

SINDROMA *INAPPROPRIATE* ANTIDIURETIK HORMON, DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA

SYNDROME OF INAPPROPRIATE ANTIDIURETIC HORMONE, DIAGNOSE AND MANAGEMENT

Safira Qoyyumi

Dokter Muda, Universitas YARSI, Jakarta

e-mail: safiraqoyyumi16@gmail.com

ABSTRAK

Hiponatremia didefinisikan sebagai kadar natrium serum <135 mEq/L. Salah satu penyebab terjadinya hiponatremia euvolemia adalah *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone* (SIADH) adalah suatu keadaan terjadinya peningkatan pelepasan ADH dari hipofisis posterior tanpa adanya rangsangan normal untuk melepaskan ADH. Prevalensi terjadinya SIADH adalah 30% dari seluruh kasus hyponatremia. Penyebab SIADH dapat dibagi menjadi empat kategori besar: gangguan sistem saraf, neoplasia, penyakit paru, dan obat yang diinduksi. Penatalaksanaan SIADH meliputi : pengobatan penyakit yang mendasari, mengurangi retensi cairan yang berlebihan, dan semua hal yang diperlukan saat pasien mengalami penurunan tingkat kesadaran (kejang, koma, dan kematian). Pemberian antagonis V2, yaitu golongan vaptan merupakan salah satu terapi yang dapat digunakan. Vaptan menghalangi reabsorpsi air di tubulus ginjal tanpa mempengaruhi pembuangan zat terlarut, sehingga disebut sebagai akuaretik. Vaptan sangat bermanfaat bagi pasien dengan SIADH kronis yang tidak dapat diatasi dengan pembatasan cairan dan suplementasi garam.

Kata Kunci: SIADH, Hiponatremia, Vaptan

ABSTRACT

Hyponatremia was defined as a serum sodium level <135 mEq/L. One of the causes of hyponatremia euvolemia is the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) is a condition where there is an increased release of ADH from the posterior pituitary without any normal stimulation to release ADH. The prevalence of SIADH is 30% of all cases of hyponatremia. The causes of SIADH can be divided into four broad categories: nervous system disorders, neoplasia, pulmonary disease, and drug induced. The management of SIADH includes: treatment of the underlying disease, reducing excessive fluid retention, and anything necessary when the patient has a decreased level of consciousness (seizures, coma, and death). Administration of V2 antagonists, namely the vaptan group, is one of the therapies that can be used. Vaptans block water reabsorption in the renal tubules without affecting solute removal, so they are referred to as aquaretics. Vaptans are especially beneficial for patients with chronic SIADH who are not getting better with fluid restriction and salt supplementation.

Keywords: SIADH, Hyponatremia, Vaptan

PENDAHULUAN

Hiponatremia didefinisikan sebagai kadar natrium serum <135 mEq/L. Berdasarkan osmolalitas plasma, hyponatremia dikategorikan menjadi hiponatremia hipertonic, hiponatremia isotonic, dan hiponatremia hipotonic. Berdasarkan status volume, hiponatremia hipotonic dibagi kembali menjadi hiponatremia hipovolemia, hiponatremia euvolemia, dan hiponatremia hipervolemia (1). Salah satu penyebab terjadinya hiponatremia euvolemia adalah *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone* (SIADH) adalah suatu keadaan terjadinya peningkatan pelepasan ADH dari hipofisis posterior tanpa adanya rangsangan normal untuk melepaskan ADH. (2)

Insiden *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone* (SIADH) meningkat seiring bertambahnya usia. SIADH dapat terjadi pada saat dirawat di rumah sakit karena infeksi pernapasan dan SSP seperti pneumonia atau meningitis. Selain itu, SIADH juga lebih sering terjadi pada pasien rawat inap pasca operasi karena pemberian cairan hipotonik, obat-obatan, dan respons tubuh terhadap stress (3). Prevalensi terjadinya SIADH adalah 30% dari seluruh kasus hiponatremia. (4)

Obat-obatan yang dapat menimbulkan SIADH tidak sedikit. Ada beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya hiponatremia, yaitu usia lanjut, perempuan, pengguna diuretik, berat badan rendah, dan kepekatan natrium di batas bawah. (6)

DISKUSI

Hiponatremia didefinisikan sebagai kadar natrium serum <135 mEq/L dan disebut hyponatremia berat apabila kadar natrium serum turun hingga <125 mEq/L. Berdasarkan osmolalitas plasma, hyponatremia dikategorikan menjadi hiponatremia hipertonic, hiponatremia isotonic, dan hiponatremia hipotonic. Berdasarkan status volume, hiponatremia hipotonic dibagi kembali menjadi hiponatremia hipovolemia, hiponatremia euvolemia, dan hiponatremia hipervolemia. (1)

Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) adalah suatu keadaan terjadinya peningkatan pelepasan ADH dari hipofisis posterior tanpa adanya rangsangan normal untuk melepaskan ADH. Pengeluaran ADH yang berlanjut menyebabkan retensi air dari tubulus ginjal dan duktus koligentes, sehingga terjadi peningkatan volume cairan ekstra seluler dengan hiponatremia. (2)

Insiden *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone* (SIADH) meningkat seiring bertambahnya usia, tetapi saat ini, insiden SIADH yang lebih tinggi telah dilaporkan pada anak-anak. Anak-anak dan orang dewasa yang lebih tua lebih hiponatremia, terutama saat dirawat di rumah sakit karena infeksi pernapasan dan SSP seperti pneumonia atau meningitis. SIADH juga lebih sering terjadi pada pasien rawat inap pasca operasi karena pemberian cairan hipotonik, obat-obatan, dan respons tubuh terhadap stress (3). Dari suatu studi didapatkan insiden hiponatremia pada populasi pasien dengan keganasan adalah 3,5-7%. SIADH terjadi pada 1-2% dari seluruh populasi pasien keganasan dan prevalensinya 30% dari seluruh kasus hiponatremia. (4)

Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) paling sering disebabkan oleh hipersekresi ADH yang tidak sesuai dari sumber hipotalamus normalnya atau oleh produksi ektopik. Penyebab SIADH dapat dibagi menjadi empat kategori besar: gangguan sistem saraf, neoplasia, penyakit paru, dan obat yang diinduksi (termasuk merangsang pelepasan AVP, mempotensiasi efek aksi AVP, atau memiliki mekanisme yang tidak pasti). (5)

SIADH dapat terjadi sebagai akibat gejala endokrin paraneoplastik. Gejala endokrin paraneoplastik terjadi ketika sel kanker menghasilkan hormon atau peptida yang menyebabkan gangguan metabolik, dalam hal ini ADH. Sekresi ADH ektopik diakibatkan oleh penunjukkan abnormal gen ADH, baik oleh sel tumor primer maupun sel metastasis. Sekitar 75% SIADH paraneoplastik disebabkan oleh kanker paru jenis sel kecil (small cell lung

Tumors Associated with SIADH	Infectious Diseases	Disorders of the Nervous System	Drugs	Other Causes
Respiratory tract: lung, oropharynx Gastrointestinal tract: stomach, duodenum, pancreas Genitourinary tract: endometrium, ureter, bladder, prostate Other cancers: sarcomas, lymphomas, thymoma, neuroblastoma	Pulmonary: pulmonary abscess, bacterial or viral pneumonia, Tuberculosis, Aspergillosis Nervous System: brain abscess, encephalitis, meningitis, AIDS, Malaria, Rocky mountain spotted fever	Vascular diseases: subdural hematoma, subarachnoid haemorrhage, stroke, cavernous sinus thrombosis Others: brain tumors, hydrocephalus, head trauma, Multiple sclerosis, Guillain–Barré syndrome, Delirium tremens, Acute intermittent porphyria	Antidepressant SSRIs, Tricyclic, MAOI, Venlafaxine Anticonvulsant Antipsychotics Anticancer Drugs Vinca alkaloids, Platinum compounds, Ifosfamide, Melphalan, Cyclophosphamide, Methotrexate, Pentostatin, Targeted therapies, Immune checkpoint inhibitors Antidiabetic Drugs Chlorpropamide, Tolbutamide Others Opiates, MDMA, Interferon, Levamisole, NSAIDs, Clofibrate, Nicotine, Amiodarone, PPI, MABs Vasopressin Analogues Desmopressin, Oxytocin, Terlipressin, Vasopressin	Hereditary Gain of function mutation of the V2R Idiopathic Transient Asthma Cystic fibrosis Respiratory failure associated with positive-pressure breathing General anaesthesia Nausea Pain Stress

Tabel 2.1. Etiologi SIADH (7)

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. 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. (6)

Obat-obatan yang dapat menimbulkan SIADH tidak sedikit. Antidepresan golongan *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI) adalah salah satunya. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa hiponatremia berkaitan dengan pemberian SSRI, dengan kejadian antara 0,5–32%. Faktor bahaya terjadi hiponatremia adalah: usia lanjut, perempuan, pengguna diuretik, berat badan rendah, dan kepekatan natrium di batas bawah. Obat lain yang dapat menimbulkan SIADH, adalah: desmopresin, klorpromazin, quinolon, serta

kemoterapi seperti: siklofosamid, vinkristin, cisplatin. Mekanisme terjadinya SIADH diduga karena rangsangan sekresi ADH secara berlebihan, atau memperkuat pengaruh ADH di ginjal. (6)

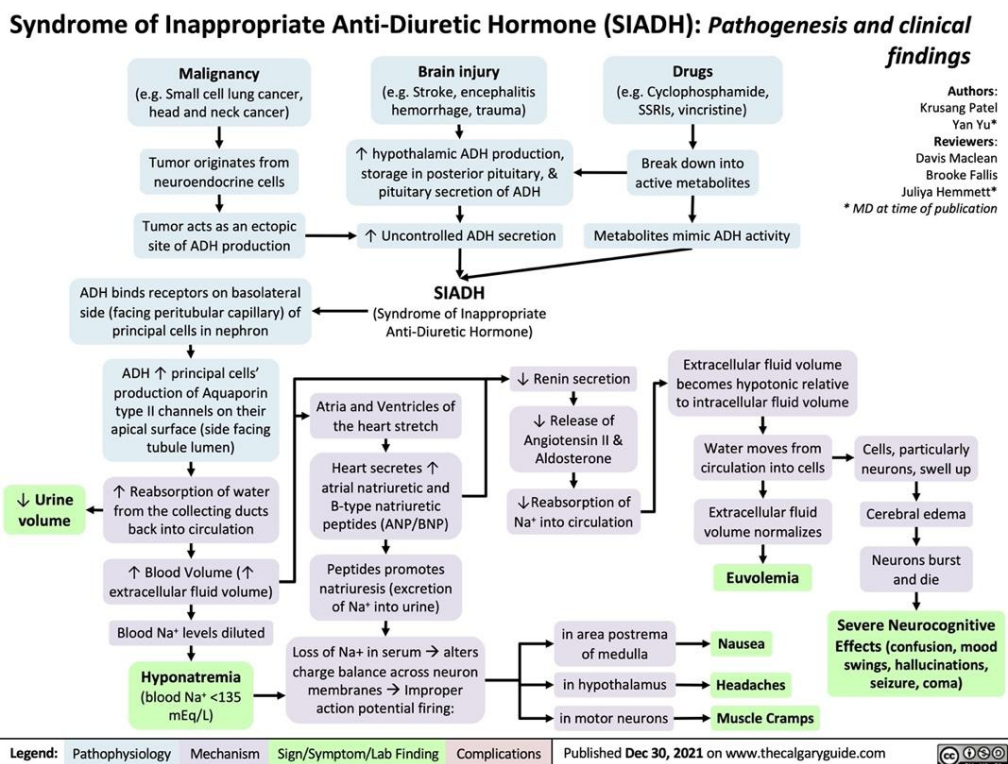
Jejas di jaras baroreseptor juga dapat menimbulkan SIADH, karena baroreseptor arkus aorta terletak di daerah dada. Perubahan tekanan yang ditemukan akan diteruskan melalui saraf sensorik (nervus IX dan X) dan berakhir di otak. Persarafan tersebut juga menyampaikan isyarat yang bersifat hambatan. Apabila 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. (6)

ADH, juga dikenal sebagai arginine vasopressin, dibentuk di hipotalamus dan disimpan di hipofisis posterior melalui tangkai hipofisis. Fungsi utama ADH adalah osmoregulasi. Namun,

penurunan volume darah efektif yang parah menggeser fungsi ADH ke pengaturan volume, bahkan dengan mengorbankan osmolalitas atau tonisitas plasma yang efektif. “osmolalitas plasma” harus dibedakan dari “osmolalitas plasma efektif” atau “tonisitas plasma”, karena yang terakhir ditentukan oleh osmolalitas efektif dalam cairan ekstraseluler (ECF) seperti natrium (yang tidak dapat ditembus secara bebas melintasi membran sel), yang utama komponen ECF. Glukosa dan urea juga meningkatkan osmolalitas plasma, tetapi ini adalah osmol yang tidak efektif karena dapat ditembus secara bebas melintasi membran sel dan tidak berperan dalam mempertahankan tonisitas plasma. (3)

Osmoregulasi

Fungsi ADH yang paling penting dan utama adalah mempertahankan tonisitas plasma, terutama melalui perubahan keseimbangan air. Osmoreseptor mendeteksi perubahan osmolalitas plasma efektif di hipotalamus. Penurunan tonisitas mencegah pelepasan ADH dan mencegah retensi air. Peningkatan tonisitas menyebabkan pelepasan ADH, yang bekerja pada reseptor V2 pada permukaan



Gambar 2.1. Patofisiologi SIADH (8)

luminal sel tubulus pengumpul kortikal dan medula. Di bawah pengaruh ADH, saluran air aquaporin-2 yang unik dibentuk oleh fusi vesikel sitoplasma yang telah terbentuk sebelumnya dalam sel tubular, dan air diserap ke bawah gradien konsentrasi. Setelah air diserap, saluran ini dihilangkan dengan endositosis dan dikembalikan ke sitoplasma. Osmoreseptor sangat sensitif, menanggapi perubahan tonisitas plasma sesedikit 1%. Ambang osmotik untuk pelepasan ADH pada manusia adalah sekitar 280 hingga 290 mOsmol/kg. Ada sedikit ADH yang bersirkulasi di bawah level ini, dan urin harus diencerkan secara maksimal dengan osmolalitas di bawah 100 mOsmol/kg. Di atas ambang osmotik, terjadi peningkatan sekresi ADH yang relatif linier. Sistem ini sangat efisien sehingga osmolalitas plasma biasanya tidak bervariasi lebih dari 1% hingga 2%, meskipun ada fluktuasi asupan air yang besar. (3)

Pada pasien dengan SIADH, kadar ADH tinggi bahkan dengan adanya penurunan osmolalitas plasma dan/atau hiponatremia. Kelebihan penyerapan air membuat volume darah tetap tinggi atau normal. (3)

Regulasi Volume

Penurunan tekanan darah yang akut seperti yang dirasakan oleh “reseptor volume” daripada “osmoreseptor” menyebabkan pelepasan ADH (bersama dengan hormon lain seperti rennin dan epinefrin), yang menghasilkan penyerapan air bebas dari ginjal. Hal ini berpotensi menyebabkan hiponatremia dan penurunan osmolalitas CES yang efektif. Jadi, fokus utama dalam penurunan volume darah yang cepat dan/atau substansial adalah “pengaturan volume”, bahkan dengan mengorbankan osmolalitas. Efek

ini lebih menonjol pada pasien dengan penyakit hati atau penyakit jantung, dan hiponatremia pada pasien tersebut merupakan prediktor langsung dari prognosis yang lebih buruk. (3)

Presentasi klinis SIADH terkait dengan tingkat keparahan hiponatremia dan kecepatan onset, yang menentukan bentuk hiponatremia akut dan kronis. Gejala mencerminkan upaya otak untuk mencegah penurunan konsentrasi natrium serum dengan memindahkan jumlah air yang berlebihan dari ekstraseluler ke ruang intraseluler, mengikuti gradien osmotik dan menyebabkan edema serebral. Ketika peningkatan air otak melebihi kapasitas tengkorak untuk menahan ekspansi otak, hal itu menyebabkan herniasi tentorial dan akibatnya kematian akibat henti napas dan/atau cedera otak vaskular. (7)

Hal ini biasanya terjadi ketika hiponatremia berkembang dengan cepat, dan otak memiliki terlalu sedikit waktu untuk menyesuaikan diri dengan lingkungan hipotonik ini. Jika pasien selamat, sistem saraf pusat melakukan proses adaptasinya, yang terdiri dari perpindahan zat terlarut, terutama kalium dan molekul kecil, dari sel otak ke ruang ekstraseluler, mencoba memulihkan volume otak. Proses ini diwujudkan dalam 12-48 jam, jadi inilah mengapa ambang batas 48 jam digunakan untuk membedakan hiponatremia akut (<48 jam) dari kronis (>48 jam). (7)

Gejala neurologis dapat ditemukan pada pasien dengan hiponatremia kronis: dengan nilai natrium antara 135 mEq/l dan 125 mEq/l (ringan hiponatremia) pasien dapat asimtomatik atau dapat mengeluh mual, muntah, pusing. Selanjutnya, ketidakstabilan perhatian dan

Mild to moderate
Headache, lethargy, slowness, poor concentration, depressed mood, lack of attention, impaired memory, nausea, restlessness, instability of gait and falls, muscle cramps, tremor
Advanced
Confusion, disorientation, somnolence, vomiting, hallucinations, acute psychosis, limb weakness, dysarthria
Grave
Seizures, hemiplegia, severe somnolence, respiratory insufficiency, coma, death

Gambar 2.2. Manifestasi Klinis SIADH (9)

kiprah sangat tinggi pada orang tua. Akhirnya, mereka dapat mengalami osteoporosis dan patah tulang lebih sering dibandingkan dengan pasien normonatremia. (7)

Oleh karena itu, ketika konsentrasi natrium lebih rendah, pasien dapat mengeluhkan kehilangan nafsu makan, sakit kepala, lekas marah, defisit perhatian, kebingungan, dan disorientasi. (7)

Diagnosis dan Diagnosis Banding

Anamnesis

Tergantung pada besarnya dan kecepatan perkembangannya, hiponatremia dapat menimbulkan gejala atau tidak. Akibatnya, sindrom sekresi hormon antidiuretik yang tidak sesuai (SIADH). biasanya terdeteksi dengan pemeriksaan laboratorium. (5)

Secara umum, hiponatremia progresif lambat dikaitkan dengan gejala yang lebih sedikit daripada penurunan serum Na^+ yang cepat ke nilai yang sama. Pasien dengan hiponatremia sedang dan kronis mungkin mengalami penurunan waktu reaksi, perlambatan kognitif, dan ataksia yang mengakibatkan sering jatuh. (5)

Tanda dan gejala hiponatremia akut tidak berkorelasi secara tepat dengan tingkat keparahan atau ketajaman hiponatremia. Beberapa pasien dengan hiponatremia berat mungkin relatif tanpa gejala. Anoreksia, mual, dan malaise adalah gejala awal dan dapat terlihat ketika kadar Na^+ serum kurang dari 125 mEq/L. Penurunan kadar Na^+ serum lebih lanjut dapat menyebabkan sakit kepala, kram otot, lekas marah, mengantuk, bingung, lemah, kejang, dan koma. Ini terjadi karena pergeseran cairan osmotik mengakibatkan edema serebral dan peningkatan tekanan intrakranial. (5)

Pertimbangan penting terkait anamnesis adalah gejala yang mencerminkan penyebab SIADH. Pasien mungkin memiliki gejala yang menunjukkan peningkatan sekresi ADH, seperti nyeri kronis, gejala dari SSP atau tumor paru (misalnya, hemoptisis, sakit kepala kronis), atau cedera kepala, dan penggunaan obat. Penting

untuk menentukan apakah pasien memiliki asupan cairan yang berlebihan karena rasa haus yang tidak pantas atau polidipsia psikogenik atau karena cairan hipotonik diberikan di tempat perawatan kesehatan. Riwayat penyakit juga dapat memberikan informasi penting tentang kronisitas kondisi, yang pada gilirannya dapat mempengaruhi tingkat koreksi hiponatremia. (5)

Pemeriksaan Fisik

Setelah hiponatremia teridentifikasi, pendekatan terhadap pasien bergantung pada status volume yang dinilai secara klinis. Pada SIADH, pasien biasanya euvolemik dan normotensif. Edema perifer dan paru, membran mukosa kering, penurunan turgor kulit, dan hipotensi ortostatik biasanya tidak ada. Edema pada pasien hiponatremia memerlukan pertimbangan keadaan hiponatremia lain, seperti gagal jantung kongestif (CHF), sirosis, atau penyakit ginjal kronis. (5)

Temuan pemeriksaan fisik yang menonjol hanya dapat dilihat pada hiponatremia berat atau onset cepat dan dapat mencakup hal-hal berikut: kebingungan, disorientasi, kelemahan otot secara umum, mioklonus, asteriks, hiporefleksia, ataxia, disartria, respirasi Cheyne-Stokes, refleks patologis, kejang umum, koma.

Pemeriksaan Penunjang

Tidak ada pemeriksaan *gold standard* untuk mendiagnosis SIADH. Pasien biasanya hadir dengan hiponatremia dengan status volume normal. Tes fungsi ginjal dan tes gula darah acak diperlukan untuk memeriksa hiperglikemia dan uremia karena ini adalah penyebab potensial pseudohiponatremia. (3)

Tes untuk SIADH; osmolalitas serum dan natrium serum, konsentrasi natrium urin dan osmolalitas, tes fungsi ginjal: BUN dan kreatinin, Gula darah acak, profil tiroid, kortisol serum, serum K^+ , bikarbonat, klorida, profil lipid puasa, tes fungsi hati.

Hipotiroidisme dan insufisiensi adrenal harus disingkirkan sebelum melabeli pasien dengan SIADH. Diperlukan pemeriksaan

Essential Criteria
Effective serum osmolality <275 mOsm/kg
Urine osmolality >100 mOsm/kg with decreased effective osmolality
Evidence of clinical euvolaemia
Increased urine sodium concentration >30 mmol/l with normal salt and water intake
Normal adrenal, thyroid, pituitary or renal function
No recent use of diuretic drugs
Auxiliary Criteria
Serum uric acid <0.24 mmol/l (<4 mg/dl)
Serum urea <3.6 mmol/l (<21.6 mg/dl)
Failure to correct hyponatraemia after 0.9% saline administration
Fractional sodium excretion >0.5%
Fractional urea excretion >55%
Fractional uric acid excretion >12%
Correction of hyponatraemia through fluid restriction

Tabel 2.2. Kriteria Diagnosis SIADH (7)

lebih lanjut untuk mengetahui penyebab yang mendasari menurut riwayat. Pasien dengan riwayat merokok lama, penurunan berat badan, atau gejala paru harus menjalani rontgen dada dan CT scan untuk mencari SCLC. (3)

Osmolalitas

Osmolalitas menggambarkan jumlah zat terlarut dalam unit volume pelarut, yang memengaruhi tekanan osmotik sehingga terjadi pergerakan cairan tubuh. Ukuran, bentuk, dan berat molekul zat terlarut hampir tidak memengaruhi tekanan osmotik. Tekanan ini ditentukan dengan mengetahui jumlah mOsmol zat terlarut (solute) per-kilogram air atau merupakan jumlah mmol zat terlarut (mg/BM) per-liter air. (10)

Banyak penyakit atau pengobatan yang dapat menimbulkan gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit. Pemeriksaan osmolalitas serum dan urin dapat memberi informasi ketidakseimbangan air dan elektrolit, menilai kemampuan ginjal memekatkan urin, dan menilai abnormalitas ADH. (10)

Osmolalitas hitung

Dalam suatu larutan, elektrolit dapat berdisosiasi menjadi 2 partikel (NaCl) atau 3 partikel (CaCl₂) oleh karena itu distribusi osmotiknya didapat berdasarkan perkalian dengan jumlah ion yang berdisosiasi pada setiap molekul. Tidak semua elektrolit dapat berdisosiasi sempurna sehingga kadang didapatkan tekanan osmotik suatu larutan lebih rendah dari yang seharusnya. (10)

Deviasi ini dapat dikoreksi menggunakan faktor koefisien dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Osmolalitas} = \varnothing nC$$

Ø: koefisien osmotik

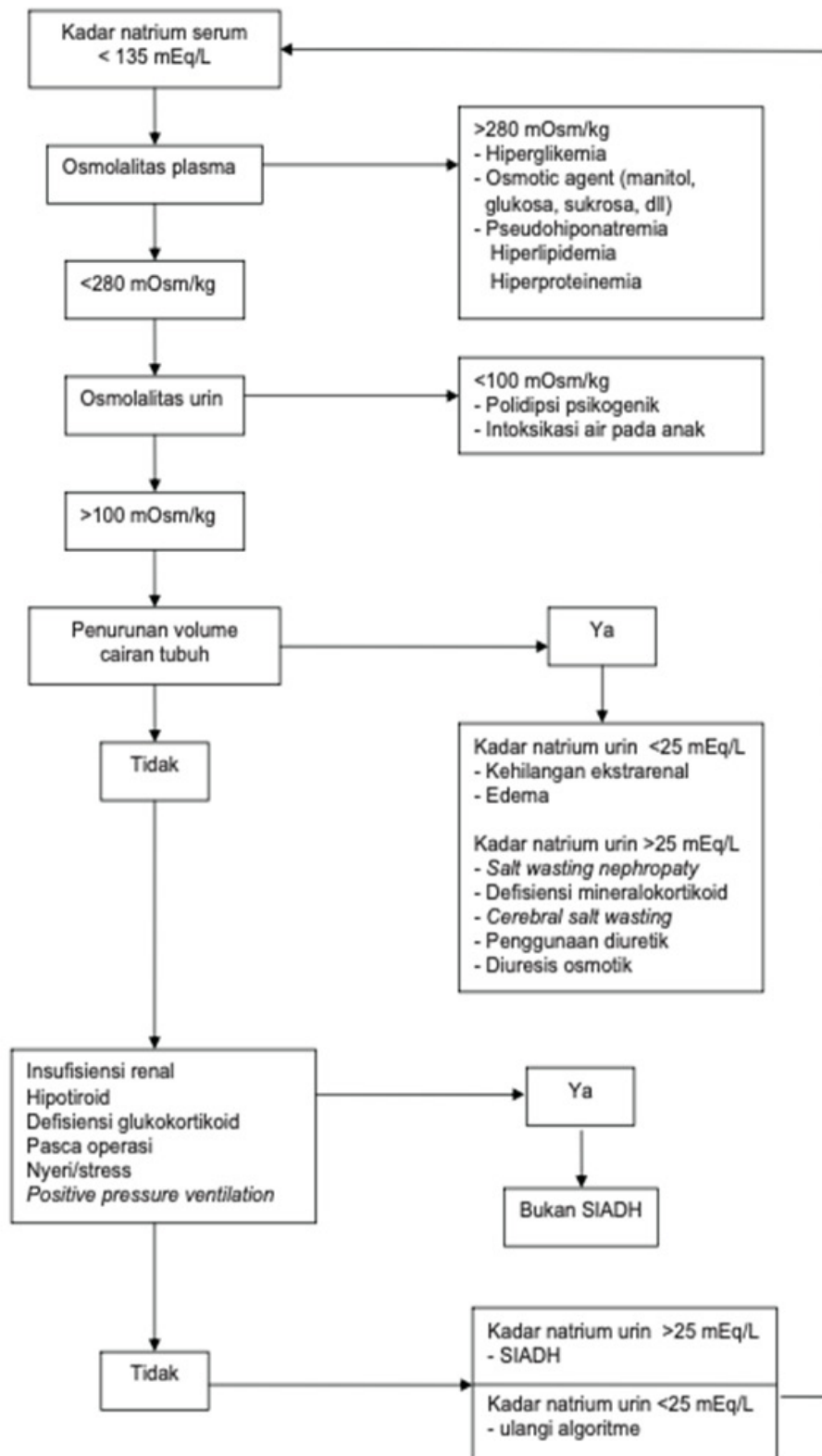
n: jumlah partikel (ion) dari tiap molekul yang berdisosiasi

C: molalitas (mol/KgH₂O)

Koefisien osmotik glukosa dan etanol adalah 1.00 sedangkan untuk NaCl sebesar 0.93 tetapi karena NaCl dapat berdisosiasi menjadi Na⁺ dan Cl⁻ maka koefisien osmotiknya menjadi 1.86 (2 x 0.93). Osmolalitas plasma/serum dapat ditentukan dengan dua cara yaitu dengan mengukur secara langsung menggunakan osmometer, atau secara tidak langsung dengan menggunakan rumus. Keseimbangan osmolalitas melibatkan kadar zat terlarut dalam cairan tubuh, dimana Na⁺, Cl⁻, glukosa dan urea merupakan zat terlarut utama yang aktif secara osmotik dalam cairan ekstraselular, sehingga osmolalitas plasma dapat dihitung dengan menggunakan rumus:

$$\begin{aligned} \text{mOsmol/Kg} &= 1,86 (\text{Na}^+ [\text{mMol/L}]) + \text{glukosa} [\text{mMol/L}] + \text{urea} [\text{mMol/L}] + 9 \\ &\text{atau} \\ \text{mOsm/Kg} &= 1,86 (\text{Na}^+ [\text{mMol}]) + \frac{\text{glukosa} [\text{mg/dL}]}{18} + \frac{\text{urea N} [\text{mg/dL}]}{2,8} + 9 \end{aligned}$$

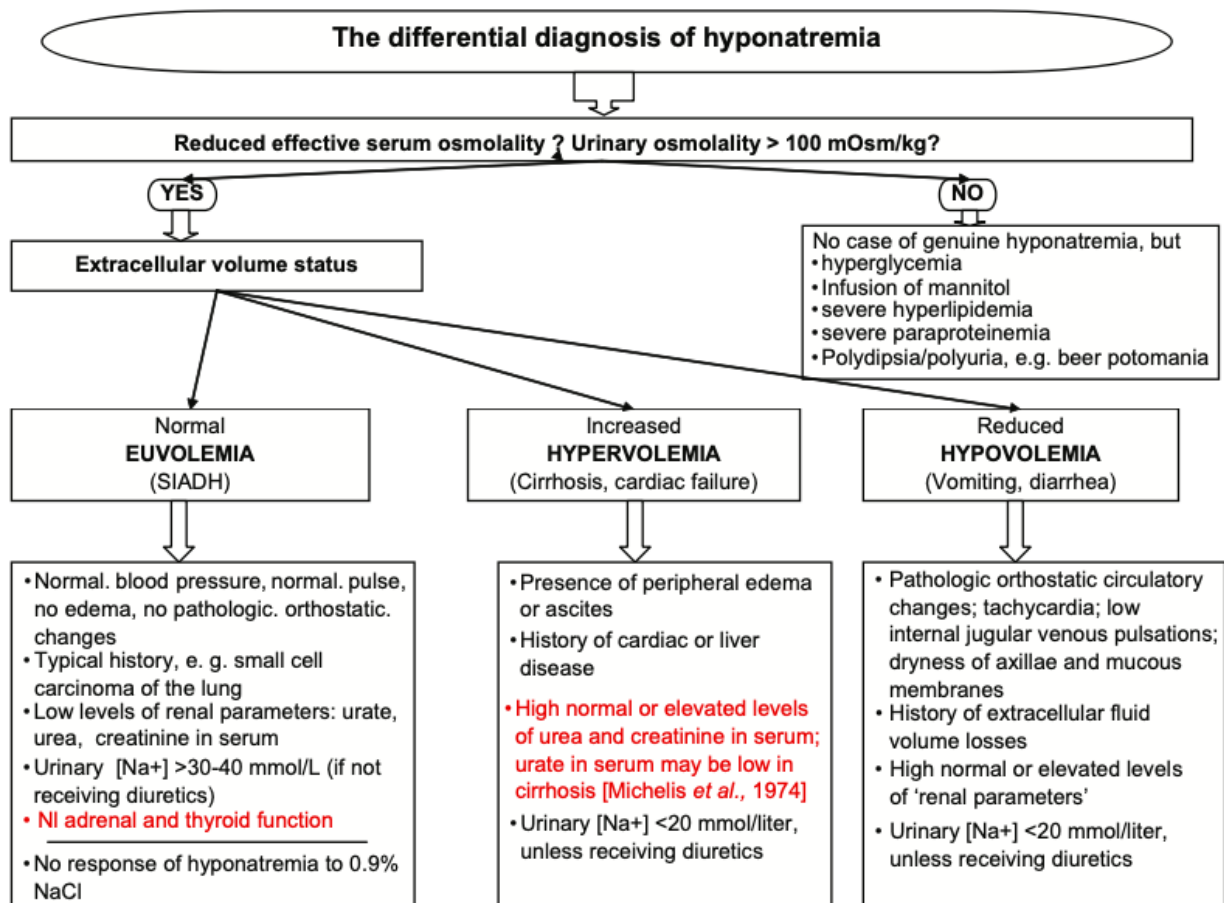
Pemeriksaan osmolalitas plasma dan urin sangat membantu penatalaksanaan pasien dengan gangguan keseimbangan air dan elektrolit, selain menilai kelainan ADH. Osmolalitas urin penting untuk mengetahui kemampuan ginjal memekatkan urin, selain monitor keseimbangan cairan dan elektrolit. Osmolalitas serum diperiksa dengan mengukur



Gambar 2.2. Manifestasi Klinis SIADH (9)

konsentrasi partikel terlarut dalam darah. Bila volume cairan tubuh bertambah atau partikel terlarut berkurang maka osmolalitas akan

menurun. Sebaliknya bila volume cairan tubuh berkurang atau partikel terlarut bertambah maka osmolalitas akan meningkat. (10)



Gambar 2.4. Diagnosis Banding Hiponatremia (9)

Diagnosis Banding

Diagnosis banding SIADH mencakup semua penyebab hiponatremia. Jika osmolalitas serum berkurang dan osmolalitas urin >100mOsm/kg, status volume pasien perlu diperkirakan dan penyebab yang mungkin diidentifikasi sebagai berikut: Euvolemia - SIADH, Hipervolemia - Gagal jantung, sirosis, Hipovolemia - Muntah, diare

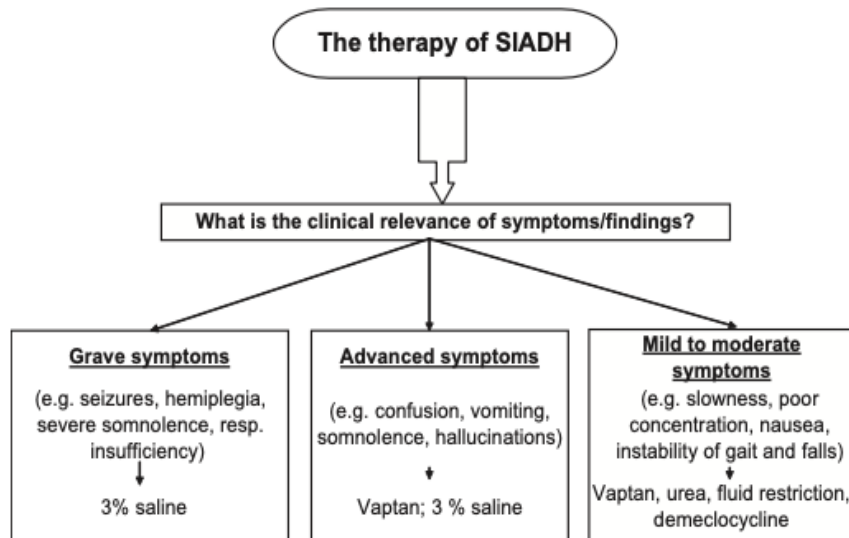
Tatalaksana

Penatalaksanaan SIADH meliputi 3 kategori, pengobatan penyakit yang mendasari, yaitu pengobatan yang ditunjukkan untuk mengatasi penyakit yang menyebabkan SIADH, misalnya berasal dari tumor ektopik, maka terapi yang ditunjukkan adalah untuk mengatasi tumor tersebut, mengurangi retensi cairan yang berlebihan, dan semua hal yang diperlukan saat pasien mengalami penurunan tingkat kesadaran (kejang, koma, dan kematian). (2)

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. (6)

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



Gambar 2.5. Algoritma Terapi SIADH (9)

memperbaiki hiponatremia dalam waktu 3–10 hari (6). Pedoman menyarankan bolus 100–150 mL dalam 10 menit, yang dapat diulang 2 sampai 3 kali sampai natrium serum meningkat 5 mmol untuk menghindari koreksi berlebihan. Tidak lebih dari 10 mmol dalam 24 jam pertama atau 8 mmol jika ada faktor risiko harus dicapai untuk mencegah kerusakan parah pada sistem saraf pusat, seperti mielinolisis pons sentral dan akhirnya koma dan kematian. Rekomendasinya adalah untuk melanjutkan koreksi sampai hilangnya gejala, dengan pemantauan yang cermat terhadap kondisi pasien dan konsentrasi natrium serum untuk menghindari koreksi berlebihan hiponatremia. Jika pasien menunjukkan gejala tetapi hiponatremia terjadi secara kronis, koreksi harus dilakukan lebih bertahap (1,5 hingga 2 mmol/L/jam). (7)

Apabila pembatasan cairan dan pemberian diuretik tidak berhasil, hiponatremia dapat diatasi dengan pemberian obat seperti: demeklosiklin, litium, dan urea. Demeklosiklin adalah derivat tetrasiklin. Walaupun bersifat meracuni ginjal (nefrotoksik), obat ini digunakan sebagai pengobatan SIADH karena menyebabkan diabetes insipidus pada 60% pasien yang menggunakannya. Diabetes insipidus juga dapat diimbas 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 penelitian ditemukan bahwa dengan pemberian urea lewat rongga mulut adalah tepat guna dan aman, baik untuk anak maupun dewasa. (6)

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. (6)

Komplikasi

Komplikasi SIADH akan bergantung pada seberapa rendah kadar natrium darah. Potensi komplikasi meliputi: sakit kepala, masalah memori, depresi, tremor, kram otot (3)

Prognosis

Prognosis SIADH berkorelasi dengan penyebab yang mendasari dan efek hiponatremia berat dan koreksi yang berlebihan. Pemulihan yang cepat dan lengkap cenderung menjadi

aturan dengan SIADH yang diinduksi oleh obat ketika agen penyebab dihentikan. Keberhasilan pengobatan infeksi paru atau SSP juga dapat menyebabkan koreksi SIADH. Namun, pasien yang datang dengan gejala neurologis atau mengalami hiponatremia berat bahkan tanpa gejala dapat mengalami gangguan neurologis permanen. Pasien yang Na⁺ serumnya terkoreksi dengan cepat, terutama yang asimtomatik, juga dapat mengalami gangguan neurologis permanen dari mielinolisis pontin sentral (CPM). (5)

KESIMPULAN

Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) adalah suatu keadaan terjadinya peningkatan pelepasan ADH dari hipofisis posterior tanpa adanya rangsangan normal untuk melepaskan ADH. SIADH dapat terjadi pada saat dirawat di rumah sakit karena infeksi pernapasan dan SSP seperti pneumonia atau meningitis. Selain itu, SIADH juga sering terjadi pada pasien rawat inap pasca operasi karena pemberian cairan hipotonik, obat-obatan, dan respons tubuh terhadap stress. Prevalensi terjadinya SIADH adalah 30% dari seluruh kasus hiponatremia. Manifestasi klinis SIADH terkait dengan tingkat keparahan hiponatremia dan kecepatan onset.

SIADH dapat didiagnosis dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium. Pengobatan hiponatremia bergantung tingkat keparahan gejala yang timbul. Prognosis SIADH berkorelasi dengan penyebab yang mendasari dan efek hiponatremia berat dan koreksi yang berlebihan. Namun, pasien yang datang dengan gejala neurologis atau mengalami hiponatremia berat bahkan tanpa gejala dapat mengalami gangguan neurologis permanen.

DAFTAR PUSTAKA

- Kristianus D, Setijoso RE. Hiponatremia dan Insufisiensi Adrenal pada Prolaktinoma. *Cermin Dunia Kedokt.* 2023;50(2):206–9.
- Firman B, Aditiansih D, Mulyono I. Kejadian Hiponatremia Berat Akibat Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone dan Pneumonia Aspirasi pada Makroadenoma Hipofisis. *Anest dan Crit Care.* 2019;37:1–5.
- Yasir M, Mechanic OJ. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2023. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507777/>
- Herwanto V, Siregar P, Effendy S, Rachman A. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) akibat Kemoterapi pada Pasien Lansia dengan Keganasan. *J Penyakit Dalam Indones.* 2017;1(1):64.
- Thomas CP. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) [Internet]. Medscape. 2021. Tersedia pada: <https://emedicine.medscape.com/article/246650-overview#a7>
- Suryatenggara AN, Astrawinata DAW. Sindrom Hormon Antidiuretik Berlebih. *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2012;18(2):134–40.
- Mentrasti G, Scortichini L, Torniai M, Giampieri R, Morgese F, Rinaldi S, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): Optimal Management. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:663–72.
- Patel K, Yu Y. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH): Pathogenesis And Clinical Findings [Internet]. The Calgary Guide. 2021. Tersedia pada: <https://calgaryguide.ucalgary.ca/syndrome-of-inappropriate-anti-diuretic-hormone-siadh-pathogenesis-and-clinical-findings/>
- Gross P. Clinical Management of SIADH. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012;3(2):61–73.
- Rambert GI. Gangguan Keseimbangan Air dan Natrium serta Pemeriksaan Osmolalitas. *J BIOMEDIK* [Internet]. 15 Desember 2014;6(3):46–54. Tersedia pada: <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/biomedik/article/view/6333>