*ACTH-dependent*) dan tidak tergantung *ACTH* (*ACTH-independent*).

1. Sindrom Cushing tergantung ACTH

Pada tipe ini hipersekresi glukokortikoid dipengaruhi oleh hipersekresi ACTH. Hipersekresi kronik ACTH akan menyebabkan hiperplasia zona fasikulata dan zona retikularis korteks adrenal. Hiperplasia ini mengakibatkan hipersekresi adrenokortikal seperti glukokortikoid dan androgen. Pada tipe ini ditemukan peningkatan kadar hormon adrenokortikotropik dan kadar glukokortikoid dalam darah. Yang termasuk dalam sindrom ini adalah adenoma hipofisis dan sindrom ACTH ektopik.

2. Sindrom Cushing tidak tergantung ACTH

Pada tipe ini tidak ditemukan adanya pengaruh sekresi ACTH terhadap hipersekresi glukokortikoid, atau hipersekresi glukokortikoid tidak berada di bawah pengaruh jaras hipotalamus-hipofisis. Pada tipe ini ditemukan peningkatan kadar glukokortikoid dalam darah, sedangkan kadar ACTH menurun karena mengalami penekanan. Yang termasuk dalam sindrom ini adalah tumor adrenokortikal, hiperplasia adrenal nodular, dan iatrogenik.

Patofisiologi

Keadaan hiperglukokortikoid pada sindrom Cushing menyebabkan katabolisme protein yang berlebihan sehingga tubuh kekurangan protein. Kulit dan jaringan subkutan menjadi tipis, pembuluh-pembuluh darah menjadi rapuh sehingga tampak sebagai stria berwarna ungu di daerah abdomen, paha, bokong, dan lengan atas. Otot-otot menjadi lemah dan sukar berkembang, mudah memar, luka sukar sembuh, serta rambut tipis dan kering.

Keadaan hiperglukokortikoid di dalam hati akan meningkatkan enzim glukoneogenesis dan aminotransferase. Asam-asam amino yang dihasilkan dari katabolisme protein diubah menjadi glukosa dan menyebabkan hiperglikemia serta penurunan pemakaian glukosa perifer, sehingga bisa menyebabkan diabetes yang resisten terhadap insulin.

Pengaruh hiperglukokortikoid terhadap sel-sel lemak adalah meningkatkan enzim lipolisis sehingga terjadi hiperlipidemia dan hiperkolesterolemia. Pada sindrom Cushing ini terjadi redistribusi lemak yang khas. Gejala yang bisa dijumpai adalah obesitas dengan redistribusi lemak sentripetal. Lemak terkumpul di dalam dinding abdomen, punggung bagian atas yang membentuk *buffalo hump*, dan wajah sehingga tampak bulat seperti bulan dengan dagu ganda.

Pengaruh hiperglukokortikoid terhadap tulang menyebabkan peningkatan resorpsi matriks protein, penurunan absorpsi kalsium dari usus, dan peningkatan ekskresi kalsium dari ginjal. Akibat hal tersebut terjadi hipokalsemia, osteomalasia, dan retardasi pertumbuhan. Peningkatan ekskresi kalsium dari ginjal bisa menyebabkan urolitiasis.

Pada keadaan hiperglukokortikoid bisa timbul hipertensi, namun penyebabnya belum diketahui dengan jelas. Hipertensi dapat disebabkan oleh peningkatan sekresi angiotensinogen akibat kerja langsung glukokortikoid pada arteriol atau akibat kerja glukokortikoid yang mirip mineralokortikoid sehingga menyebabkan peningkatan retensi air dan natrium, serta ekskresi kalium. Retensi air ini juga akan menyebabkan wajah yang bulat menjadi tampak pletorik.

Keadaan hiperglukokortikoid juga dapat menimbulkan gangguan emosi, insomnia, dan euforia. Pada sindrom Cushing, hipersekresi glukokortikoid sering disertai oleh peningkatan sekresi androgen adrenal sehingga bisa ditemukan gejala dan tanda klinis hipersekresi androgen seperti hirsutisme, pubertas prekoks, dan timbulnya jerawat.

Gambaran klinis

Perjalanan sindrom Cushing bervariasi. Awitan sindrom ini ada yang timbul secara mendadak dan ada yang muncul perlahan-lahan. Gejala dan tanda klinis ada yang segera tampak jelas dan ada yang samar. Gejala dan tanda klinis pada bayi tampak lebih berat dan lebih jelas dibandingkan pada anak-anak.

Gejala umum yang bisa ditemukan pada setiap usia adalah obesitas dengan distribusi lemak sentripetal. Gejala ini ditandai oleh bentuk wajah yang bulat dan dagu ganda, serta sifat pletorik yang khas, dan dapat ditemui adanya *buffalo hump*.

Tinggi badan anak memberi kesan perawakan pendek yang menunjukkan adanya retardasi pertumbuhan. Tanda ini sudah terjadi lebih dulu daripada gejala obesitas. Pada sindrom Cushing yang disebabkan oleh tumor adrenokortikal, pertumbuhan tinggi badan anak bisa normal atau lebih cepat akibat pelepasan androgen yang meningkat.

Kulit tipis disertai adanya stria ungu pada abdomen, paha, bokong, dan lengan atas. Kulit mudah mengalami memar dan terinfeksi jamur. Gejala hipertensi juga merupakan gejala umum yang pada sindrom Cushing bisa menyebabkan gagal jantung. Urolitiasis bisa ditemukan pada masa bayi dan kanak-kanak. Gejala gangguan psikologis yang bisa ditemui antara lain gangguan emosi, insomnia, dan euforia. Gejala dan tanda klinis akibat sekresi berlebihan androgen adrenal antara lain hirsutisme, jerawat, virilisme pada anak perempuan, dan pseudopubertas pada anak laki-laki.

Diagnosis

Untuk menegakkan diagnosis dan menentukan penyebab sindrom Cushing, diperlukan pemeriksaan klinis yang tepat serta sarana untuk melaksanakan serangkaian pemeriksaan laboratorium. Langkah pertama pemeriksaan laboratorium ditujukan untuk menguji apakah diagnosis sindrom Cushing sudah benar. Ada 3 macam pemeriksaan yang dapat digunakan.

1. Pemeriksaan kadar kortisol plasma

Dalam keadaan normal kadar kortisol plasma sesuai dengan irama sirkadian atau periode diurnal, yaitu pada pagi hari kadar kortisol plasma mencapai 5 – 25 Ug/dl (140 – 160 mmol/l) dan pada malam hari akan menurun menjadi kurang dari 50%. Bila pada malam hari kadarnya tidak menurun atau tetap berarti irama sirkadian sudah tidak ada. Dengan demikian sindrom Cushing sudah dapat ditegakkan. Namun pemeriksaan ini tidak dapat digunakan pada anak berusia kurang dari 3 tahun sebab irama sirkadian belum dapat ditentukan pada usia kurang dari 3 tahun.

2. Pemeriksaan kadar kortisol bebas atau 17-hidroksikortikosteroid dalam urin 24 jam

Pada sindrom Cushing kadar kortisol bebas dan 17-hidroksikortikosteroid dalam urin 24 jam meningkat.

3. Tes supresi adrenal (tes supresi deksametason dosis tunggal)

Deksametason 0,3 mg/m² diberikan per oral pada pukul 23.00, kemudian pada pukul 08.00 esok harinya kadar kortisol plasma diperiksa. Bila kadar kortisol plasma <5 Ug/dl maka telah terjadi penekanan terhadap sekresi kortisol plasma dan kesimpulannya normal. Pada sindrom Cushing kadar kortisol plasma >5 Ug/dl.

Langkah kedua dalam pemeriksaan ini adalah menelusuri kemungkinan penyebabnya. Banyak macam pemeriksaan yang dapat digunakan, dan di bawah ini merupakan salah satu rangkaian pemeriksaan yang bisa dipakai.

1. Pemeriksaan supresi deksametason dosis tinggi

Pemeriksaan ini ditujukan untuk membedakan sindrom Cushing yang disebabkan oleh kelainan hipofisis atau nonhipofisis. Deksametason per oral diberikan dengan dosis 20 mg/kg setiap 6 jam selama 2 hari berturut-turut. Kemudian diperiksa kadar kortisol plasma, kadar kortisol bebas, dan kadar 17-hidrosikortikosteroid dalam urin 24 jam. Bila kadar kortisol plasma <7 Ug/dl, dan kadar kortisol bebas serta kadar 17-hidroksikortikosteroid menurun sampai di bawah 50% maka telah terjadi penekanan dan berarti terdapat kelainan pada hipofisis.

2. Pemeriksaan kadar ACTH plasma

Pemeriksaan ini menggunakan alat yang dikenal sebagai *immunoradiometric assay* (IRMA). Pemeriksaan ini ditujukan untuk membedakan sindrom Cushing yang tergantung ACTH dengan yang tidak tergantung ACTH. Bila kadar ACTH plasma <5 pg/ml maka penyebabnya adalah tipe tidak tergantung ACTH. Bila kadar ACTH plasma >10 pg/ml, maka penyebabnya adalah tipe tergantung ACTH.

Kesimpulan pemeriksaan langkah kedua ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Kesimpulan pemeriksaan langkah kedua.

Tes supresi deksametason	<i>Immunoradiometric assay</i>	Kemungkinan penyebab
Penekanan (-)	<5 pg/ml	Kelainan adrenokortikal
Penekanan (-)	>10 pg/ml	Sindrom ACTH ektopik
Penekanan (+)	>10 pg/ml	Kelainan hipofisis

Pemeriksaan langkah ketiga adalah untuk menentukan lokasi penyebab primer. Pada kelainan hipofisis, pemeriksaan lanjutan menggunakan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dan *CT scan* kepala. Bila adenoma hipofisis masih dicurigai tetapi belum ditemukan pada pemeriksaan, maka perlu dilakukan evaluasi secara periodik. Pada sindrom ACTH ektopik dilakukan pemeriksaan lanjutan berupa *CT scan* toraks dan abdomen untuk menemukan lokasi tumor nonendokrin yang menyebabkan peningkatan kadar ACTH plasma. Sedangkan pada kelainan adrenokortikal dilakukan pemeriksaan penunjang berupa *CT scan* adrenal. (Lihat Gambar)

Tata laksana

1. Penyakit Cushing

Tujuan tata laksana penyakit Cushing adalah mengendalikan hipersekresi hormon adrenokortikotropik (ACTH) yang bisa ditempuh dengan tindakan bedah, radiasi, dan obat-obatan.

- Bedah

Tindakan bedah yang dinilai cukup berhasil sekarang ini adalah bedah mikro transfenoid (*transphenoidal microsurgery*).

- Radiasi

Ada beberapa cara radiasi yang bisa digunakan seperti radiasi konvensional, *gamma knife radiosurgery*, dan implantasi radioaktif dalam sela tursika. Kerugian pemakaian radiasi ini adalah kerusakan sel-sel yang mensekresi hormon pertumbuhan.

- Obat-obatan

Obat yang digunakan untuk mengendalikan sekresi ACTH misalnya siproheptadin. Obat ini bisa dipakai sebelum tindakan bedah atau bersama-sama dengan radiasi. Obat yang digunakan untuk menghambat sekresi glukokortikoid adrenal adalah ketokonazol, metirapon, dan aminoglutetimid.

2. Sindrom ACTH ektopik

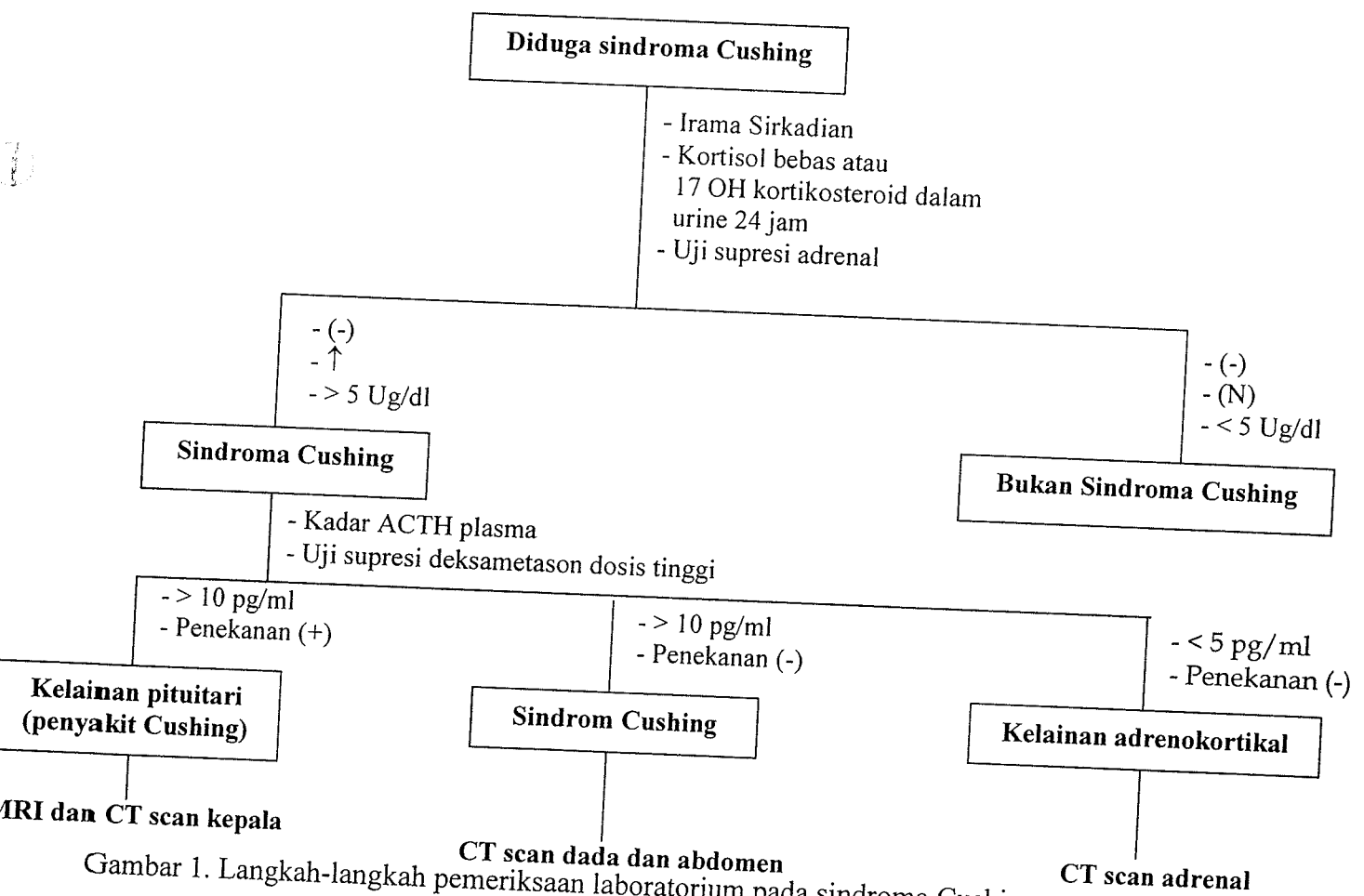
Tindakan pada sindrom ACTH ektopik hanya dapat dilakukan pada kasus-kasus tumor j seperti tumor timus atau tumor bronkial. Kesulitan dalam tata laksana sindrom ACTH ekt disebabkan karena tumor-tumor ganas telah bermetastasis, bersamaan dengan kea hiperglukokortikoid yang berat.

3. Tumor adrenokortikal

Pada kasus adenoma adrenal bisa dilakukan tindakan bedah (*unilateral adrenalectomy*), selanjutnya diberikan glukokortikoid sampai fungsi adrenal kontralateral normal. Pada kasus karsinoma adrenal yang telah mengalami metastasis atau telah dieksisi sebagian, dapat diberikan preparat adrenolitik seperti mitotane.

Prognosis

Sindrom Cushing yang tidak diobati biasanya fatal. Hal ini bisa disebabkan oleh tumor penyebabnya sendiri seperti pada sindrom ACTH ektopik dan karsinoma adrenal, atau oleh hiperglukokortikoid beserta penyulitnya seperti hipertensi, tromboemboli, dan keadaan mudah terinfeksi.



Gambar 1. Langkah-langkah pemeriksaan laboratorium pada sindroma Cushing

Contoh kasus

STUDI KASUS: SINDROM CUSHING

Arahan

Baca dan lakukan analisa terhadap studi kasus secara perorangan. Bila yang lain dalam kelompok sudah selesai membaca, jawab pertanyaan dari studi kasus. Gunakan langkah dalam pengambilan keputusan klinik pada saat memberikan jawaban. Kelompok yang lain dalam ruangan bekerja dengan kasus yang sama atau serupa. Setelah semua kelompok selesai, dilakukan diskusi tentang studi kasus dan jawaban yang dikerjakan oleh masing-masing kelompok.

Studi kasus (Sindrom Cushing)

RT, perempuan 11 tahun datang dengan keluhan tidak bertambah tinggi sejak 18 bulan terakhir meskipun berat badannya naik. Keluhan lainnya wajah tampak bulat (pletorik) dan terdapat pula pembesaran payudara. Saat ini penderita masih prepubertas. Tumbuh bulu di dada, punggung dan tangan. Penderita juga mengalami memar-memar pada kulit dan mengalami ketidakstabilan emosi. Tidak ada riwayat hipertensi maupun diabetes. Tidak ada riwayat keluarga dengan endokrinopati. Juga tidak ada riwayat pemakaian obat-obatan yang lama. Penderita adalah anak berprestasi di sekolahnya.

Penilaian

1. Apa yang harus segera anda lakukan untuk menilai keadaan penderita tersebut dan mengapa ?

Diagnosis (identifikasi masalah/kebutuhan)

- Nilai keadaan klinis dan pemeriksaan fisis.
- Deteksi kelainan laboratorium dan pemeriksaan radiologi: darah tepi, urin lengkap, ureum, kreatinin, elektrolit, kortisol bebas, 17-OH kortikosteroid dalam urin 24 jam, uji supresi adrenal, kadar ACTH plasma, usia tulang, MRI/CT scan kepala, kalau perlu CT scan dada dan abdomen, juga CT scan adrenal.
- Faktor risiko dan turunan dalam keluarga.

Hasil penilaian yang ditemukan pada keadaan tersebut adalah:

Pada pemeriksaan fisik didapatkan: RT, usia 11 tahun dengan wajah *cushingoid*, tinggi badan 128 cm (< P3 CDC 2000) dengan berat badan 46 kg (P75-90 CDC 2000). Tekanan darah 104/70 mmHg, nadi 68x/mnt. Muka bulat dengan dagu ganda. Tampak kegemukan secara menyeluruh dan peningkatan lemak supraklavikuler. Tidak ada kelainan pada mata dan kelenjar tiroid. Kekuatan otot normal, dan tidak didapatkan edema perifer.

Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan darah tepi, ureum, kreatinin, dan elektrolit dalam batas normal. Kadar kortisol bebas pada urine 24 jam (UFC): 205 µg/d (normal <30 µg/d), kortisol serum pagi 29 µg/dL (hiperkortisolism *ACTH-dependent*). Kadar kortisol menurun menjadi hanya 22 µg/dL, dengan tes supresi deksametason 1 mg malam hari. MRI kelenjar hipofisa tidak menunjukkan adanya kelainan dan kadar ACTH basal plasma adalah 54 pg/mL (normal: 9–52 pg/mL).

Untuk konfirmasi diagnosis, dilakukan pengambilan sampel ACTH lewat sinus petrosal inferior bilateral secara simultan dengan stimulasi CRH (*corticotropine-releasing hormone*). Dari hal tersebut didapat temuan konsisten dengan *right-sided pituitary ACTH-secreting microadenoma* dan selanjutnya pasien dirujuk ke bedah syaraf untuk menjalani tindakan pembedahan.

Dilakukan operasi hipofisa *transsphenoidal*, eksplorasi menyeluruh kelenjar hipofisis dan ternyata tidak didapatkan suatu mikroadenoma. Berdasarkan hasil sampel ACTH tersebut, kemudian dilakukan hemi-hifosektomi kanan. Meskipun tidak diidentifikasi adanya tumor selama operasi maupun dari gambaran histologi, pasien kemudian mengalami insufisiensi adrenal sekunder persisten 2 tahun setelah pembedahan. Berat badan menurun secara signifikan 3 kg dan tinggi bertambah 8 cm dalam 6 bulan sejak dilakukan pembedahan. Menarke terjadi 20 bulan setelah pembedahan. Pasien memiliki fungsi tiroid dan adrenal normal, diikuti siklus menstruasi normal selama 6 tahun setelah pembedahan.

2. Berdasarkan pada temuan yang ada, apakah diagnosis yang paling mungkin pada anak tersebut dan masalah-masalah yang dihadapi.

Jawaban :

SINDROM CUSHING (*ACTH-dependent*)

Masalah yang timbul :

- Perawakan pendek
- Obesitas, kulit tipis
- Gangguan psikologis
- Kelainan kardiovaskular, hipertensi, osteoporosis, pubertas prekoks, hirsutisme.

3. Berdasarkan pada temuan yang ada, langkah-langkah apa yang harus dilakukan untuk diagnosis pasien tersebut?

Jawaban :

- Memeriksa kadar kortisol tengah malam dan pukul 09.00 untuk menentukan irama sirkadian.
- Memeriksa 3 sampel secara berurutan kortisol bebas urin 24 jam untuk menentukan peningkatan sekresi kortisol
- Uji supresi deksametason dosis rendah, dengan memeriksa kadar kortisol pukul 09.00, kemudian berikan 0,5 mg deksametason pada pukul 09.00, 15.00, 21.00, 03.00 x 2 (8 dosis dalam 48 jam), kemudian periksa kembali kadar kortisol pada pukul 09.00. Kegagalan supresi kortisol < 50 nmol/L memberikan konfirmasi sindrom Cushing.

4. Langkah apa yang harus dilakukan untuk menentukan penyebab sindrom Cushing?

Jawaban :

- Pengukuran kadar ACTH plasma pukul 09.00, bila nilainya tidak terdeteksi kemungkinan suatu lesi adrenal primer, kadar yang terdeteksi menunjukkan kelainan pituitari (penyakit Cushing), dan kadar yang meningkat menunjukkan suatu sindrom ACTH ektopik.
- Uji supresi deksametason dosis tinggi, dengan memeriksa kadar kortisol pukul 09.00, kemudian berikan 2 mg deksametason pada pukul 09.00, 15.00, 21.00, 03.00 x 2 (8 dosis dalam 48 jam), kemudian periksa kembali kadar kortisol pada pukul 09.00. Kegagalan supresi kortisol < 50 nmol/L memberikan konfirmasi sindrom Cushing.
- Kadar kortisol yang rendah melebihi 50% dari nilai basal menunjukkan kelainan pituitari (penyakit Cushing), sementara kegagalan supresi menunjukkan penyebab adrenal primer atau sindrom ACTH ektopik.
- Tes CRH, 1 μ g/kgBB iv setelah puasa malam, diikuti pemeriksaan kortisol serum dan ACTH pada menit (-15), 0, 15, 30, 60, 90 dan 120. Peningkatan kadar kortisol serum > 600 nm/L (≥ 17 μ g/dL) menunjukkan penyakit Cushing; sementara kadar kortisol yang tidak

meningkat serta ACTH tidak terdeteksi menunjukkan lesi adrenal primer, dan kadar kortisol tidak meningkat serta peningkatan ACTH menunjukkan sekresi ACTH ektopik.

- Pada penyakit Cushing pemeriksaan hipofisis dengan MRI dapat menunjukkan lesi pada 50% kasus.
- Langkah terakhir investigasi penyakit Cushing adalah pengambilan sampel (sampling) melalui sinus petrosal inferior bilateral lewat kateterisasi vena femoralis untuk memastikan apakah sekresi ACTH berasal dari hipofisis (pituitari) atau non hipofisis (lesi ektopik). Selain itu cara ini dapat mengidentifikasi lokasi adenoma pada salah satu sisi hipofisis.

Tata laksana

5. Berdasarkan diagnosis, apakah rencana penatalaksanaan pada pasien ini ?

Jawaban :

- Sindrom Cushing iatrogenik harus ditangani dengan menghentikan preparat steroid atau bila tidak mungkin dengan meminimalkan dosis atau memberikan dosis *alternating*. Apabila terjadi supresi adrenal hebat, dapat diberikan terapi hidrokortison selama sebulan bahkan setahun berikutnya.
- Penanganan terhadap tumor adrenal maupun hipofisis adalah reseksi tumor, diikuti pemberian terapi pengganti hidrokortison bila terjadi supresi kelenjar adrenal.
- Penyakit Cushing ditangani dengan tindakan pembedahan eksplorasi trans-sphenoidal diikuti pengeluaran mikroadenoma. Bila tidak teridentifikasi, tetapi hasil sampling sinus petrosal terdapat lateralisasi sekresi sinus, dapat dilakukan hemi-hipofisektomi. Kadar kortisol post-operatif $<50 \text{ nm/L}$ ($<1,4 \text{ } \mu\text{g/dL}$) menunjukkan bahwa adenoma telah dikeluarkan secara komplit dan pasien dinyatakan sembuh.

6. Pemantauan apa saja yang harus dilakukan pada pasien ini ?

Jawaban :

Setelah diberikan terapi definitif, pasien harus dipantau tiap 3 bulan untuk memonitor kecepatan pertumbuhan, komposisi tubuh tanda-tanda *cushingoid*, dan kekambuhan.

Tujuan pembelajaran

Proses, materi dan metoda pembelajaran yang telah disiapkan bertujuan untuk alih pengetahuan, keterampilan, dan perilaku yang terkait dengan pencapaian kompetensi dan keterampilan yang diperlukan dalam mengenali dan menatalaksana sindrom Cushing seperti yang telah disebutkan di atas yaitu :

1. Memahami patofisiologi akibat hiperglukokortikoid pada sindrom Cushing.
2. Menegakkan diagnosis sindrom Cushing melalui anamnesis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang.
3. Memahami langkah-langkah pemeriksaan laboratorium pada sindrom Cushing.
4. Menatalaksana sindrom Cushing baik medis maupun operasi.

Evaluasi

- Pada awal pertemuan dilaksanakan penilaian awal kompetensi kognitif dengan kuesioner 2 pilihan yang bertujuan untuk menilai sejauh mana peserta didik telah mengenali materi atau topik yang akan diajarkan.

- Materi esensial diberikan melalui kuliah interaktif dan *small group discussion* dimana pengajar akan melakukan evaluasi kognitif dari setiap peserta selama proses pembelajaran berlangsung.
- Membahas instrumen pembelajaran keterampilan (kompetensi psikomotor) dan mengenalkan penuntun belajar. Dilakukan demonstrasi tentang berbagai prosedur dan perasat untuk menatalaksana sindrom Cushing. Peserta akan mempelajari prosedur klinik bersama kelompoknya (*Peer-assisted Learning*) sekaligus saling menilai tahapan akuisisi dan kompetensi prosedur tersebut pada model anatomi.
- Peserta didik belajar mandiri, bersama kelompok dan bimbingan pengajar/instruktur, baik dalam aspek kognitif, psikomotor maupun afektif. Setelah tahap akuisisi keterampilan maka peserta didik diwajibkan untuk mengaplikasikan langkah-langkah yang tertera dalam penuntun belajar dalam bentuk "*role play*" diikuti dengan penilaian mandiri atau oleh sesama peserta didik (menggunakan penuntun belajar)
- Setelah mencapai tingkatan kompeten pada model maka peserta didik akan diminta untuk melaksanakan penatalaksanaan sindrom Cushing melalui 3 tahapan:
 1. Observasi prosedur yang dilakukan oleh instruktur.
 2. Menjadi asisten instruktur.
 3. Melaksanakan mandiri di bawah pengawasan langsung dari instruktur.
 Peserta didik dinyatakan kompeten untuk melaksanakan prosedur tatalaksana sindrom Cushing apabila instruktur telah melakukan penilaian kinerja dengan menggunakan Daftar Tilik Penilaian Kinerja dan dinilai memuaskan
- Penilaian kompetensi pada akhir proses pembelajaran :
 - Ujian OSCE (K,P,A) dilakukan pada tahapan akhir pembelajaran oleh kolegium.
 - Ujian akhir stase, setiap divisi/ unit kerja di sentra pendidikan.

Instrumen penilaian

- **Kuesioner awal**

Instruksi: Pilih B bila pernyataan Benar dan S bila pernyataan Salah

1. Pada kondisi basal maupun stress, sekresi kortisol mengikuti irama sirkadian, dengan kadar tertinggi pada pagi hari dan kadar terendah pada malam hari. B/S. Jawaban S. Tujuan 1.
2. Sindrom ACTH ektopik adalah termasuk sindrom Cushing terbanyak. B/S. Jawaban S. Tujuan 1.
3. Obesitas sentral merupakan gambaran klinis yang paling sering pada sindrom Cushing. B/S. Jawaban B. Tujuan 2.
4. Penyebab kematian pada penderita sindrom Cushing biasanya karena penyakit kardiovaskuler atau infeksi. B/S. Jawaban B. Tujuan 2.
5. Uji skrining terbaik pada penderita dengan hiperkortisolemia adalah dengan memeriksa kadar kortisol bebas urine 24 jam. B/S. Jawaban B. Tujuan 2.

- **Kuesioner tengah**

MCQ:

1. Pernyataan berikut yang salah tentang kortisol:
 - a. Disekresi secara pulsatif dari kortek adrenal
 - b. Kadar tertinggi pada waktu tengah malam

- c. Memiliki *feedback* negatif terhadap aksis hipotalamo-hipofiseal
 - d. Menghambat sekresi CRH hipotalamus
 - e. Dapat diproduksi oleh tumor non endokrin
2. Berikut ini tes yang dilakukan untuk skrining anak dengan sindrom Cushing, kecuali:
- a. Uji supresi deksametason dosis tinggi
 - b. Uji stimulasi kosintropin cepat
 - c. MRI kepala
 - d. Kortisol bebas urin 24 jam
 - e. Sampling sinus petrosal
 - f. Tes CRH
3. Yang manakah berikut ini bukan merupakan gejala khas sindrom Cushing?
- a. Obesitas
 - b. Gangguan elektrolit
 - c. Striae
 - d. Emosi labil
 - e. Pertumbuhan terlambat
4. Penyebab kematian pada penderita sindrom Cushing
- a. Penyakit kardiovaskuler
 - b. Obesitas
 - c. Sindrom metabolik
 - d. Tumor
 - e. Osteoporosis
5. Gambaran utama hiperkortisolism pada sindrom Cushing adalah:
- a. Gagal tumbuh dan obesitas
 - b. Gangguan toleransi glukosa
 - c. Osteoporosis
 - d. Hirsutisme
 - e. Pletora

Jawaban:

- 1. B
- 2. D
- 3. B
- 4. A
- 5. A

PENUNTUN BELAJAR (*Learning guide*)

Lakukan penilaian kinerja pada setiap langkah / tugas dengan menggunakan skala penilaian di bawah ini:

- | | |
|---|---|
| 1 Perlu perbaikan
2 Cukup
3 Baik | Langkah atau tugas tidak dikerjakan secara benar, atau dalam urutan yang salah (bila diperlukan) atau diabaikan.
Langkah atau tugas dikerjakan secara benar, dalam urutan yang benar (bila diperlukan), tetapi belum dikerjakan secara lancar.
Langkah atau tugas dikerjakan secara efisien dan dikerjakan dalam urutan yang benar (bila diperlukan). |
|---|---|

Nama peserta didik :	Tanggal ;
Nama pasien :	No Rekam Medis :

PENUNTUN BELAJAR SINDROM CUSHING						
No	Kegiatan / langkah klinik	Kesempatan ke				
		1	2	3	4	5
I.	ANAMNESIS					
1.	Sapa pasien dan keluarganya, perkenalkan diri, jelaskan maksud anda.					
	Tanyakan keluhan utama (kegemukan/tinggi badan tidak bertambah).					
	Sudah berapa lama timbulnya kegemukan sampai dibawa ke dr/puskesmas/RS.					
2.	Keluhan lain apa? (muka bulat, memar pada kulit, stria ungu pada abdomen, paha/bokong, jerawat, virilisasi).					
3.	Apakah ada gangguan emosi, insomnia atau euforia ?					
4.	Apakah ada gejala hipertensi ?					
5.	Apakah bapak dan ibu bersaudara ?					
6.	Adakah riwayat pemakaian steroid jangka lama ?					
7.	Bagaimana riwayat persalinan? (ketuban pecah dini, gawat janin, asfiksia lahir, dan lain-lain).					
8.	Bagaimana cara persalinan? (spontan/tindakan)					
II.	PEMERIKSAAN JASMANI					
1.	Terangkan pada orangtua bahwa penderita akan dilakukan pemeriksaan jasmani.					
2.	Tentukan lokasi distribusi lemak					
3.	Tentukan derajat sakitnya: ringan/berat					
4.	Lakukan penilaian keadaan umum: kesadaran					
5.	Periksa tanda vital: Frekuensi denyut jantung, tekanan darah, respirasi, suhu.					
6.	Periksa antropometri: BL/BB, PB, LK					
7.	Periksa kepala:					
	a. Adakah rambut tipis?					
	b. Mata: pucat					
	c. Mulut: kandidiasis					

	d. Muka: bulat dan dagu ganda								
8.	Periksa leher: <i>adanya buffalo hump</i>								
9.	Periksa dada								
	Jantung: Ada tanda gagal jantung								
	Paru: gangguan nafas ?								
10.	Periksa abdomen: inspeksi, palpasi, perkusi, auskultasi.								
	Hepar: hepatomegali ?								
	Lien: splenomegali ?								
11.	Ekstremitas: stria pada lengan atas.								
III.	PEMERIKSAAN LABORATORIUM								
1.	Periksa darah lengkap (Hb, L, Ht, Tr, hitung jenis)								
2.	Kadar kortisol plasma								
3.	Elektrolit								
4.	Testosteron								
5.	Kadar kortisol bebas atau 17-hidrosikortikosteroid dalam urin 24 jam								
6.	ACTH plasma								
7.	Uji supresi adrenal								
8.	Uji supresi deksametason dosis tinggi								
9.	MRI dan CT scan kepala								
10.	CT scan dada dan abdomen								
11.	CT scan adrenal								
IV.	DIAGNOSIS								
1.	Sindrom Cushing								
	a. <i>Dependent</i> ACTH								
	b <i>Non dependent</i> ACTH								
V.	TATALAKSANA								
	Bedah mikro transfenoid (<i>transphenoidal microsurgery</i>). Radiasi konvensional. <i>Gamma knife radiosurgery</i> , dan implantasi radioaktif dalam sela tursika.								
VI.	PENCEGAHAN								
	Pencegahan terhadap terjadinya hiperglukokortikoid beserta penyulitnya seperti hipertensi, tromboemboli, dan keadaan mudah terinfeksi.								

DAFTAR TILIK

Berikan tanda ✓ dalam kotak yang tersedia bila keterampilan/tugas telah dikerjakan dengan memuaskan, dan berikan tanda ✕ bila tidak dikerjakan dengan memuaskan serta T/D bila tidak dilakukan pengamatan

- ✓ **Memuaskan** Langkah/ tugas dikerjakan sesuai dengan prosedur standar atau penuntun.
- ✕ **Tidak memuaskan** Tidak mampu untuk mengerjakan langkah/ tugas sesuai dengan prosedur standar atau penuntun.
- T/D Tidak diamati** Langkah, tugas atau ketrampilan tidak dilakukan oleh peserta latih selama penilaian oleh pelatih.

Nama peserta didik :	Tanggal :
Nama pasien :	No Rekam Medis :

DAFTAR TILIK SINDROM CUSHING

No.	Langkah / kegiatan yang dinilai	Hasil penilaian		
		Memuaskan	Tidak memuaskan	Tidak diamati
I.	ANAMNESIS			
1.	Sikap profesionalisme: – Menunjukkan penghargaan – Empati – Kasih sayang – Menumbuhkan kepercayaan – Peka terhadap kenyamanan pasien – Memahami bahasa tubuh			
2.	Menarik kesimpulan mengenai timbulnya sindrom Cushing.			
3.	Mencari gejala lain			
4.	Mencari kemungkinan penyebab sindrom Cushing.			
5.	Mencari keadaan/kondisi yang memperberat .			
II.	PEMERIKSAAN JASMANI			
1.	Sikap profesionalisme: – Menunjukkan penghargaan – Empati – Kasih sayang – Menumbuhkan kepercayaan – Peka terhadap kenyamanan pasien – Memahami bahasa tubuh			
2.	Menentukan kesan sakit			
3.	Menentukan kesadaran			
4.	Penilaian tanda vital			

5.	Penilaian masa gestasi			
6.	Penilaian antropometri			
7.	Pemeriksaan kepala			
8.	Pemeriksaan leher			
9.	Pemeriksaan dada			
10.	Pemeriksaan abdomen			
11.	Pemeriksaan genitalia			
12.	Pemeriksaan ekstremitas			
III.	USULAN PEMERIKSAAN LABORATORIUM			
	Ketrampilan dalam memilih rencana pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan diagnosis dan etiologi.			
IV.	DIAGNOSIS			
	Ketrampilan dalam memberikan argumen dari diagnosis kerja yang ditegakkan.			
V.	TATALAKSANA PENGELOLAAN			
1.	Menegakkan diagnosis sindrom Cushing			
2.	Tatalaksana sindrom Cushing			
3.	Memantau pasca terapi			
VI.	PENCEGAHAN			
	Menerangkan kepada keluarga pasien untuk mengantisipasi dampak komplikasi yang terjadi.			

Peserta dinyatakan: ☐ Layak ☐ Tidak layak melakukan prosedur	Tanda tangan pembimbing (Nama jelas)
---	--

PRESENTASI:

- *Power points*
- Lampiran (skor, dan lain-lain)

Tanda tangan peserta didik

(Nama jelas)

Kotak komentar