

Vol. 18, No. 2 Maret 2012

ISSN 0854-4263

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 18	No. 2	Hal. 77–146	Surabaya Maret 2012	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-------------	------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Korelasi Kadar Crp, TNF- α dan <i>Bone Mineral Density</i> dengan <i>Carboxyterminal Crosslinked Telopeptide Type I of Collagen</i> di Penderita Arthritis Reumatoid <i>(Correlation Between CRP, TNF-α and Bone Mineral Density with Carboxyterminal crosslinked Telopeptide Type I of Collagen in Rheumatoid Arthritis Patients)</i>	77-82
Kusworini Handono, BP Putra Suryana, Sulistyorini	
Korelasi antara Kadar Interferon- γ Plasma dengan Jumlah Viral Load di Penderita HIV <i>(Correlation of Plasma Interferon-γ and Viral Load in HIV Patients)</i>	83-86
Hermi Indita, Endang Retnowati, Erwin Astha Triyono	
Keterkaitan Antigen NS1 Infeksi Virus Dengue dengan Serotipe Virus Dengue <i>(NS1 Antigen Dengue Virus Infection Associated with Serotypes of Dengue Virus)</i>	87-91
Roudhotul Ismailly Noor, Aryati, Puspa Wardhani	
Nilai Rujukan Free Light Chain Serum dengan Imunoturbidimetri <i>(The Reference Value of Serum Free Light Chain with Immunoturbidimetry)</i>	92-96
Lidya Utami, Riadi Wirawan, Alida R Harahap, Abdul Muthalib, Harny Edward	
Acetosal, Buah Mengkudu (<i>Morinda Citrifolia L.</i>) dan Waktu Perdarahan <i>(Acetosal, Noni Fruits Extract (<i>Morinda citrifolia L.</i>) and Bleeding Time)</i>	97-104
I Wayan Putu Sutirta Yasa, Ketut Widyan Astuti, I Gusti Made Aman	
Analisis Pola Human Lekocyte Antigen (HLA) Kelas I pada Penderita Demam Berdarah Dengue Populasi Indonesia di Jawa Timur <i>(Analysis of HLA Class I on Dengue Haemorrhagic Fever Indonesian Population in East Java)</i>	105-110
E.M. Judajana, Paulus Budiono, Indah Nuraini	
Analisis Filogenetik Dengue di Indonnesia <i>(Phylogenetic Analysis of Dengue Virus in Indonesia)</i>	111-116
Aryati	
<i>Diagnostic of C-reactive Protein in Febrile Children</i> (Nilai Diagnostik C-Reactive Protein pada Anak Demam)	117-123
Johanis, Aryati, Dominicus Husada, Djoko Marsudi, M. Y. Probohoesodo	
Uji Diagnostik Metode Imunositokimia NS1 Virus Dengue, untuk Diagnosis Infeksi <i>(Diagnostic Test Method for Immunocytocochromical NS1 of Dengue Virus, for Infection Diagnosis)</i>	124-128
Nafiandi, Elyza Nasrul, Rismawati Yaswir	
Ekspresi Koreseptor Human Immunodeficiency Virus CCR5 dan CXCR4 pada Subset Sel Limfosit T Serta Monosit <i>(Human Immunodeficiency Virus Coreceptor CCR5 and CXCR4 Expression on Lymphocyte T Subset and Monocyte)</i>	129-133
Agnes Rengga Indrati, Hinta Meijerink, Herry Garna, Bachti Alisjahbana, Ida Parwati, Reinout van Crevel, Andre van der Venn	

TELAAH PUSTAKA

Sindrom Hormon Antidiuretik Berlebih <i>(Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH))</i>	134-140
Arleen N. Suryatenggara, Dalima A. W. Astrawinata	

LAPORAN KASUS

Penderita Dengan Hemokromatosis Primer <i>(Patient with Primary Hemochromatosis)</i>	141-144
Kadek Mulyantari, A.A.Wiradewi Lestari, A.A.N. Subawa, Tjokorda Gede Oka, Sudewa Djelantik.....	141-144
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU	145-146

SINDROM HORMON ANTIDIURETIK BERLEBIH

(*Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH)*)

Arleen N. Suryatenggara, Dalima A. W. Astrawinata¹

ABSTRACT

Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) is a condition caused by excessive antidiuretic hormone (ADH) secretion. High level of ADH increase water reabsorption in the kidney. This syndrome is characterized by hyponatremia, plasma hypo-osmolality, urine osmolality less than 100 mOsm/kg, elevated urine sodium, euvoolemia, with normal renal, adrenal, and thyroid function. SIADH could be the result of ectopic ADH caused by malignant cells, drug-induced, baroreceptor lesion, and other problems. Main treatment for SIADH is intended to overcome the underlying diseases. Other approaches are by fluid restriction, salt supplementation, and the use of drugs inducing diabetes insipidus or V2 receptor antagonist.

Key words: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, hyponatremia, paraneoplastic syndrome

ABSTRAK

Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) adalah keadaan yang disebabkan oleh sekresi hormon antidiuretik (ADH) berlebihan. ADH dalam kadar tinggi, akan meningkatkan reabsorpsi air di ginjal. Gejala ini ditandai oleh hiponatremia, hipoosmolalitas plasma, osmolalitas air kemih kurang dari 100 mOsm/kg, peningkatan kadar natrium air kemih, euvoolemia, dengan fungsi ginjal, adrenal, dan tiroid yang normal. SIADH dapat diakibatkan oleh hasilan ADH ektopik sel ganas, diimbasi obat, jejas (lesi) jaras baroreseptor, dan penyebab lainnya. Penatalaksanaan SIADH terutama bertujuan untuk mengatasi penyakit yang mendasarinya. Pengobatan lainnya adalah dengan pembatasan cairan, suplementasi garam, dan penggunaan obat yang mengimbasi diabetes insipidus atau dari golongan antagonis reseptor V2.

Kata kunci: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, hiponatremia, gejala paraneoplastik

PENDAHULUAN

Keseimbangan cairan dan elektrolit sangat penting agar tubuh dapat bekerja secara sempurna. Keseimbangan ini dipertahankan melalui mekanisme tertentu yang rumit yang melibatkan ginjal, paru, dan sistem pembuluh darah jantung (kardiovaskular).¹ Salah satu pengaturan kerja ginjal dalam mempertahankan keseimbangan cairan dan elektrolit diperankan oleh hormon antidiuretik (ADH), yang juga dikenal sebagai *arginine vasopressin* (AVP). ADH merupakan hormon yang menghambat diuresis dengan cara menahan air di tubulus ginjal. Kadar ADH dalam darah berfluktuasi, bergantung status cairan dan elektrolit tubuh. Di *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone* (SIADH), ADH disekresi secara berlebihan. Keadaan ini mengakibatkan tubuh mereabsorpsi air melebihi jumlah yang normal, sehingga menyebabkan gangguan elektrolit, yaitu hiponatremia.^{1,2}

Meskipun hiponatremia dapat disebabkan oleh berbagai faktor, SIADH merupakan penyebab hiponatremia yang utama di penderita rawat inap dan meningkatkan angka kematiannya. Gill² melaporkan bahwa penderita dengan kadar natrium <125 mmol/L memiliki angka kematian sebesar 28%. Angka kematian ini meningkat seiring menurunnya kadar natrium darah. Apabila kadar natrium <115 mmol/L, angka kematian meningkat menjadi 50%. Penelitian lain menunjukkan bahwa terjadi peningkatan angka kematian sebesar dua (2) kali lipat di penderita hiponatremia yang tidak mendapatkan pengobatan dibandingkan dengan yang mendapatkannya.² Mengingat dampak klinis yang cukup parah, maka penting untuk mendiagnosis SIADH dengan tepat, yaitu mengenali penyebab, dan menatalaksanakan dengan cukup.

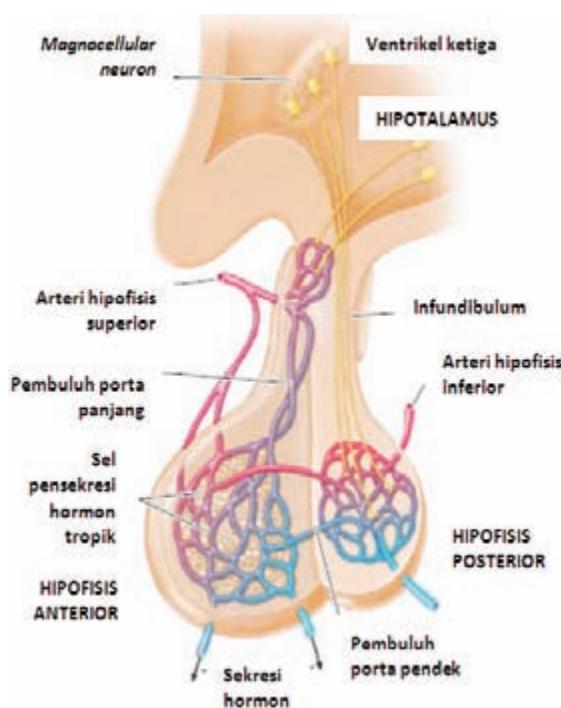
Dalam makalah ini akan dibahas fisiologik ADH, dan patofisiologis, diagnosis, serta penatalaksanaan SIADH. Pemahaman mengenai hal-hal tersebut dapat

¹ Divisi Nefrologi, Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jl. Diponegoro No. 71 Jakarta Pusat, 10420. E-mail: arleen@eijkman.go.id

membantu dalam menghadapi kasus hiponatremia, khususnya yang disebabkan oleh SIADH, yang sering kali luput dari perhatian.

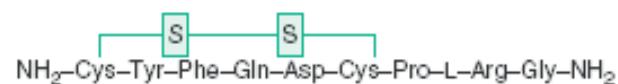
SEKRESI ADH

ADH disekresi oleh hipofisis posterior (juga disebut neurohipofisis). Hipofisis posterior bukanlah kelenjar tertentu, melainkan berupa ujung akson sel saraf besar (*magnocellular neuron*) nukleus para ventrikular dan supraoptik hipotalamus. Akson nukleus supraoptik akan bergabung dengan akson nukleus paraventrikular, menuju ke arah infundibulum dan berakhir di hipofisis posterior (gambar 1).^{3,4}



Gambar 1. Bentuk anatomis *magnocellular neuron* hipotalamus yang membentuk hipofisis⁴

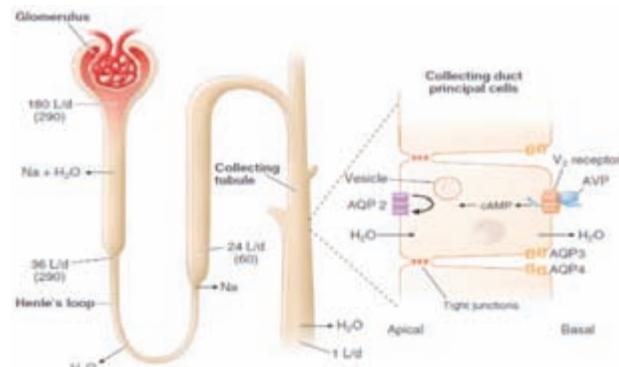
ADH dibuat di retikulum endoplasma nukleus paraventrikular dan supraoptik dalam bentuk prekursor polipeptida, selanjutnya polipeptida ini akan dibawa ke aparatus Golgi untuk diproses lebih lanjut. Bentuk akhir dari hormon ini adalah nonapeptida tertentu dengan ikatan disulfida di antaranya, dan dikemas dalam granul yang mengeluarkan (gambar 2). Granul ini akan berjalan sepanjang akson hingga mencapai hipofisis posterior, tempat granul tersebut.



Gambar 2. Susunan peptida ADH³

FISIOLOGIK ADH

Setelah disekresi di hipofisis posterior, ADH akan masuk ke dalam aliran darah, dan berikatan dengan penerima V2. Penerima V2 terletak di lateral bawah (basolateral) sel tubulus koligentes. Ikatan antara ADH dengan penerima V2 akan mengaktifkan *G-protein*, dan meningkatkan *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) intrasel. Peningkatan cAMP selanjutnya akan merangsang pembuatan *aquaporine 2* (AQP2) dan perpindahan AQP2 dari sitoplasma sel tubulus koligentes ke bagian ujung (apikal) (permukaan sel yang menghadap lumen). AQP2 berfungsi sebagai saluran air di membran sel, sehingga air dapat bergerak mengikuti landaian (gradien) osmotik. Osmosis terjadi dari lumen tubulus ke dalam selnya, kemudian dari sel tersebut ke interstisial (melalui AQP3 dan AQP4), selanjutnya dari interstisial ke dalam sirkulasi. Cara kerja reabsorpsi air inilah yang menyebabkan air kemih menjadi lebih pekat setelah melewati tubulus koligentes. Tanpa adanya ADH, air kemih akan mengalir melewati tubulus koligentes tanpa mengalami reabsorpsi. Sebagai akibat, air kemih dikeluarkan dalam volume yang besar dengan osmolalitas rendah (gambar 3).^{1,3,4}



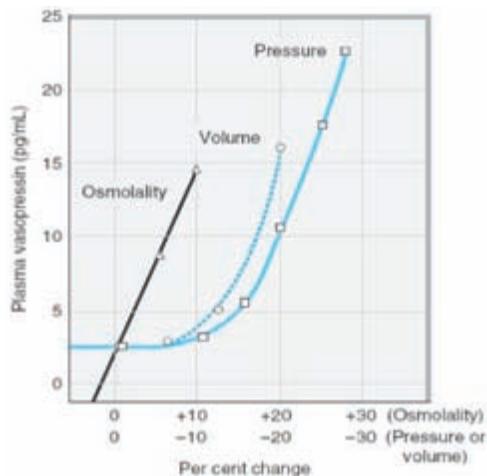
Gambar 3. Pengaruh antidiuretik ADH terhadap volume air kemih⁴

PENGATURAN SEKRESI ADH

Sekresi ADH terutama diatur oleh osmolalitas cairan ekstrasel. Osmolalitas terutama dipantau oleh penerima osmosa, yang tergantikan saat osmolalitas melewati ambang yang normal. penerima osmosa terletak di hipotalamus, anterior dari ventrikel ketiga. Ketika osmolalitas melebihi 280 mOsm/kg, penerima osmosa akan terangsang untuk mensekresi ADH. Hubungan antara kadar ADH dengan osmolalitas plasma bersifat linear.^{1,4}

Sekresi ADH juga dipengaruhi oleh volume cairan tubuh dan tekanan darah. Untuk mengatur volume dan tekanan, terdapat baroreseptor arteri bertekanan tinggi (*high-pressure arterial baroreceptor*) di sinus karotikus

dan arkus aortikus, serta penerima volume bertekanan rendah (*low-pressure volume receptor*) di atrium jantung sistem vena pulmonal. Rangsangan terhadap penerima tersebut akan mengawali respons pembuluh darah jantung. Ketika terjadi penurunan tekanan darah atau volume sirkulasi, penerima akan mengirimkan isyarat ke hipotalamus untuk mensekresi ADH, sehingga terjadi penahanan air. Walaupun demikian, peningkatan sekresi ADH baru terjadi apabila terdapat perubahan volume atau tekanan darah sebesar 10–15%.



Gambar 4. Hubungan antara sekresi ADH dengan volume dan tekanan darah bersifat logaritmik

SYNDROME OF INAPPROPRIATE ANTIDIURETIC HORMONE (SIADH)

SIADH adalah keadaan yang diakibatkan oleh kadar ADH yang berlebihan. Kelebihan ADH akan menyebabkan peningkatan reabsorpsi air dari tubulus ginjal, sehingga terjadi penahanan air dan hiponatremia.³

PENYEBAB PENYAKIT (ETIOLOGI)

SIADH disebabkan oleh tiga (3) penyebab utama, yaitu hasilan ADH ektopik oleh sel kanker, SIADH terimbros obat (*drug-induced SIADH*), dan jejas di jaras baroreseptor, terutama di sistem saraf pusat (SSP) dan paru. SIADH juga dapat dijumpai di pasien AIDS, pengolah raga berat, dan pasien psikosis akut (tabel 1).³

SIADH dapat terjadi sebagai akibat gejala endokrin paraneoplastik. Gejala endokrin paraneoplastik terjadi ketika sel kanker menghasilkan hormon atau peptida yang menyebabkan gangguan metabolismik, dalam hal ini ADH.⁵ Sekresi ADH ektopik diakibatkan oleh penunjukkan abnormal gen ADH, baik oleh sel tumor

Tabel 1. Penyebab utama SIADH^{2–4}

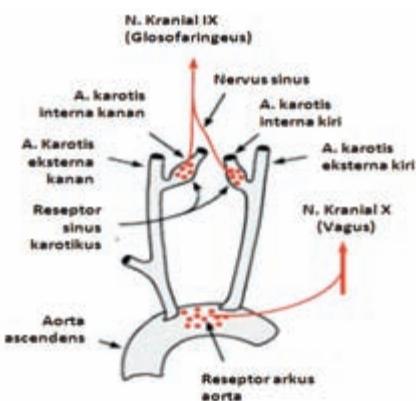
Macam penyebab utama	Gejala/macam obat
Hasilan ADH ektopik	Karsinoma sel kecil paru (<i>small cell lung carcinoma</i>) Karsinoma usus duabelas jari (<i>duodenum</i>) dan pankreas Karsinoma nasofaring Keganasan saluran kemih Mesotelioma Timoma
Terimbros obat	Desmopresin <i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i> Klorpromazin Quinolon Siklofosfamid Vinkristin Cisplatin
Gangguan jaras baroreseptor	Paru: pneumonia, infeksi jamur, tuberkulosis, abses SSP: tumor, infeksi, trauma, perdarahan
Penyebab lain	AIDS Olah raga berat Psikosis akut

primer maupun sel metastasis.⁴ Sekitar 75% SIADH paraneoplastik disebabkan oleh kanker paru jenis sel kecil (*small cell lung carcinoma*–SCLC). Namun demikian, SIADH dilaporkan juga terjadi di keganasan yang lain, seperti: karsinoma duodenum dan pankreas, keganasan saluran kemih, mesotelioma, timoma, dan lain-lain.^{2–4} Secara umum, terdapat hubungan yang kuat antara keganasan dengan SIADH, sehingga apabila seseorang menderita SIADH dan menunjukkan gejala yang mencurigakan seperti penurunan berat badan, harus diperiksa dengan seksama terhadap kemungkinan keganasan lain.²

Obat-obatan yang dapat menimbulkan SIADH tidak sedikit. Antidepresan golongan *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI) adalah salah satunya. Berbagai telitian menunjukkan bahwa hiponatremia berkaitan dengan pemberian SSRI, dengan kejadian antara 0,5–32%. Faktor kebahayaan terjadi hiponatremia adalah: usia lanjut, perempuan, pengguna diuretik, berat badan rendah, dan kepekatan natrium di bawah bawah.⁶ Obat lain yang dapat menimbulkan SIADH, adalah: desmopresin, klorpromazin, quinolon, serta kemoterapi seperti: siklofosfamid, vinkristin, cisplatin.^{2,3} Mekanisme terjadinya SIADH diduga karena rangsangan sekresi ADH secara berlebihan, atau memperkuat pengaruh ADH di ginjal.²

Jejas di jaras baroreseptor juga dapat menimbulkan SIADH, karena baroreseptor arkus aorta terletak di daerah dada. Perubahan tekanan yang ditemukan akan diteruskan melalui saraf sensorik (*nervus IX* dan *X*) dan berakhir di otak (gambar 5).⁷ Persarafan tersebut juga menyampaikan isyarat yang bersifat hambatan. Apabila terdapat jejas di jaras tersebut, maka akan

terjadi gangguan aliran isyarat hambatan, dan dapat mengimbas sekresi ADH yang berlebihan. Keadaan ini dapat terjadi di kelainan paru seperti radang parenkim paru (pneumonia) terutama yang disebabkan oleh *Legionella* dan *Mycoplasma*, tuberkulosis, atau abses. SIADH dapat pula terjadi di gangguan SSP seperti tumor, trauma, infeksi, serta perdarahan.^{2,3}

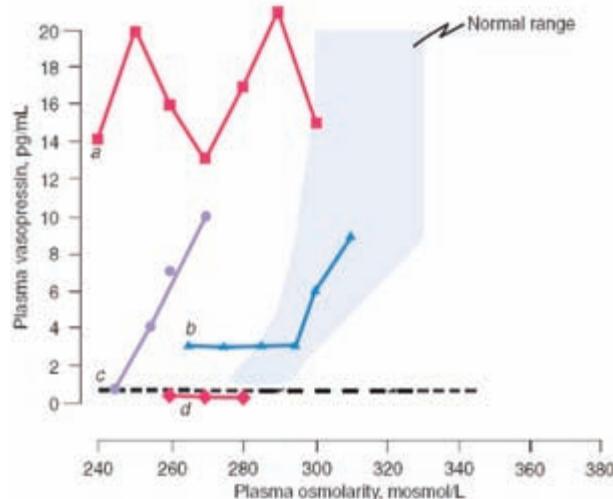


Gambar 5. Jarak baroreseptor. Gangguan sepanjang jarak ini dapat menimbulkan SIADH¹⁰

PENGATURAN ADH DI SIADH

Sejauh ini, terdapat empat (4) jenis SIADH berdasarkan pola hasilan ADH terhadap osmolalitas plasma. Pembagian SIADH tersebut membantu penjelasan ragam gejala klinis yang dijumpai, menetapkan diagnosis, dan memberikan pengobatan (gambar 6).^{2,4,8}

Di jenis a, ADH disekresi dalam jumlah besar dan berfluktuasi, tanpa menunjukkan hubungan terhadap osmolalitas plasma. Keadaan ini menandakan kegagalan pengaturan osmosa secara menyeluruh. Jenis SIADH ini merupakan jenis yang paling umum, dan biasanya menyebabkan hiponatremia berat. Di jenis b, kadar ADH plasma sedikit di atas batas normal. ADH dipertahankan dalam kadar yang tetap, seiring peningkatan osmolalitas plasma menuju keadaan normal. Lebih lanjut kadar ADH akan meningkat sesuai dengan osmolalitas plasma. Keadaan ini menunjukkan gangguan mekanisme pengaturan osmosa, khususnya cacat sebagian (defek parsial) terhadap isyarat hambatan. Pada jenis c, terjadi peningkatan kadar ADH bersamaan dengan peningkatan osmolalitas plasma. Peningkatan ADH, sudah terjadi saat osmolalitas lebih rendah dari normal (pemasangan ke bawah kembali/ *downward resetting* terhadap pengatur osmosa). Jenis ini disebut sebagai *reset osmostat*. Jenis d tidak termasuk ke dalam SIADH. Di jenis d, kadar ADH rendah atau tidak terukur, walaupun menimbulkan gejala klinis yang serupa dengan SIADH.



Gambar 6. Gangguan pengatur osmosa pada SIADH. (a)

Keadaan ini menunjukkan bahwa pengaruh antidiuresis yang berlebihan diakibatkan oleh kelainan lain, seperti perpindahan di penerima V2, yang dikenal sebagai gejala berkaitan ginjal akibat antidiuresis tidak sesuai/*nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis* (NSIAD).⁹ Kegagalan pengatur osmosa secara menyeluruh, (b) gangguan pengatur osmosa sebagian, (c) *downward resetting* pengatur osmosa.⁴

PATOFSIOLOGI HIPONATREMIA SIADH

Patofisiologi hiponatremia dipaparkan di gambar 7. Di A), kadar ADH berlebih meningkatkan reabsorpsi air oleh tubulus koligentes. Keadaan ini meningkatkan keseluruhan volume air tubuh (ekstrasel dan intrasel) sebesar 7–10%. Akan tetapi, peningkatan volume tersebut bersifat subklinis, sehingga tidak menunjukkan gejala yang jelas seperti tekanan darah tinggi atau edema.^{3,8}

Pasca-peningkatan volume, tubuh memiliki mekanisme untuk mengembalikan volume cairan tubuh ke keadaan normal. Tubuh akan mengeluarkan natrium melalui air kemih, atau natriuresis, melalui dua (2) cara, yaitu dengan natriuresis bertekanan (*pressure natriuresis*) dan pelepasan *natriuretic peptides*, B) *Pressure natriuresis* terjadi ketika volume plasma meningkat dan mengakibatkan kenaikan perfusi ginjal, dan selanjutnya meningkatkan pembuangan natrium. Walaupun demikian, mekanisme ini hanya berperan sedikit dalam upaya mencapai homeostasis. Mekanisme utama yang memicu natriuresis di SIADH adalah pelepasan *natriuretic peptide*, baik peptida natriuretik serambi jantung/atrial natriuretic peptide (ANP) maupun peptida natriuretik otak/brain natriuretic peptide (BNP).

Kedua *natriuretic peptide* ini akan disekresi ketika terjadi regangan jantung melebihi normal, seperti pada peningkatan volume cairan tubuh. ANP disekresi oleh sel di atrium jantung, sementara BNP di ventrikel.¹⁰ Di samping menyebabkan natriuresis, *natriuretic peptide* akan menghambat pelepasan renin yang mengakibatkan sekresi aldosteron (di kelenjar adrenal) dan ADH (di hipotalamus) menurun, serta menghambat kegiatan saraf simpatik ginjal.^{1,3,11}

Dalam upaya mempertahankan volume cairan intrasel dalam batas normal, tubuh juga akan mengeluarkan kalium dan zat osmolit lain seperti: glutamin, glutamat, mioinositol, aspartat, dan N-asetilaspartat dari intrasel, C) Walapun bertujuan untuk mengembalikan keseimbangan volume dan gradien osmotik, seluruh mekanisme tersebut mengakibatkan tubuh kehilangan natrium, kalium, dan zat osmolit. Dalam keadaan ini pun, volume baik di kompartemen intrasel maupun ekstrasel masih cenderung meningkat.^{3,5}

Kompensasi terakhir untuk mengatasi peningkatan volume cairan adalah dengan pelolosan vasopresin/*vasopressin escape*, D) *Vasopressin escape* disebabkan oleh beberapa mekanisme, yaitu penurunan kemampuan pengikatan penerima V2 (*V2 receptor binding capacity*), penurunan pembentukan cAMP, dan pembuatan pengaturan rendah (*down regulation* sintesis) AQP2. *Vasopressin escape* akan meningkatkan pembuangan air oleh ginjal, sehingga terjadi penurunan osmolalitas air kemih. Mekanisme ini mengakibatkan ginjal kurang responsif terhadap kelebihan ADH. Hal ini diperlihatkan oleh osmolalitas air kemih pasien SIADH kronik, yang biasanya tidak melebihi 600 mOsm/kg.^{3,8}

Sebagai hasil akhir, tubuh akan mencapai keseimbangan baru, E) Dalam keadaan ini, ginjal akan membuang cairan dan elektrolit sesuai dengan

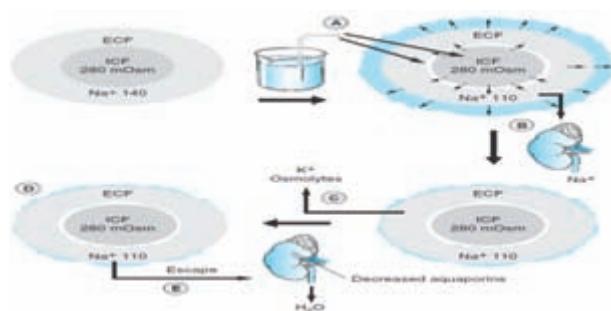
jumlah asupan. Volume cairan tubuh dipertahankan dalam batas normal. Natriuresis tidak akan terjadi, kecuali bila volume cairan tubuh atau asupan natrium meningkat.³

DIAGNOSIS SIADH

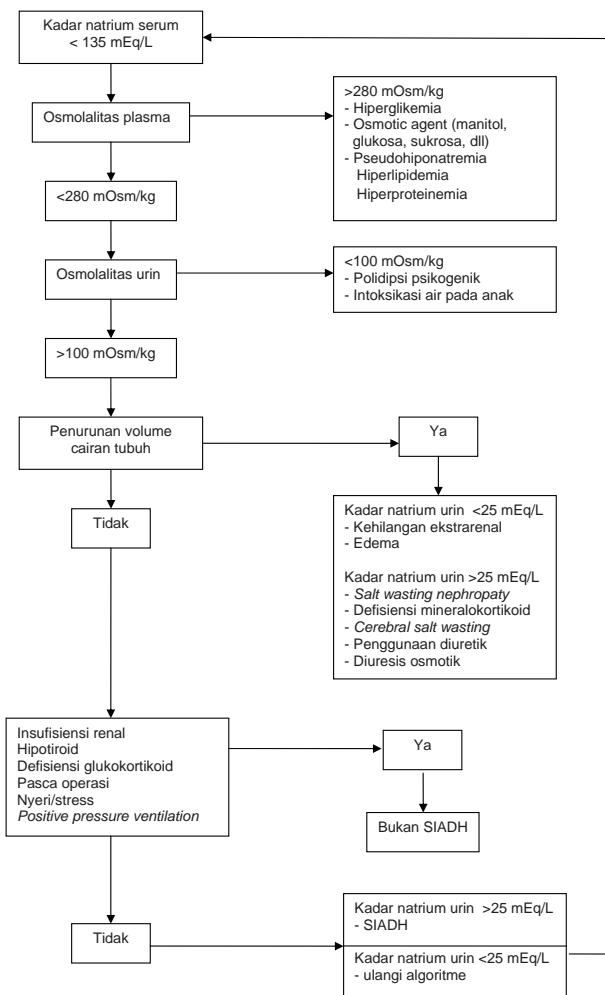
Gambaran utama di SIADH adalah hiponatremia (kadar natrium plasma <134 mmol/L atau 135 mEq/L). Walaupun demikian, banyak keadaan atau kelainan lain yang menimbulkan hiponatremia. Untuk membedakan SIADH dengan penyebab hiponatremia yang lain, patokan Bartter dan Schwartz² harus dipenuhi, yaitu terdapat hipo-osmolalitas (osmolalitas plasma <280 mOsm/kg, atau kepekatan natrium plasma <135 mEq/L), osmolalitas air kemih >100 mOsm/kg, euolemia, kadar natrium air kemih >40 mEq/L (walaupun masukan/intake garam dan air normal), serta tidak didapatkan kelainan ginjal, adrenal, kelenjar gondok (tiroid), jantung, atau hati. Untuk mempermudah diagnosis, maka diagram alir di atas dapat menjadi panduan (gambar 8).^{2,8}

Langkah pertama untuk menilai hiponatremia adalah menentukan osmolalitas plasma. Hiponatremia disertai plasma yang hiperosmol (>280 mOsm/kg) dapat disebabkan oleh hiperglikemia, hiperproteinemia, atau hiperlipidemia. Kadar protein atau lemak (lipid) yang tinggi di dalam serum akan mengurangi komposisi air di dalam serum. Natrium hanya larut dalam air, maka penurunan kadar air dalam serum akan menyebabkan penurunan kadar natrium yang terukur. Keadaan ini disebut sebagai hiponatremia semu (pseudohiponatremia). Kadar natrium serum diperkirakan akan turun sebesar 0,002 mEq/L tiap peningkatan 1 mg/dL lipid, dan turun sebesar 0,25 mEq/L tiap peningkatan kadar protein 1 mg/dL di atas 8 mg/dL.¹² Adanya zat yang tidak dapat melewati ruangan/kompartemen ekstrasel juga dapat menyebabkan hiponatremia (*translocational hyponatremia*). Zat seperti glukosa, manitol, dan sukrosa akan menarik air intrasel, meningkatkan volume cairan ekstrasel, sehingga menyebabkan hiponatremia. Ditemukan juga bahwa kenaikan kadar glukosa 100 mg/dL di atas normal akan menyebabkan penurunan kadar natrium sebesar 2,4 mEq/L. Jika hiponatremia terjadi bersama dengan plasma hipoosmol (<280 mOsm/kg), langkah selanjutnya adalah menentukan osmolalitas air kemih dan status volume cairan tubuh.⁸

SIADH dapat diuraikan apabila osmolalitas air kemih >100 mOsm/kg disertai dengan status volume cairan tubuh yang normal (euolemia). Status volume cairan tubuh dinilai secara klinis. Dalam keadaan hipervolemia, dapat dijumpai edema atau asites, sedangkan di hipovolemia didapatkan hipotensi postural. Di SIADH



Gambar 7. Patofisiologi hiponatremia SIADH. A) Peningkatan cairan ekstra dan intrasel yang diakibatkan oleh peningkatan reabsorpsi air. B) Natriuresis untuk menurunkan volume cairan ekstrasel. C) Pembuangan kalium dan zat osmolit lain untuk menurunkan volume cairan intrasel. D) Volume cairan ekstra dan intrasel mendekati normal. E) Penyesuaian ginjal untuk mengeluarkan air kemih yang lebih encer dibawah keadaan ADH berlebih.³



Gambar 8. Diagram alir diagnosis hiponatremia (modifikasi dari Moritz dan Ayus⁸

tidak terjadi gangguan volume cairan tubuh, sehingga secara klinis tidak didapatkan asites atau hipotensi postural.^{3,8}

Langkah selanjutnya adalah menyingkirkan keadaan lain yang serupa dengan gambaran SIADH, yaitu antara lain: fungsi ginjal yang berkekurangan (insufisiensi renal), hipotiroid, atau kekurangan glukokortikoid. Diperlukan anamnesis, pemeriksaan jasmani, serta pemeriksaan penunjang lain untuk menyingkirkan kemungkinan tersebut. Apabila kelainan tersebut dapat disingkirkan, dan kadar natrium air kemih > 25 mEq/L, maka diagnosis SIADH dapat ditetapkan.⁸

Walaupun patokan dan alur diagnosis telah tersedia, tetapi beberapa kelainan dengan gambaran klinik dan laboratorik yang hampir serupa dengan SIADH, seperti *cerebral salt wasting* (CSW) dan kekurangan glukokortikoid, dapat mempersulit penetapan diagnosis. Penting untuk dapat menetapkan diagnosis dengan tepat, karena setiap kelainan memiliki penatalaksanaan

yang berbeda. CSW adalah hiponatremia yang sering terjadi di pasien dengan cedera SSP. Di CSW dijumpai natriuresis berat, yang lebih lanjut menyebabkan penurunan volume sirkulasi dan hiponatremia. Status volume sirkulasi seringkali tidak mudah dinilai secara klinis, sehingga CSW sulit dibedakan dengan SIADH. Diagnosis CSW hanya dapat ditetapkan apabila didapatkan beberapa dari keadaan di bawah ini, yaitu penurunan tekanan vena pusat kurang dari 5 cmH₂O, penurunan volume plasma, peningkatan angka banding BUN/kreatinin, peningkatan hematokrit dan kadar plasma protein.^{3,8}

Kekurangan glukokortikoid adalah kelainan yang disebabkan oleh ACTH berkurang.² ACTH merupakan hormon yang dihasilkan oleh hipofisis anterior. Hormon ini bekerja di kawasan glomerulosa kelenjar adrenal, tempat pembuatan hormon glukokortikoid khususnya kortisol.¹ Kortisol diperlukan tubuh dalam proses pembuangan air, sehingga kekurangan kortisol akan berujung di penahanan air dan hiponatremia.² Karena penahanan air dan hiponatremia juga terjadi di SIADH, maka kadang sulit untuk membedakan kekurangan ACTH dengan SIADH. Untuk membantu menetapkan diagnosis, dapat diperiksa serum kortisol. Pasien dengan kekurangan ACTH memiliki kadar serum kortisol rendah.²

PENATALAKSANAAN SIADH

Penatalaksanaan medik SIADH harus ditujukan untuk mengatasi keadaan patologis yang mendasarinya. Keganasan SIADH, akan membaik dengan kemoterapi. Hiponatremia yang terjadi karena metastasis dalam otak, dapat diatasi dengan pemberian kortikosteroid dan pengobatan radiasi. Di samping itu, penting untuk menghentikan penggunaan obat yang dapat memicu SIADH terjadi.⁸

Pengobatan hiponatremia bergantung tingkat keparahan gejala yang timbul. Pengobatan utama untuk hiponatremia ringan (kadar natrium serum > 125 mEq/L) adalah pembatasan cairan. Cairan NaCl 0,9% diberikan, dengan volume berkisar antara 800–1200 ml per hari. Apabila cara ini tidak mampu memperbaiki hiponatremia, maka dapat diberikan infus cairan hipertonis (NaCl 3% atau 5%) disertai pemberian diuretik. Cara ini akan memperbaiki hiponatremia dalam waktu 3–10 hari. Walaupun demikian, pelaksanaan pembatasan cairan tidak praktis dan relatif sulit terutama untuk pasien anak yang sebagian besar asupan dietnya berupa cairan.^{8,13}

Apabila pembatasan cairan dan pemberian diuretik tidak berhasil, hiponatremia dapat diatasi dengan pemberian obat seperti: *demeklosiklin*, *litium*,

dan urea. *Demeklosiklin* adalah derivat *tetasiklin*. Walaupun bersifat meracuni ginjal (nefrotoksik), obat ini digunakan sebagai pengobatan SIADH karena menyebabkan diabetes insipidus pada 60% pasien yang menggunakanannya. Diabetes insipidus juga dapat diimbangi dengan pemberian litium. Litium bekerja dengan men-downregulate AQP2 pada 30% pasien. Akan tetapi obat ini tidak boleh digunakan dalam jangka panjang karena mengakibatkan nefritis interstisial dan gagal ginjal terminal. Obat lain yang dapat digunakan untuk mengatasi SIADH kronis adalah urea. Di beberapa telitian ditemukan bahwa dengan pemberian urea lewat rongga mulut adalah tepat guna dan aman, baik untuk anak maupun dewasa.^{8,13}

Saat ini tersedia obat yang bekerja selektif sebagai antagonis V2, yaitu golongan *vaptan*. *Vaptan* menghalangi reabsorpsi air di tubulus ginjal tanpa mempengaruhi pembuangan zat terlarut, sehingga disebut sebagai akuaretik. Beberapa jenis antagonis V2 adalah: *tolvaptan*, *lixivaptan*, *mozavaptan*, dan *satavaptan*. *Vaptan* sangat bermanfaat bagi pasien dengan SIADH kronis yang tidak dapat diatasi dengan pembatasan cairan dan suplementasi garam.^{4,13}

SIMPULAN

Untuk menetapkan diagnosis SIADH patokan Bartter dan Schawartz harus dipenuhi, yaitu adanya hiposmolalitas plasma, osmolalitas air kemih >100 mOsm/kg, peningkatan kadar natrium air kemih, status cairan tubuh yang normal (euvolemia), serta tidak didapatkan kelainan: ginjal, adrenal, kelenjar gondok, jantung, atau hati. Penatalaksanaan SIADH terutama ditujukan untuk mengatasi penyakit dasar yang terjadi. Di samping itu dapat dilakukan pembatasan cairan, suplementasi

garam, pemberian obat yang dapat mengimbangi diabetes insipidus, dan pemberian antagonis reseptor V2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Silverthorn DU. Human physiology: an integrated approach. 2nd ed, New Jersey, Prentice-Hall, 2001; 569–601.
2. Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes, and consequences. European Journal of Endocrinology. 2010; 162(1): S5–S12.
3. Robinson AG. Posterior Pituitary. In: Gardner DG, Shoback D, editors. Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology. 8th ed, San Francisco, McGraw-Hill, 2007; 157–70.
4. Robertson GL. Disorders of the Neurohypophysis. In: Fauci AS, Braunwald E, et al. editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17^{ed}., San Francisco, McGraw-Hill, 2008; 2217–24.
5. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2010; 85(9): 838–54.
6. Jacob S, Spinler S. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. Ann Pharmacother. 2006; 40(9): 1618–22.
7. http://www.circulationpractitioner.nl/baroreceptor_regulatie_van_de_ar.htm. Tanggal diunduh 8 Mei 2011
8. Moritz ML, Ayus JC. Diabetes Insipidus and SIADH. In: Singh AK, Williams GH, editors. Textbook of Nephro-Endocrinology. 2^{ed}., NY, Lippincott, 2005; 270–300.
9. Feldman BJ et al. Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. N Engl J Med. 2005; 352(18): 1884–90.
10. Kuwahara K, Nakao K. Regulation and significance of atrial and brain natriuretic peptides as cardiac hormones. Endocr J. 2010; 57(7): 555–65.
11. Xu-Cai YO, Wu Q. Molecular Forms of Natriuretic Peptides in Heart Failure and Their Implications. Heart. 2010; 96(6): 419–24.
12. Decaux G, Musch W. Clinical Laboratory Evaluation of the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3: 1175–84.
13. Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. European Journal of Endocrinology. 2010; 162: S13–S8.