



# Hiponatremia dan Insufisiensi Adrenal pada Prolaktinoma

David Kristianus, Rafael Eddy Setijoso

Divisi Gastroenterohepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RS St. Carolus, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Hiponatremia didefinisikan sebagai kadar natrium serum  $<135$  mEq/L. Hiponatremia sering dijumpai, tetapi etiologinya sulit dipastikan. Seorang laki-laki berusia 64 tahun datang dengan keluhan lemas sejak beberapa hari. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan hiponatremia, hipoosmolalitas serum, peningkatan ekskresi natrium urin, serta peningkatan osmolalitas urin; sesuai dengan karakteristik *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone* (SIADH). Pemeriksaan hormonal serum dan MRI kepala menemukan prolaktinoma dan penurunan kortisol serum yang menandakan kondisi insufisiensi adrenal. Terapi infus NaCl dan kapsul NaCl serta *hydrocortisone* berhasil memperbaiki keadaan pasien, baik secara klinis maupun laboratorium.

**Kata kunci:** Hiponatremia, insufisiensi adrenal, prolaktinoma

## ABSTRACT

Hyponatremia is defined as a serum sodium level of  $<135$  mEq/L. Hyponatremia is a common finding but its etiology is often difficult to be determined. A 64-year-old male came with lethargy since a few days before being admitted to the hospital. Laboratory examination revealed hyponatremia, serum hypoosmolality, increased urinary sodium excretion, and increased urine osmolality, are in accordance with the characteristics of *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone* (SIADH). Serum hormonal examination and head MRI revealed a prolactinoma and decreased serum cortisol which indicated an adrenal insufficiency. NaCl infusion and oral NaCl supplementation, and hydrocortisone improved patient's clinical condition and laboratory findings. **David Kristianus, Rafael Eddy Setijoso. Hyponatremia and Adrenal Insufficiency in Prolactinoma**

**Keywords:** Hyponatremia, adrenal insufficiency, prolactinoma



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## PENDAHULUAN

Hiponatremia merupakan keadaan kadar natrium serum  $<135$  mEq/L, merupakan gangguan keseimbangan elektrolit yang sering dijumpai pada pasien di rumah sakit. Diagnosis yang cepat dan tepat penting dilakukan karena hiponatremia berat dapat menyebabkan komplikasi yang mengancam jiwa akibat edema otak dan demielinisasi.<sup>1,2</sup> Hiponatremia dapat ditemukan pada sekitar 30%-40% pasien yang dirawat di rumah sakit, dan pada sekitar 25%-30% pasien di unit perawatan intensif.<sup>1</sup> Hiponatremia berkaitan dengan peningkatan risiko mortalitas, sehingga diagnosis penting untuk tata laksana yang sesuai.<sup>1</sup>

Insufisiensi adrenal sekunder yang disebabkan karena gangguan hipofisis ataupun

hipotalamus merupakan salah satu penyebab utama hiponatremia hipotonik, khususnya hiponatremia euvolemia. Salah satu penyebab lain hiponatremia euvolemia adalah *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone* (SIADH).<sup>1,2</sup> Hiponatremia yang diinduksi adenoma hipofisis dapat disebabkan oleh SIADH atau hipopituitarisme yang berhubungan dengan disfungsi aksis hipofisis-adrenal (insufisiensi adrenal sekunder).<sup>2</sup> Kobayashi, *et al*, melaporkan kemungkinan adanya hubungan sebab akibat antara adenoma hipofisis dan gangguan sintesis hormon ACTH berupa molekul ACTH dengan aktivitas biologis rendah.<sup>2</sup> Hiponatremia akibat insufisiensi adrenal sekunder sulit dibedakan dari SIADH karena keduanya memberikan gambaran laboratorium yang sama berupa penurunan osmolalitas serum dan peningkatan kadar

natrium urin, terlebih lagi apabila tidak ditemukan gambaran klinis hipopituitarisme.<sup>3,4</sup> Oleh karena itu, pemeriksaan biokimia, hormonal, dan radiologis yang berkaitan dengan aksis hipotalamus-pituitari-adrenal menjadi penting untuk evaluasi hiponatremia.<sup>3</sup>

Laporan kasus ini membahas hubungan antara hiponatremia dengan prolaktinoma dan insufisiensi adrenal sekunder beserta diagnosis bandingnya.

## KASUS

Seorang pria berusia 64 tahun datang ke IGD RS dengan keluhan lemas disertai mual sejak beberapa hari. Tidak ada keluhan muntah. Pada tahun 2020 pasien juga pernah mengalami keluhan yang sama, ditemukan hiperprolaktinemia serta kadar kortisol dan

**Alamat Korespondensi** email: david.kristianus97@gmail.com



testosteron serum rendah. Pemeriksaan MRI kepala tahun 2020 menunjukkan adanya tumor hipofisis dengan ukuran  $\pm 0,3 \text{ cm} \times 0,5 \text{ cm}$ ; pasien didiagnosis prolaktinoma.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 130/80 mmHg, denyut nadi 78 x/menit, dan suhu tubuh  $36,5^{\circ}\text{C}$ . Kesadaran kompos mentis. Tidak ditemukan kulit atau lidah kering, hiperpigmentasi kulit, edema pretibial, galaktorea, ataupun penurunan libido. Pemeriksaan neurologis tidak menemukan kelainan dan gangguan lapang pandang.

**Tabel** menunjukkan hasil pemeriksaan laboratorium saat pasien datang ke rumah sakit; menunjukkan adanya hipokalemia, hiponatremia, hiposmolalitas serum, serta hiperekskresi natrium urin. Pemeriksaan kadar hormon serum menunjukkan adanya hiperprolaktinemia dan hipokortisol.

Berdasarkan hasil pemeriksaan tersebut, pasien didiagnosis hiponatremia *et causa* insufisiensi adrenal sekunder, diagnosis banding SIADH dan prolaktinoma. Untuk koreksi hiponatremia, diberikan infus kombinasi NaCl (NaCl 3% 250 mL + NaCl 0,9% 250 mL) dalam 24 jam, kapsul NaCl 3x1 gram dan *tolvaptan* 15 mg setiap 2 hari. Infus KCl 15 mEq dalam 12 jam diberikan untuk koreksi hipokalemia. Pasien juga diberi terapi pengganti hormon berupa *hydrocortisone* 1x10 mg untuk koreksi insufisiensi adrenal.

Setelah 2 hari mendapat terapi, kadar natrium serum pasien meningkat dari 127 mmol/L menjadi 136 mmol/L. Setelah dirawat selama 2 minggu, kadar natrium serum dapat dipertahankan dalam batas normal dengan kadar terakhir 140 mmol/L dan kadar kortisol serum pagi  $1,50 \mu\text{g/dL}$ . Pasien diperbolehkan pulang dan diberi *hydrocortisone* 1x10 mg.

## DISKUSI

Hiponatremia didefinisikan sebagai kadar natrium serum  $<135 \text{ mEq/L}$  dan disebut hiponatremia berat apabila kadar natrium serum turun hingga  $<125 \text{ mEq/L}$ .<sup>1,3</sup> Hiponatremia sering dijumpai dan berhubungan dengan meningkatnya morbiditas dan mortalitas; angka kejadiannya dapat mencapai 22% pada pasien rawat di rumah sakit.<sup>5</sup> Pada kasus ini, pasien datang ke IGD dengan kadar natrium awal  $127 \text{ mEq/L}$ .

Berdasarkan osmolalitas plasma, hiponatremia dikategorikan menjadi hiponatremia hipertonik (osmolalitas serum  $>295 \text{ mOsm/kg}$ ), hiponatremia isotonik (osmolalitas serum  $275\text{--}295 \text{ mOsm/kg}$ ), dan hiponatremia hipotonik (osmolalitas serum  $<275 \text{ mOsm/kg}$ ).<sup>1</sup> Berdasarkan status volume, hiponatremia hipotonik dibagi kembali menjadi hiponatremia hipovolemia, hiponatremia euvolemia, dan hiponatremia hipervolemia.

Pada hiponatremia hipovolemia dapat ditemukan tanda-tanda penurunan turgor kulit, membran mukosa kering, hipotensi ortostatik, takikardi, sedangkan pada hiponatremia hipervolemia dapat ditemukan tanda-tanda edema perifer, edema paru, ataupun efusi pleura. Pemeriksaan kadar natrium urin penting untuk membedakan penyebab oleh faktor renal atau ekstra-renal. Klasifikasi hiponatremia ini penting untuk membedakan berbagai etiologi hiponatremia.<sup>1</sup> Pada kasus ini, osmolalitas serum pasien adalah  $271 \text{ mOsm/kg}$ , sehingga dapat digolongkan dalam hiponatremia hipotonik. Tidak adanya tanda-tanda fisik hipervolemia ataupun hipovolemia menandakan pasien mengalami hiponatremia euvolemia.

Pada hiponatremia euvolemia terjadi peningkatan total jumlah air dalam tubuh disertai kadar natrium normal atau meningkat;

paling sering disebabkan oleh SIADH.<sup>1,6</sup> Penyebab lain dapat karena defisiensi glukokortikoid dan hipotiroid.<sup>6</sup> Euvolemia dapat ditentukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium, seperti kadar asam urat serum rendah, rasio kreatinin terhadap nitrogen urea darah normal, dan konsentrasi natrium urin  $>20 \text{ mEq/L}$ .<sup>6</sup> Barrter dan Schwartz mengajukan kriteria diagnosis SIADH: penurunan osmolalitas serum ( $<275 \text{ mOsm/kg}$ ), peningkatan osmolalitas urin ( $>100 \text{ mOsm/kg}$ ), euvolemia, peningkatan ekskresi natrium dalam urin ( $>20 \text{ mmol/L}$ ), dan tidak ditemukan penyebab lain hiponatremia (pemakaian diuretik, hipotiroidisme, defisiensi kortisol, hiperproteinemia, hiperlipidemia, atau hiperglikemia).<sup>7</sup>

Persamaan temuan laboratorium antara SIADH dan insufisiensi adrenal berupa penurunan osmolalitas serum, peningkatan osmolalitas urin, dan peningkatan ekskresi natrium dalam urin sering menyebabkan kesulitan membedakan SIADH dengan insufisiensi adrenal.<sup>3,4</sup> Oleh karena itu, pemeriksaan penunjang tambahan penting, terutama untuk evaluasi etiologi lain.<sup>3</sup> Pada kasus ini, temuan pemeriksaan klinis dan laboratorium mengarah ke hiponatremia euvolemia, dengan diagnosis banding SIADH dan insufisiensi adrenal. Namun, ditemukannya kadar kortisol serum yang rendah menyebabkan kriteria SIADH tidak terpenuhi, sehingga diagnosis lebih mengarah kepada insufisiensi adrenal.

Hiponatremia akibat insufisiensi adrenal dapat terjadi pada insufisiensi adrenal primer ataupun sekunder.<sup>5</sup> Adanya defisiensi aldosteron pada insufisiensi adrenal primer menyebabkan terjadinya hiponatremia hipovolemia, sedangkan defisiensi glukokortikoid yang lebih dominan pada insufisiensi adrenal sekunder menyebabkan

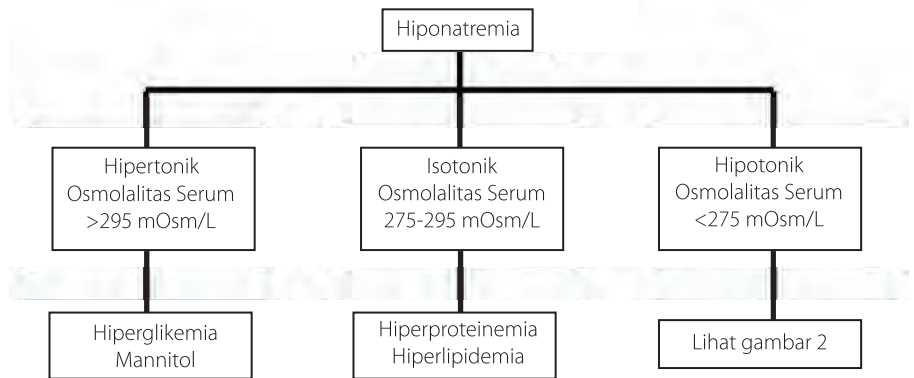
**Tabel.** Data pemeriksaan laboratorium

Hematologi Rutin		Kimia Darah		Urin		Hormon	
Hemoglobin	11,0 g/dL	Protein	6,8 g/dL	Volume	4.100 mL/24 jam	Prolaktin	47,96 ng/mL
Eritrosit	$4,76 \times 10^6/\mu\text{L}$	Osmolalitas	271 mOsm/kg	Osmolalitas	320 mOsm/kg	Kortisol Pagi	$< 0,8 \mu\text{g/dL}$
Leukosit	$7,49 \times 10^3/\mu\text{L}$	Na	127 mmol/L	Na	585 mmol/24 jam		
Trombosit	324.000/ $\mu\text{L}$	K	2,7 mmol/L	K	73 mmol/24 jam		
Hematokrit	34,9%	Cl	88 mmol/L	Cl	599 mmol/24 jam		
		Kreatinin	0,63 mg/dL				



terjadinya hiponatremia euvolemia.<sup>5</sup> Pada kasus ini, kadar ACTH serum untuk membedakan insufisiensi adrenal primer dengan sekunder tidak diperiksa. Namun, keadaan euvolemia menjadi petunjuk untuk insufisiensi adrenal sekunder.

Adenoma hipofisis dapat menimbulkan berbagai keluhan terkait efek massa tumor, seperti nyeri kepala, gangguan penglihatan, dan hipopituitarisme. Hipopituitarisme terjadi akibat efek kompresi tumor terhadap hipofisis anterior, berupa defisiensi hormon pertumbuhan (61%-100%), defisiensi hormon gonadotropin (36%-96%), hipotiroidisme sentral (8%-81%), insufisiensi adrenal sekunder (17%-62%), dan panhipopituitarisme (6%-29%).<sup>8</sup> Kobayashi, *et al*, mengajukan hipotesis hubungan antara prolaktinoma dan insufisiensi adrenal sekunder. Massa prolaktinoma mendorong tangkai hipofisis ke arah atas, sehingga mengganggu pelepasan hormon CRH dan menyebabkan gangguan produksi hormon ACTH berupa molekul ACTH dengan aktivitas biologis rendah. Molekul ACTH ini memiliki berat molekul lebih besar dan tersusun atas prekursor ACTH (seperti *proopiomelanocortin*/POMC dan pro-

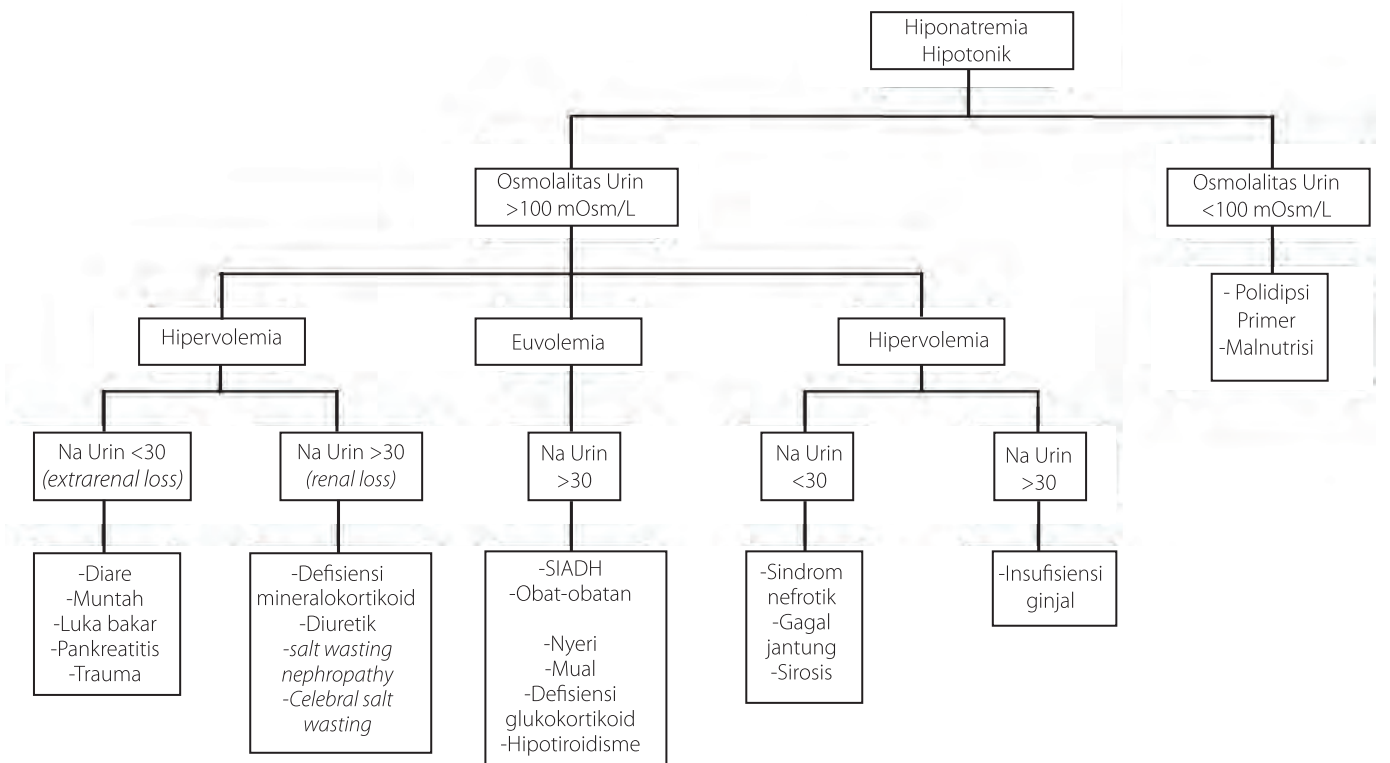


Gambar 1. Pembagian hiponatremia menurut osmolalitas plasma.<sup>1</sup>

ACTH), disebut 'big ACTH'. Molekul 'big ACTH' ini terbentuk karena gangguan pemrosesan POMC menjadi ACTH normal.<sup>2</sup> Pada kasus ini, dapat diduga prolaktinoma menyebabkan terganggunya produksi ACTH, sehingga pasien mengalami insufisiensi adrenal sekunder dan hiponatremia.

Kasus ini diberi terapi pengganti hormon sebagai pengobatan insufisiensi adrenal berupa *hydrocortisone* 10 mg sekali sehari.

Koreksi hiponatremia dilakukan dengan pemberian kapsul NaCl 3x1 gram, infus kombinasi NaCl, dan *tolvaptan* 15 mg setiap 2 hari. Pasien menunjukkan perbaikan gejala dan kadar natrium darah kembali normal (136 mmol/L). Pasien diperbolehkan pulang setelah 2 minggu perawatan dan diberi *hydrocortisone* 1x10 mg. Pada kasus Kobayashi, *et al*, yaitu hiponatremia berat akibat insufisiensi adrenal sekunder pada pasien prolaktinoma besar, terapi rumatan *hydrocortisone* 1x15 mg



Gambar 2. Pembagian hiponatremia hipotonik berdasarkan status volume.<sup>1</sup>



berhasil menjaga pasien dalam keadaan bebas gejala dengan kadar natrium serum normal.<sup>2</sup> Kasus serupa yang dilaporkan oleh Bopeththa, *et al*, yaitu hiponatremia berat pada pasien makroadenoma pituitari dan insufisiensi adrenal sekunder, terapi rumatan *hydrocortisone* 2x15 mg dapat

mempertahankan kadar natrium serum dan kortisol serum dalam batas normal dan keadaan umum stabil.<sup>3</sup>

### SIMPULAN

Hiponatremia merupakan kondisi dengan beragam etiologi. Pembagian hiponatremia

berdasarkan osmolalitas plasma dan status volume pasien dapat membantu klinisi untuk menentukan etiologi. Pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan urin, hormonal, dan radiologi dilakukan sesuai indikasi untuk membantu membedakan berbagai etiologi hiponatremia.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Buffington MA, Abreo K. Hyponatremia: A review. *J Intensive Care Med*. 2016;31(4):223-36.
2. Kobayashi A, Otsuka Y, Yoshizawa T, Tomita M, Asada H, Ikeda J, et al. Severe hyponatremia caused by secondary adrenal insufficiency in a patient with giant pituitary prolactinoma. *CEN Case Rep*. 2013;2(2):184-9.
3. Bopeththa B, Niyaz SMM, Medagedara C. Pituitary macroadenoma presenting as severe hyponatremia: A case report. *J Med Case Rep*. 2019;13(1):40.
4. Thompson MD, Kalmar E, Bowden SA. Severe hyponatraemia with absence of hyperkalaemia in rapidly progressive Addison's disease. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2015209903. doi: 10.1136/bcr-2015-209903.
5. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
6. Braun MM, Barstow CH, Pyzocha NJ. Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia. *Am Fam Physician*. 2015;91(5):299-307.
7. Tee K, Dang J. The suspect - SIADH. *Aust Fam Physician*. 2017;46(9):677-80.
8. AlMalki MH, Ahmad MM, Brema I, AlDahmani KM, Pervez N, Al-Dandan S, et al. Contemporary management of clinically non-functioning pituitary adenomas: A clinical review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2020;13:1179551420932921.