

# *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) akibat Kemoterapi pada Pasien Lansia dengan Keganasan*

Velma Herwanto,<sup>1</sup> Parlindungan Siregar,<sup>2</sup> Shufrie Effendy,<sup>3</sup> Andhika Rachman<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>2</sup> Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>3</sup> Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

## ABSTRAK

Hiponatremia merupakan suatu kondisi yang sering ditemukan pada pasien-pasien dengan keganasan. Keadaan hiponatremia dapat terjadi bersamaan atau mendahului diagnosis suatu keganasan. Hiponatremia terkait kanker bisa mempengaruhi respon terhadap terapi kanker maupun kesintasan pasien. Kami laporkan sebuah kasus hiponatremia pada pasien lansia dengan keganasan yang disebabkan oleh *syndrome of inappropriate anti diuretic hormone secretion* (SIADH).

**Kata Kunci.** hiponatremia, keganasan, lanjut usia, SIADH

## PENDAHULUAN

Hiponatremia merupakan suatu kondisi yang sering ditemukan pada pasien-pasien dengan keganasan. Keadaan hiponatremia dapat terjadi bersamaan atau mendahului diagnosis suatu keganasan. Empat belas persen hiponatremia pada pasien non-bedah yang dirawat disebabkan karena kondisi terkait tumor.<sup>1</sup> Dari suatu studi didapatkan insiden hiponatremia pada populasi pasien dengan keganasan adalah 3,5-7%. Dari studi yang sama didapatkan penyebab hiponatremia terbanyak pada pasien dengan keganasan adalah ekskresi natrium berlebihan dan *syndrome of inappropriate anti diuretic hormone secretion* (SIADH), masing-masing sepertiga dari keseluruhan kasus.<sup>2</sup> SIADH terjadi pada 1-2% dari seluruh populasi pasien keganasan dan prevalensinya 30% dari seluruh kasus hiponatremia. Kanker yang sering menginduksi terjadinya SIADH salah satunya adalah kanker kepala dan leher.<sup>3</sup>

Selain karena proses keganasannya sendiri, hiponatremia juga dapat terjadi akibat intervensi medis, termasuk kemoterapi.<sup>4</sup> Berbagai obat kemoterapi dapat mencetuskan atau memperparah kondisi hiponatremia dengan mekanisme yang tidak selalu diketahui.<sup>3</sup> Menegakkan diagnosis hiponatremia akibat obat kemoterapi bukanlah sesuatu yang mudah, mengingat banyaknya obat lain yang mungkin diberikan bersamaan

pada seorang pasien keganasan.<sup>5</sup>

Hiponatremia terkait kanker bisa mempengaruhi respon terhadap terapi kanker maupun kesintasan pasien.<sup>3</sup> Dari suatu studi prospektif didapatkan bahwa kelompok pasien dengan hiponatremia oleh berbagai sebab memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi dibanding kelompok normonatremia (28% versus 9%).<sup>1</sup> Oleh karena itu, tatalaksana hiponatremia penting, selain untuk mencegah dan mengatasi sekuele neurologis, juga untuk memperbaiki kualitas hidup dan meningkatkan kesintasan pasien dengan keganasan.<sup>4</sup> Hiponatremia pada kasus yang akan disampaikan berikut ini terjadi pada pasien lanjut usia. Hiponatremia karena berbagai etiologi memang tidak jarang ditemui pada pasien lanjut usia di perawatan dengan frekuensi 25-45%.<sup>6, 7</sup> Fakta ini tidaklah mengherankan mengingat terjadi perubahan keseimbangan cairan dan elektrolit pada lanjut usia.

## KASUS

Laki-laki berusia 68 tahun, sejak 3 bulan yang lalu didiagnosis mengalami karsinoma nasofaring stadium 4 dengan metastasis ke vertebrae thorakalis. Pasien direncanakan mendapat kemoterapi dengan regimen Cisplatin dan 5-Fluorourasil. Selama sakit pasien masih

dapat beraktivitas dengan normal, mandiri dalam melakukan pekerjaan sehari-hari. Pasien tidak memiliki komorbiditas yang bermakna. Dari pemeriksaan fisik tidak ditemukan kelainan berarti selain massa multipel pada colli dan massa pada palatum mole. Pada pemeriksaan laboratorium awal didapatkan anemia mikrositik hipokrom dengan Hb 10,2 g/dL, hiponatremia 128 mEq/L, dan hipoalbuminemia 3,16 g/L. Bila osmolaritas dihitung, maka jenis hiponatremia pada pasien ini adalah hipoosmolar (266 mOsm/L) normovolemik.

Kemoterapi mulai diberikan sesuai dengan protokol Cisplatin dan 5-FU. Cisplatin diberikan dengan dosis 100 mg/m<sup>2</sup> pada hari pertama, sedangkan 5-FU diberikan dengan dosis 1000 mg/m<sup>2</sup> yang terbagi dalam 3 dosis per hari selama 5 hari. Total jumlah cairan intravena yang diberikan adalah 3500 cc per 24 jam. Balans cairan dibuat seimbang selama kemoterapi dengan hidrasi adekuat yang dimulai sehari sebelumnya. Selama kemoterapi berlangsung, suplementasi kalium diberikan intravena dalam larutan NaCl isotonic.

Pada kemoterapi hari ketiga pasien tampak somnolen dan mengalami muntah berulang. Volume urin menjadi lebih banyak, 4500 cc per 24 jam, sehingga balans cairan menjadi negatif. Analisa gas darah sesuai dengan alkalosis metabolik terkompensasi dan dari pemeriksaan elektrolit didapatkan natrium 104 mEq/L, kalium 2,5 mEq/L, kalsium 7 mg/dL. Dari hasil CT scan kepala tanpa kontras tidak didapatkan kelainan. Masalah baru tersebut dikaji sebagai afasia global, diduga akibat hiponatremia berat yang diduga akibat SIADH dan vomitus. Hari tersebut kemoterapi dihentikan, pasien diberikan cairan NaCl 3% intravena, dan dilakukan restriksi asupan cairan 2000 cc dalam 24 jam. Pada pemeriksaan ulang hari tersebut didapatkan data natrium 107 mEq/L, kalium 1,93 mEq/L, klorida 76,4 mEq/L.

Dua hari kemudian kontak mulai membaik, pasien compos mentis, tidak ditemukan defisit neurologis, volume urin menurun menjadi 1000 cc per 24 jam. Hasil laboratorium hari tersebut adalah sebagai berikut, natrium 113 mEq/L, kalium 2,12 mEq/L, klorida 76,4 mEq/L, osmolalitas plasma 237 mOsm/kg, kalsium 6,7 mg/dL. Dari pemeriksaan osmolalitas urin diperoleh hasil 452 mOsm/kg, natrium urin 372 mEq/24 jam (30-220), kalium urin 49 mEq/24 jam (25-100), klorida 372 mEq/24 jam (120-150). Dengan demikian afasia global pada pasien ditetapkan terjadi karena hiponatremia akibat SIADH. Hipokalemia dengan alkalosis metabolik pada pasien terjadi akibat peningkatan ekskresi lewat ginjal serta vomitus. Di akhir perawatan pasien pulang dalam kondisi

baik dengan natrium 131 mEq/L dan kalium 2,84 mEq/L. Pasien dijadwalkan untuk menjalani kemoterapi siklus berikutnya.

## DISKUSI

### Penegakkan Diagnosis Hiponatremia

Hiponatremia pada kasus bahasan kali terjadi pada seorang pasien karsinoma nasofaring stadium 4 yang sedang menjalani kemoterapi siklus pertamanya. Hiponatremia ini tergolong mengancam dan terjadinya akut karena 48 jam sebelumnya konsentrasi natrium pasien masih > 130 mEq/L. (4; 8; 9)

Hiponatremia akut derajat sedang atau berat (penurunan natrium serum menjadi  $\leq 125$  mEq/L dalam waktu  $\leq 48$  jam) menyebabkan edema serebri.<sup>10</sup> Sebenarnya sel-sel otak punya kemampuan beradaptasi terhadap pembengkakan sel akibat hipoosmolalitas tetapi proses ini membutuhkan waktu 48-72 jam<sup>8</sup>, yang mana belum sempat terjadi pada pasien ini karena onsetnya yang terlalu cepat. Dari gambaran CT scan pasien ini, tidak didapatkan edema serebri. Hal ini mungkin dikarenakan CT scan dilakukan satu hari setelah onset hiponatremia berat dan saat CT scan dikerjakan telah ada perbaikan konsentrasi natrium.

### Diagnosis Hiponatremia Terkait Keganasan

Yang dimaksud dengan hiponatremia terkait keganasan di sini adalah hiponatremia yang secara langsung disebabkan oleh tumor sendiri atau akibat intervensi medis pada tumor, termasuk kemoterapi.<sup>4</sup> Hiponatremia terkait keganasan adalah diagnosis per eksklusionam dan setiap kasus yang ditemukan haruslah dievaluasi secara individual.<sup>5; 11</sup> Diagnosis etiologi hiponatremia yang masih mungkin pada kasus ini adalah akibat gangguan gastrointestinal karena pasien sempat mengalami vomitus, diuresis osmotik karena manitol, *salt-losing nephropathies* (yang selanjutnya akan disebut sebagai *renal salt-wasting/ RSW*) dan SIADH. Keempat kemungkinan etiologi tersebut dapat dikategorikan sebagai hiponatremia terkait keganasan. Manitol sebagai diuretik osmotik diberikan bersamaan dengan cisplatin pada kemoterapi hari pertama. Pada pasien tidak didapatkan deplesi volume cairan ekstraseluler, sehingga kemungkinan hiponatremia akibat manitol dan RSW dapat disingkirkan.

Pengukuran osmolalitas plasma merupakan langkah pertama dalam mendiagnosis penyebab hiponatremia untuk menilai apakah hiponatremia pada pasien

merupakan bagian dari keadaan hipoosmolal murni. Pada pasien dengan osmolalitas plasma rendah ( $< 280$  mOsm/kg), diperlukan pemeriksaan osmolalitas urin untuk menilai kemampuan ekskresi air oleh ginjal. Osmolalitas urin  $< 100$  mOsm/kg menandakan supresi sekresi hormon antidiuretik (*antidiuretic hormone/ ADH*) yang adekuat dan berarti mekanisme dilusi urin intak. Hiponatremia tidak akan terjadi bila mekanisme dilusi urin ini intak. Pada pasien ini didapatkan kondisi osmolalitas plasma yang rendah ( $< 280$  mOsm/kg) berdasarkan perhitungan. Langkah selanjutnya adalah melihat nilai osmolalitas urin. Osmolalitas urin pada pasien ini sangat meningkat,  $\geq 100$  mOsm/kg, yang menunjukkan adanya gangguan kemampuan mendilusikan urin. Pada saat osmolalitas urin  $\geq 100$  mOsm/kg, konsentrasi natrium urin yang  $> 40$  mEq/L dengan status cairan ekstraseluler normal sugestif mengarahkan penyebab hiponatremia pada peningkatan ADH.<sup>11</sup> Peningkatan sekresi ADH dapat disebabkan oleh SIADH, defisiensi glukokortikoid, atau hipotiroidisme.<sup>4</sup> Insufisiensi adrenal dapat disingkirkan karena tidak ditemukan hiperkalemia, asidosis metabolik dan depleksi cairan ekstraseluler. Manifestasi klinis hipotiroidisme tidak ditemukan pada pasien ini. Dengan demikian etiologi hiponatremia yang paling mungkin dengan status volume normal pada pasien ini adalah SIADH.

Sebagai catatan, pada pasien dengan status volume cairan ekstraseluler normal atau mendekati normal, SIADH merupakan diagnosis per eksklusionam, setelah semua kemungkinan diagnosis lain telah disingkirkan seperti pada kasus ini.<sup>12</sup>

Kadar vasopresin tidak diperiksa dengan alasan ketidakterersediaan pemeriksaan di laboratorium rumah sakit. Di samping itu, dalam sebagian besar kasus SIADH yang diduga terjadi akibat obat kemoterapi, pemeriksaan kadar ADH bukanlah sesuatu yang rutin dikerjakan. Tidak semua laboratorium dapat mengerjakan pemeriksaan ADH.

### Cisplatin Sebagai Etiologi SIADH

Insiden hiponatremia karena kemoterapi dengan cisplatin dapat mencapai 43% dari suatu laporan kasus kemoterapi pada kanker paru sel kecil.<sup>13</sup> Sayangnya sebagian besar kejadian hiponatremia karena cisplatin hanya dipublikasikan dalam bentuk laporan kasus. Selain dari tumornya sendiri, beberapa obat kemoterapi *platinum-based*, termasuk cisplatin, telah terbukti dapat menstimulasi sekresi ADH yang menginduksi terjadinya hiponatremia.<sup>3; 14; 15</sup> Efek hiponatremia cisplatin terjadi pula melalui RSW karena efek sitotoksiknya terhadap tubulus ginjal, sehingga reabsorpsi natrium terutama di

tubulus proksimal terganggu.<sup>16</sup>

SIADH akibat cisplatin memberikan karakteristik klinis dan evolusi yang berbeda dengan RSW. Onset hiponatremia lebih cepat, 1-2 hari setelah pemberian dan mungkin setelah siklus pertama kemoterapi, berlangsung selama beberapa hari dan reversibel.<sup>5</sup> Onset hiponatremia pada kasus ini berlangsung cepat, sesuai dengan penyebabnya, yakni SIADH.

### Pengaruh Usia Terhadap Hiponatremia

Pasien pada kasus ini adalah seorang lansia. Pada lansia, ada beberapa perubahan dalam pengaturan keseimbangan air dan elektrolit, termasuk natrium. Perubahan-perubahan tersebut meliputi penurunan cairan tubuh total, penurunan kemampuan mengekskresikan kelebihan air, penurunan kemampuan pemekatan urin, penurunan laju filtrasi glomerulus, penurunan kemampuan retensi natrium, penurunan sekresi aldosteron, peningkatan *atrial natriuretic peptide* (ANP) dan peningkatan sekresi ADH.<sup>17</sup> Kedelapan hal tersebut akan menyebabkan retensi air dan meningkatkan ekskresi natrium dalam urin pada pasien usia lanjut yang akhirnya mempermudah terjadinya kondisi hiponatremia pada kasus ini.

Pelepasan ADH memang tidak terganggu dengan proses penuaan namun sekresinya akan meningkat. Sekresi ini meningkat pada osmolalitas plasma berapapun dibandingkan dengan individu berusia lebih muda.<sup>18</sup> Karena aktivitas ADH meningkat pada lansia, batasan osmolalitas urin yang dianggap normal pada lansia pun otomatis meningkat. Suatu studi potong lintang terhadap 28 individu usia  $> 60$  tahun di sebuah panti werdha di Jakarta Selatan menetapkan bahwa batasan osmolalitas urin yang dianggap normal pada lansia adalah 407-755 mOsm/kg.<sup>19</sup> Dengan mengacu pada nilai tersebut, osmolalitas urin awal pada pasien kasus ini sebenarnya terhitung normal (452 mOsm/kg) namun bila dibandingkan dengan osmolalitas urin saat natrium serum pasien telah meningkat (368 mOsm/kg), osmolalitas urin awal jelas mengalami peningkatan akibat cisplatin.

Asupan air yang terlalu banyak merupakan pemicu hiponatremia tersering pada lansia yang memang aktivitas ADH-nya telah meningkat.<sup>20</sup> Pemberian larutan hidrasi untuk mencegah nefrotoksitas cisplatin pada pasien ini justru memperburuk keadaan hiponatremia pada pasien lansia dalam kasus ini.

### Tatalaksana Umum Hiponatremia Akibat SIADH

Sampai saat ini, belum ada suatu konsensus mengenai pedoman terapi hiponatremia terkait

keganasan, sehingga hiponatremia ditatalaksana seperti hiponatremia pada umumnya. Jenis cairan yang diberikan dan kecepatan koreksinya tergantung dari penyebab dan durasi hiponatremia, presentasi klinis, status volume, fungsi ginjal dan kadar kalium plasma.<sup>4</sup> Yang juga sangat penting untuk dilakukan adalah menghentikan pemberian obat kemoterapi yang diduga sebagai penyebab, dalam hal ini adalah cisplatin. Namun hal ini tidak perlu dilakukan karena cisplatin telah diberikan hanya pada hari pertama.

Hiponatremia pasien ini adalah hiponatremia berat disertai gejala. Pada pasien hiponatremia simtomatik dengan osmolalitas urin yang tinggi dan klinis euvolemia, diperlukan pemberian larutan hipertonik.<sup>21</sup> Selain pemberian cairan hipertonik, pada pasien ini harus dilakukan restriksi pemberian cairan.<sup>4;21</sup>

Berdasarkan formula yang digunakan untuk mengestimasi kenaikan konsentrasi natrium dengan pemberian 1 L infus larutan hipertonik,<sup>21</sup> maka jumlah NaCl 3% yang diperlukan untuk menaikkan natrium serum hingga 130 mEq/L adalah 1614 mL, yang diberikan selama total 22 jam.

Parlindungan dalam disertasinya tentang asupan air yang optimal pada usia lanjut menyimpulkan bahwa asupan air 1000 mL/24 jam, atau 21 mL/kgBB (dengan minimal 1000 mL/24 jam) merupakan asupan yang optimal untuk mencegah hiponatremia yang bermakna secara klinis. Asupan ini disarankan pada lansia yang sehat dengan status normovolemia. Restriksi asupan air ini didasarkan pada pemikiran bahwa makin tingginya kadar ADH plasma akibat cisplatin, pengaruh usia, dan keganasan sendiri, akan mempermudah terjadi hiponatremia bila asupan cairan berlebih.<sup>22</sup> Kemoterapi siklus berikutnya tetap dapat diberikan dengan pemantauan balans cairan, diuresis, dan elektrolit yang lebih ketat karena faktor-faktor risiko penyebab hiponatremia akibat SIADH pada pasien ini tidak dapat disingkirkan.

## SIMPULAN

Dari ilustrasi kasus tersebut, dapat disimpulkan bahwa gejala neurologis pada pasien kasus ini disebabkan oleh hiponatremia berat akibat SIADH. SIADH ini dicetuskan oleh pemberian cisplatin dan diperberat oleh kondisi mendasar sekresi ADH yang memang meningkat pada lansia serta keganasan sendiri yang memproduksi ADH. Faktor-faktor lain yang juga berperan memperberat kondisi hiponatremia pada kasus ini adalah diuresis osmotik akibat manitol, balans cairan yang positif, serta perubahan keseimbangan cairan dan elektrolit akibat proses penuaan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia - a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:246-9.
2. Berghmans T, Peasman M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000;8:192-7.
3. Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007;15:1341-7.
4. Onitilo AA, Kio E, Doi SAR. Tumor-related hyponatremia. *CM & R* 2007;5(4):228-37.
5. Berghmans T. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Support Care Cancer* 1996;4:341-50.
6. Anpalahan M. Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) possibly related to aging. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(6):788-92.
7. Siregar P. Frekuensi kejadian hiponatremia pada pasien usia lanjut yang rawat inap di Rumah Sakit Siloam, Lippo-Karawaci, Tangerang, selama tahun 2006. *Forthcoming* 2006.
8. Gross P, D, Reimann D, Henschkowski J, Damian M. Treatment of severe hyponatremia: conventional and novel aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:S10-14.
9. Darwis D, Moenadjat Y, Nur BM, Madjid AS, Siregar P, Aniwidyarningsih W, et al, eds. Gangguan keseimbangan air-elektrolit dan asam-basa, edisi 2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2008. pp. 83-110.
10. Hoorn EJ, van der Lubbe N, Zietse R. SIADH and hyponatremia: why does it matter? *NDT Plus* 2009;2(Suppl 3):iii5-11.
11. Millionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *JAMA* 2002;166(8):1056-62.
12. Yeates KE, Singer M, Morton AR. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. *CMAJ* 2004;170(3):365-9.
13. Lee YK, Shin DM. Renal salt wasting in patients treated with high-dose cisplatin, etoposide, and mitomycin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Korean J Intern Med* 1992;7:118-21.
14. Yeung SCJ, Chiu AC, Vassilopoulou-Sellin R, Gagel RF. The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy. *Endocrine Reviews* 1998;19(2):144-72.
15. Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 1995;238(2):97-110.
16. Hutchison FN, Perez EA, Gandara DR, Lawrence HJ, Kaysen GA. Renal salt wasting in patients treated with cisplatin. *Ann Intern Med* 1988;108:21-5.
17. Luckey AE, Parsa CJ. Fluid and electrolytes in the aged. *Arch Surg* 2003;138:1055-60.
18. Ishunina TA, Swaab DF. Vasopressin and oxytocin neurons of the human supraoptic and paraventricular nucleus; size changes in relation to age and sex. *JCE & M* 1999;84(12):4637-44.
19. Siregar P, Setiati S. Urine osmolality in the elderly. *Acta Med Indones* 2010;42(1):24-6.
20. Miller M, Morley J, Rubenstein L. Hyponatremia in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc* 1995;43(12):1410-3.
21. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342(21):1581-9.
22. Siregar P. Asupan air optimal pada usia lanjut: pencegahan hiponatremia [Dissertation]. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2008.