

## **HIPONATREMIA PADA SEORANG PENDERITA DENGAN KECURIGAAN INSUFISIENSI ADRENAL**

Luh Gede Sri Yenny, Wira Gotera

Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RS Sanglah Denpasar

### **ABSTRACT**

#### **HYPONATREMIA IN PATIENT WITH PROBABLE ADRENAL INSUFFICIENCY**

Hyponatremia is defined as a decrease in the serum sodium concentration to a level below 135 mmol per liter. Hyponatremia can be associated with low, normal, or high tonicity. One cause of hyponatremia is adrenal insufficiency. Serum sodium concentration is regulated by stimulation of thirst, secretion of ADH, feedback mechanisms of the renin-angiotensin-aldosterone system, and variations in renal handling of filtered sodium. Increases in serum osmolarity above the normal range (280-300 mOsm/kg) stimulate hypothalamic osmoreceptors, which, in turn, cause an increase in thirst and in circulating levels of ADH. ADH increases free water reabsorption from the urine, yielding urine of low volume and relatively high osmolarity and, as a result, returning serum osmolarity to normal. Aldosterone, synthesized by the adrenal cortex, is regulated primarily by serum potassium but also is released in response to hypovolemia through the renin-angiotensin-aldosterone axis. Aldosterone causes absorption of sodium at the distal renal tubule.

In this report, patient is male, 64 years old, with probable adrenal insufficiency. Patient have very low respond to sodium therapy. The sodium level increased and have good respond after corticosteroid therapy. Patient have low level of cortisol serum (18,60  $\mu$ /dl) in critically ill condition.

The possibility of adrenal insufficiency is of crucial importance in critically ill patients. If the diagnosis is missed, the patient will probably die. In such patients, a blood sample for the measurement of plasma cortisol and corticotropin should be obtained, a short corticotropin test (see below) should be performed, and immediate high-dose cortisol therapy should be considered or instituted. A plasma cortisol value in the normal range does not rule out adrenal insufficiency in an acutely ill patient. On the basis of a recent study of plasma cortisol concentrations in patients with sepsis or trauma, a plasma cortisol value of more than 25  $\mu$ g per deciliter in a patient requiring intensive care probably rules out adrenal insufficiency, but a safe cutoff value is unknown.

Keywords: hyponatremia, adrenal insufficiency

## PENDAHULUAN

Hiponatremia adalah suatu konsentrasi natrium plasma yang kurang dari 135 mmol/L.<sup>1</sup> Hiponatremia dapat berhubungan dengan tonisitas yang rendah, normal atau tinggi.<sup>2</sup> Konsentrasi natrium serum dan osmolaritas serum secara normal dipertahankan oleh mekanisme homeostatik melibatkan stimulasi haus, sekresi antidiuretik hormon (ADH), dan filtrasi natrium oleh ginjal. Secara klinis hiponatremia presentasinya relatif tidak biasa dan tidak spesifik. Hiponatremia dapat dibagi menjadi hipovolemik hiponatremia, euvolemik hiponatremia, hipervolemik hiponatremia, redistributif hiponatremia, dan pseudo hiponatremia.<sup>3</sup>

Hiponatremia merupakan kelainan elektrolit yang paling sering ditemukan dengan insiden 1,5% dari semua kasus pediatrik di rumah sakit.<sup>4</sup> Hiponatremia telah diobservasi pada 42,6% pasien pada rumah sakit yang menangani kasus akut di Singapura dan 30% pasien rawat rumah sakit pada penanganan akut di Rotterdam. Di Britania prevalensi insufisiensi adrenal adalah 110 kasus per 1 juta orang dari semua umur, dimana 90% lebih kasus berhubungan dengan penyakit autoimun.<sup>5</sup> Kejadian hiponatremia hampir sama pada pria dan wanita.<sup>3</sup>

Penyebab hiponatremia dapat bermacam-macam, hipovolemik hiponatremia dapat terjadi akibat kehilangan natrium dan cairan bebas dan diganti oleh cairan hipotonis yang tidak sesuai. Natrium dapat hilang melalui jalur ginjal maupun non ginjal, seperti melalui saluran cerna, keringat yang berlebihan, cairan pada ruang ketiga, dan cerebral salt-wasting syndrome. Salt wasting syndrom dapat terjadi pada pasien yang mengalami

cedera otak traumatik, pendarahan aneurisma subarachnoid, dan pembedahan intrakranial. Euvolemik hiponatremia terjadi karena intake cairan yang berlebihan. Hipervolemik hiponatremia terjadi jika penyimpanan natrium meningkat secara tidak seharusnya. Hiponatremia juga dapat diakibatkan oleh hipotiroidism yang tidak terkoreksi atau defisiensi kortisol (insufisiensi adrenal, hipopituitarism).<sup>3</sup>

Seperti yang telah disebutkan diatas, salah satu penyebab dari hiponatremia adalah insufisiensi adrenal. Dimana insufisiensi adrenal merupakan suatu keadaan defisiensi hormonal.<sup>1</sup> Penyebab dari adrenal insufisiensi dapat dibagi menjadi 3 yaitu primer, sekunder, dan tersier, tergantung dari letak kelainan yang terjadi.<sup>7</sup>

Gejala klinis yang ditampilkan dibedakan atas insufisiensi adrenal kronik dan insufisiensi adrenal akut. Banyak gejala dan tanda dari insufisiensi adrenal primer dan sekunder yang mirip. Kebanyakan gejala defisiensi kortisol berupa lelah, lemah, orthostatik *dizziness*, penurunan berat badan dan penurunan nafsu makan, merupakan gejala nonspesifik yang biasanya muncul secara tersembunyi. Abnormalitas yang terjadi pun bervariasi pada pasien yang mengalami insufisiensi adrenal. Dengan berbagai macam keluhan dan gejala yang muncul, keadaan yang mungkin dapat dipakai sebagai pedoman untuk mengarahkan diagnosis adalah: hiponatremia, hiperkalemia, asidosis, peningkatan konsentrasi kreatinin plasma, hipoglikemia, anemia normositik ringan (akibat defisiensi kortisol dan androgen), limfositosis dan eosinofilia ringan. Hiponatremia dapat muncul baik pada insufisiensi adrenal primer maupun sekunder, dimana patofisiologinya pada kedua penyakit tersebut berbeda. Pada insufisiensi adrenal primer

hiponatremia terutama terjadi karena defisiensi aldosteron dan pembuangan natrium. Pada insufisiensi adrenal sekunder hiponatremia terjadi akibat defisiensi kortisol, peningkatan sekresi vasopresin dan retensi air.<sup>5</sup>

Berikut ini akan dilaporkan sebuah kasus hiponatremia pada seorang pasien dengan kecurigaan insufisiensi adrenal.

## KASUS

Seorang pasien, MI, laki-laki, 65 tahun, Budha, Bali, menikah, datang ke IRD interna RS Sanglah Denpasar dengan keluhan utama mual dan muntah. Mual dan muntah dirasakan sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit. Mual dan muntah dirasakan setiap makan dan minum dengan frekuensi 2 kali perhari dengan volume  $\pm$  1 gelas, isi makanan dan minuman. Mual bertambah jika pasien disuguhi makanan dan berkurang jika penderita tidak makan. Awalnya keluhan dirasakan ringan namun semakin lama dirasakan semakin menberat. Pasien juga mengeluhkan badan terasa lemas sejak 1 hari sebelum MRS, dimana pasien kebanyakan tertidur dan agak sulit diajak berkomunikasi. Pasien juga mengeluhkan luka pada kaki kanan sejak 5 hari sebelum MRS. Luka kurang lebih berukuran 8 x 5 cm dan dirasakan nyeri. Luka awalnya disebabkan karena pasien tergelincir di kamar mandi dengan lecet pada paha bagian belakang. Kemudian pasien mengompres luka tersebut dengan air panas, dan kulitnya menjadi terbakar dan melepuh dan semakin hari menjadi bertambah luas. Pasien juga mengeluh panas badan dari 1 hari sebelum MRS, panas dirasakan sumersumer dan dirasakan tidak terlalu tinggi. Buang air besar (BAB) dalam batas normal, diare tidak

dikeluarkan. Buang air kecil (BAK) juga normal dengan frekuensi 3-4 kali sehari dengan volume kurang lebih satu gelas setiap BAK. Riwayat kencing manis dikatakan sejak 10 tahun yang lalu dan disertai juga dengan riwayat hipertensi sejak kurang lebih satu tahun yang lalu. Riwayat penyakit yang sama dalam keluarga disangkal. Riwayat pribadi dan sosial pasien adalah seorang wiraswasta, riwayat merokok disangkal oleh penderita.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesan umum sakit berat, kesadaran compos mentis dengan GCS E4V5M6, tekanan darah 100/60 mmHg, nadi 76 x/menit, pernafasan 22x/menit, temperatur aksila 36,8 °C, berat badan 45 kg, tinggi badan 165 cm, status gizi kurang dengan BMI 16,52 kg/m<sup>2</sup>. Pada kepala ditemukan anemis pada kedua konjungtiva, namun tidak ditemukan ikterus. Pada leher tidak ditemukan adanya pembesaran kelenjar getah bening, JVP PR + 1 cm H<sub>2</sub>O. THT tidak ditemukan kelainan. Pemeriksaan fisik pada thorax suara jantung petama dan kedua tunggal, reguler, tanpa murmur. Suara dasar paru vesikuler, tidak ditemukan rhonki dan wheezing. Pada pemeriksaan fisik abdomen tidak didapatkan distensi, bising usus dalam batas normal, hati dan limpa tidak teraba. Pada pemeriksaan ekstremitas didapatkan pada regio genu kanan bagian ventral didapatkan adanya luka dengan ukuran 8 x 4 cm, tampak hiperemis, dan tampak adanya pus. Sedangkan pada phalang II pedis sinistra terdapat luka dengan jaringan nekrotik tanpa pus. Tidak didapatkan adanya edema dan akral teraba hangat.

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan: WBC 32,5 k/ul, Neu 30,2%, lym 0,713%, mono 1,34%, eos 0,112%, baso 0,170%, HGB 7,99 g/dl, HCT 22,6 %, MCV 87,6 fl, MCH 31,0 pg, PLT 262

k/ul. Dari analisa gas darah PH 7,48, PCO<sub>2</sub> 25, PO<sub>2</sub> 94, Na 101 mmol/l, K 4,1 mmol/l, Ca 0,70 mmol/l, HCO<sub>3</sub> 18,6, BE - 4,9, SO<sub>2</sub> 98%. Albumin 1,5 g/dl, BUN 63,2 mg/dl, creatinin serum 1,93 mg/dl, glukosa 137 mg/dl, AST 17 IU/L, ALT 37 IU/L. Dari data urinalisis menunjukkan PH 1,010, leukosit 25 (+), protein 25, dari sedimen leukosit 2-3, eritrosit 0-1, epitel gepeng/squamus 2-3, silinder granula +, uric acid +. Pada pemeriksaan EKG didapatkan irama sinus 74 x/menit dengan aksis normal. Foto thorax didapatkan cor: besar dan bentuk normal, pada paru tidak terdapat infiltrat dengan corakan bronkovaskular normal. Sinus pleura kanan dan kiri tajam dan diafragma normal dengan kesan gambaran thorak normal. Pada foto pedis sinistra AP/Oblique didapatkan bahwa alignment normal, dengan densitas tulang porotik pada ujung-ujung tarsal bagian distal, celah sendi normal, tampak adanya soft tissue swelling tanpa adanya gas ganggren. Pada foto genu dektra AP/Lateral tampak alignment normal, densitas tulang normal, celah sendi menyempit dan tampak *soft tissue swelling*, dengan kesan arthritis genu dekstra.

Dari pemeriksaan di bidang penyakit dalam disimpulkan pasien tersebut dengan diagnosis diabetes mellitus dengan gastropati uremicum dan diabetik foot grade II, CKD stadium IV ec/ susp DKD DD/PNC dengan hiponatremia *emergency*, combustio grade I dengan hipoalbumin. Pasien diterapi NaCl 3 % 20 tts/mnt, diet 35 kalori, 0,8 gr protein/kg BB/hari, metocloperamid injeksi 3 x 1 ampul, rapid insulin 1 U dalam Dex 5% 20 tts/mnt, cefotaxim 3 x 1 gr, asam folat 2 x II tab, dan rawat luka setiap 12 jam.

Setelah mendapatkan terapi NaCl 3 % 20 tetes/menit selama 6 jam kadar Na turun menjadi tidak terukur, dengan kadar K 3,15 mmol/L. Kadar

Na yang dapat diukur dengan mesin di laboratorium adalah bervariasi tergantung jenis mesin, dengan kadar terendah yang dapat diukur berkisar antara 60-75 mmol/L.

Pada perawatan hari ke-2 pasien masih mengeluhkan badannya terasa lemas, panas dan merasa mual, namun muntah sudah tidak dikeluarkan oleh penderita. Masih dengan koreksi NaCl 3% kadar Na 96 mmol/l, dan K 4,2 mmol/l. Dan setelah koreksi dilanjutkan 6 jam kemudian kadar Na 99,8 mmol/l, K 3,73 mmol/l, dan kadar glukosa darah 735 mg/dl. dari data diatas pasien didiagnosa dengan DM dengan DF GR II dan sepsis, CKD st IV ec DKD dd/ PNC, combustio gr I, hiponatremia *emergency ec/ susp* adrenal insufisiensi dengan diagnosis banding kehilangan melalui combustio. Pasien kemudian diterapi dengan diet 35 kalori, 0,8 gram protein/kg BB/hari, metilprednisolon 2 x 62,5 mg, drip rapid insulin 2 U/jam dalam Dex 5% 20 tts/mt (*adjusted dose* setiap 6 jam), koreksi NaCl 3 % diteruskan, cefotaxim 3 x 1 gr, ciprofloxacilin 2 x 200 mg drip, asam folat 2 x 2 mg, dan rawat luka setiap 12 jam.

Pada perawatan hari ke 3 kadar Na 116 mmol/l, dan K 3,9 mmol/l. Kadar glukosa 186 mg/dl. Koreksi NaCl 3 % diteruskan. Perawatan hari ke 4 kadar Na 137 mmol/l dan K 4,34 mmol/l, gula darah 360 mg/dl. Terapi diberikan NaCl 0,9 % 20 tts/mnt, actrapid 3 x 6 U dan insulatard 10 U malam, terapi lain diteruskan.

Perawatan hari ke 5 kadar glukosa darah 334 mg/dl. Pemberian metil prednisolon dihentikan, terapi ditambahkan actrapid 3 x 14 U dan insulatard 10 U malam. Kadar Na turun menjadi 132,5 mmol/l, K 4,06 mmol/l.

Perawatan hari ke 6 kadar Na 126 mmol/l, K 5,1 mmol/l, glukosa darah 267 mg/dl. Hari ke 11

perawatan kadar Na 122 mmol/l, dan K 3,5 mmol/l, glukosa darah 105 mg/dl, kadar kortisol serum pagi 18,60 µg/dl (normal 5-25 µg/dl), WBC 14,65 k/ul, netrofil 12,51%, limfosit 0,92%, monosit 1,04%, eosinofil 0,07%, basofil 0,02%, HGB 7,5 g/dl, HCT 22,0%, dan PLT 324 k/ul. Rapid insulin diberikan 3 x 8 U dan insulatard 8 U malam.

## PEMBAHASAN

Insufisiensi adrenal adalah suatu penyakit yang ditandai dengan adanya kerusakan fungsi adrenokortikal dan penurunan produksi mineralokortikoid, glukokortikoid, dan atau androgen adrenal.<sup>7</sup> Poros hipotalamik-pituitari-adrenal memiliki peranan yang penting pada kemampuan tubuh untuk mengatasi stres akibat infeksi, hipotensi dan pembedahan. Hipotalamus merupakan subjek terhadap pengaruh regulator dari bagian lain otak, terutama sistem limbik. Hormon hipotalamik, kortikotropin-releasing hormon dan arginin vasopresin, merupakan stimulan penting dari sekresi kortikotropin pada hipofise anterior. Pada kelenjar ini, kerja dari hormon hipotalamik diperkuat sehingga sejumlah besar molekul kortikotropin disekresikan. Hampir serupa, pada korteks adrenal kerja dari kortikotropin juga diperkuat, konsentrasi kortikotropin plasma dalam keadaan normal 25 pg per mililiter (5,5 pmol per liter) menghasilkan konsentrasi kortisol plasma kira-kira 20 µg per desiliter (550 nmol per liter).<sup>5</sup>

Hanya 5-10% dari kortisol plasma yang bebas, sebagian besar berikatan dengan *cortisol-binding globulin* (CBG). Kortisol memiliki peranan penting dalam metabolisme karbohidrat dan protein dan untuk mengontrol sistem imun, disamping itu

kortisol juga mengontrol sekresi kortikotropin, *corticotropin-releasing hormon*, dan vasopresin dengan melakukan inhibisi *feedback* negatif yang dimediasi oleh reseptor glukokortikoid, sedangkan kortikotropin juga secara langsung dapat menstimulasi sekresi androgen adrenal dan aldosteron.<sup>3</sup>

Penyebab adrenal insufisiensi dapat dibagi menjadi 3 yaitu sebab primer, sekunder, dan tersier. Insufisiensi adrenal primer dapat disebabkan oleh penyakit yang mempengaruhi korteks adrenal seperti penyakit autoimun, tuberculosis, sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis, pendarahan, infeksi jamur, infiltrasi atau metastase neoplasma, hipoplasia atau hiperplasia adrenal kongenital, dan *congenital unresponsiveness to ACTH*. Sedangkan sebab sekunder disebabkan oleh penyakit yang mempengaruhi kelenjar hipofisis anterior dan mempengaruhi sekresi dari ACTH. Hal ini dapat disebabkan oleh penyakit seperti tumor, infeksi, inflamasi, penyakit autoimun, trauma, pembedahan atau radiasi, defisiensi ACTH yang terisolasi, diskontinuitas dari glukokortikoid eksogen atau ACTH, dan akibat dari terapi dari sindrom Cushing. Sedangkan penyebab tersier dapat disebabkan oleh suatu proses yang mempengaruhi hipotalamus dan mempengaruhi sekresi CRH. Penyebab yang paling sering pada adrenal insufisiensi tersier adalah penghentian mendadak glukokortikoid dosis tinggi dan pengobatan sindrom Cushing.<sup>7</sup>

Akhir-akhir ini telah ditemukan penyebab dari insufisiensi adrenal primer yaitu *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS), dimana kelenjar adrenal dirusak oleh berbagai agen infeksius oportunistik pada hampir 5% dari pasien pada stadium lanjut, sehingga disebut sindrom antifosfolipid dimana ditandai oleh trombosis arteri

dan vena multipel, dibarengi dan mungkin disebabkan oleh antibodi antifosfolipid yang bersirkulasi. Semua penyebab insufisiensi adrenal primer melibatkan korteks adrenal secara keseluruhan, sehingga terjadi defisiensi kortisol dan aldosteron (ditambah androgen adrenal), walaupun derajat keparahannya sangat bervariasi.<sup>5</sup>

Banyak kasus insufisiensi adrenal sekunder yang diinduksi oleh terapi glukokortikoid terutama akibat supresi berkepanjangan dari produksi kortikotropin-releasing hormon. Pada keadaan insufisiensi adrenal biasanya poros hormonal yang lain ikut terlibat dan dapat pula disertai gejala neurologik atau optalmologik.<sup>5</sup>

Manifestasi klinis adrenal insufisiensi sangatlah penting untuk dikenali, mengingat keadaan tersebut sangat mempengaruhi pasien, terutama pasien yang berada dalam kondisi kritis, karena jika diagnosis salah, pasien mungkin akan meninggal.<sup>5</sup> Manifestasi klinis tergantung pada luas kerusakan fungsi adrenal dan onsetsnya seringkali terjadi secara gradual dan sering tidak terdeteksi sampai suatu penyakit atau stres yang lain mencetuskan terjadinya suatu krisis adrenal tersebut.<sup>7</sup>

Pada kasus ini penderita menunjukkan adanya hiponatremia, peningkatan kadar kreatinin plasma, dan anemia sedang normokromik normositer. Insufisiensi adrenal dapat dibagi lagi ke dalam subdivisi, yaitu insufisiensi adrenal kronik primer, insufisiensi adrenal kronik sekunder, dan krisis adrenal akut. Insufisiensi adrenal kronik primer dan sekunder sama-sama menyebabkan defisiensi glukokortikoid dan terkadang defisiensi androgen pada wanita. Gejala-gejala umum yang terdapat pada insufisiensi adrenal primer dan sekunder adalah hipotensi, lemah, fatigue, anorexia,

kehilangan berat badan, mual dan muntah. Eosinofilia dan anemia normositik umum terjadi dan terkadang dapat disertai dengan hiperkalsemia. Hipoglikemia dapat terjadi khususnya pada anak dengan adrenal insufisiensi primer dan pada penderita adrenal insufisiensi sekunder dalam konteks panhipopituitarism pada saat tidak terdapat lagi *growth hormon*. Insufisiensi adrenal kronis dapat disebabkan oleh kelainan autoimun (poliglandular failure) yang tersering adalah penyakit tiroid autoimun (Grave atau Hashimoto). Dapat juga terjadi pada hipoparatiroid autoimun dengan kejadian yang lebih jarang, dan penderita akan mengalami hipokalsemia.<sup>6</sup>

Dua hal yang membedakan insufisiensi adrenal primer dan sekunder yaitu: pertama defisiensi mineralokortikoid terdapat pada primer dan tidak pada sekunder (ACTH tidak memegang peranan mayor dalam regulasi aldosteron). Untuk alasan ini hiperkalsemia selalu ada dalam insufisiensi primer dan tidak pada sekunder. Hiponatremia adalah tanda dari keduanya, namun dengan mekanisme yang berbeda, dimana insufisiensi primer berhubungan dengan konsentrasi plasma yang mengakibatkan peningkatan BUN dan kreatinin. Hiponatremia pada penderita adrenal insufisiensi sekunder adalah dilusional karena berkurangnya kemampuan untuk mengekskresikan air dan meningkatkan kadar vasopresin.<sup>6</sup> Pada insufisiensi adrenal primer terutama karena defisiensi aldosteron dan pembuangan natrium, sedangkan pada insufisiensi adrenal sekunder akibat defisiensi kortisol dan peningkatan sekresi vasopresin dan retensi air.<sup>5</sup> Perbedaan kedua yaitu: konsentrasi ACTH dan *proopiomelanocortin (POMC)-derived peptide* pada adrenal insufisiensi primer ada dalam konsentrasi tinggi, sedangkan

pada yang sekunder ada dalam konsentrasi rendah. Hal ini menyebabkan terdapat hiperpigmentasi pada insufisiensi primer sedangkan hal sebaliknya terjadi pada keadaan insufisiensi sekunder berupa berkurangnya pigmentasi, dan terkadang pucat.<sup>6</sup>

Krisis adrenal atau insufisiensi adrenal akut dapat dicetuskan oleh suatu infeksi yang serius.<sup>7</sup> Krisis adrenal akut ditandai dengan adanya hipotensi dan shock, demam, bingung, mual dan muntah. Dan pada setting penderita dengan pendarahan adrenal akut, pasien juga akan mengeluhkan nyeri perut, atau nyeri pinggang.<sup>6</sup> Pada pasien tersebut, sampel darah untuk pengukuran kortisol plasma dan kortikotropin harus diambil, tes kortikotropin singkat harus dilakukan dan terapi segera kortisol dosis tinggi harus dipertimbangkan. Nilai kortisol plasma pada batas normal tidak menyingkirkan diagnosis insufisiensi adrenal pada pasien yang sakit akut. Pada penelitian akhir-akhir ini dari konsentrasi kortisol plasma pada pasien dengan sepsis atau trauma, nilai plasma kortisol lebih dari 25 µg per desiliter (700 nmol per liter) pada pasien yang memerlukan perawatan intensif mungkin menyingkirkan insufisiensi adrenal, namun batasan nilai yang pasti belum diketahui.<sup>5</sup>

Pada kasus terdapat hiponatremia yang memiliki respon yang kurang terhadap koreksi natrium. Hiponatremia yang muncul pada pasien insufisiensi adrenal sekunder dapat mengancam nyawa. Hiponatremia (konsentrasi natrium <120 mmol per liter) dapat mengakibatkan delirium, koma dan kejang. Pasien tersebut memiliki respon yang kurang pada infus salin, namun respon cepat terhadap hidrokortison.<sup>5</sup>

Kebutuhan koreksi natrium dapat dihitung menggunakan rumus penatalaksanaan hiponatremia dan karakteristik infus, yang disusun untuk melihat

perubahan Na serum setelah penderita mendapatkan 1 liter infus menggunakan rumus berikut:

Perubahan Na serum = (Jumlah Na infus - Na serum) : (total cairan tubuh +1). Perkiraan total cairan tubuh (dalam liter) dihitung berdasarkan berat badan, dimana fraksinya adalah 0,6 pada anak-anak, masing-masing 0,6 dan 0,5 pada laki-laki dan wanita yang tidak tua, dan masing-masing 0,5 dan 0,45 pada laki-laki dan wanita tua.<sup>2</sup> Berdasarkan rumus diatas didapatkan bahwa pemberian NaCl 3% sebanyak 1 liter akan menyebabkan konsentrasi Na serum naik sebanyak 17,53 mmol/lit. Dimana perhitungannya yaitu: perubahan Na serum = (513 - 101) : ((0,5 x 45) + 1) = 17,53. Namun pada pasien ini justru setelah koreksi dengan NaCl 3% kadar Na menjadi menurun, dan baru memberikan respon setelah penderita diberikan kortikosteroid.

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan dalam menegakkan diagnosis adrenal insufisiensi salah satunya adalah pemeriksaan hormon basal, tes autoantibodi adrenal, tes stimulasi kortikotropin, tes yang melibatkan hipoglikemia yang diinduksi insulin, metirapon dan *corticotropin-releasing hormon*.<sup>5</sup>

Pengukuran hormon basal dapat dilakukan dengan cara mengukur kortisol plasma antara jam 8-9 pagi. Kisaran nilai normal konsentrasi kortisol plasma di pagi hari <3 µg per desiliter (83 nmol per liter) mengindikasikan adanya insufisiensi adrenal dan tidak diperlukan lagi test yang lain, sedangkan konsentrasi >19 µg per desiliter (525 nmol per liter) menyingkirkan adanya kelainan tersebut.<sup>5</sup>

Tes autoantibodi adrenal merupakan tes standar untuk mendeteksi antibodi terhadap korteks adrenal adalah teknik immunofluoresens indirek pada potongan korteks adrenal manusia dalam

sebuah criostat. Sensitivitas dari tes ini pada pasien dengan adrenalitis autoimun sekitar 70%, dan spesifitasnya sangat tinggi.<sup>5</sup>

Tes stimulasi kortikotropin dilakukan dengan menggunakan 250 µg kosintropin ( $\alpha^{1-24}$ -kortikotropin), merupakan tes yang paling umum dilakukan untuk mendiagnosis insufisiensi adrenal primer. Kortikotropin dapat diberikan secara intravena atau intramuskular sebelum pukul 10 pagi, dan kortisol plasma diukur sebelum 30 atau 60 menit setelah injeksi. Fungsi adrenal diharapkan normal jika konsentrasi kortisol plasma post kortikotropin atau basal setidaknya 18 µg per desiliter (500 nmol per liter) atau minimal 20 µg per desiliter (550 nmol per liter). Kebanyakan dokter menggunakan nilai kortisol plasma yang tertinggi (sebelum atau setelah injeksi kortikotropin) sebagai kriteria normal dan bukan peningkatan absolut pada kortisol plasma setelah injeksi kortikotropin.<sup>5</sup>

Tes yang melibatkan hipoglikemia yang diinduksi insulin, metirapon dan korticotropin-releasing hormon. Ketiga tes tersebut digunakan untuk mengevaluasi pasien yang diduga menderita insufisiensi adrenal sekunder. Hipoglikemia (konsentrasi glukosa plasma <40 mg per desiliter [2.2 mmol per liter]) yang diinduksi oleh injeksi intravena 0.1 - 0.15 U insulin reguler/kgBB menstimulasi seluruh poros hipotalamik-pituitari-adrenal. Tes harus dilakukan pada pagi hari. Glukosa plasma dan kortisol (pada beberapa senter juga termasuk kortikotropin) diukur dahulu pada 15, 30, 45, 60, 75, dan 90 menit setelah injeksi insulin. Tanda aktivasi sistem saraf simpatis (takikardi, berkeringat dan tremor) akan muncul. Pada subjek normal, konsentrasi kortisol plasma meningkat sampai sekitar 20 µg per desiliter atau 18 µg per desiliter. Seperti pada tes kortikotropin singkat dosis

tinggi, penggunaan titik batas yang tinggi (>20 µg per desiliter) lebih dipilih karena meminimalisir underdiagnosis insufisiensi adrenal. Dengan beberapa pengecualian, semua derajat insufisiensi adrenal terdeteksi oleh tes ini. Namun tes ini sangat mahal, kontraindikasi pada pasien dengan penyakit jantung koroner atau kejang dan tidak perlu pada pasien dengan konsentrasi kortisol plasma basal yang rendah. Pengukuran yang sama dari kortikotropin plasma meningkatkan sensitivitas tes ini.

Tes metirapon singkat didasari dengan mengukur konsentrasi plasma dari kortisol prekursor 11-deoxycortisol dan kortisol saat pukul 8 pagi setelah pemberian oral adrenal 11-hydroxylase inhibitor metyrapone (30 mg per kilogram, diberikan bersama makanan ringan) saat tengah malam. Pada subjek normal, konsentrasi plasma 11-deoxycortisol meningkat sampai 7 µg per desiliter (200 nmol per liter). Pada pasien dengan insufisiensi adrenal, peningkatannya lebih rendah dan berhubungan dengan tingkat keparahan defisiensi kortikotropin. Namun, peningkatan yang tidak cukup pada plasma 11-deoxycortisol mengindikasikan insufisiensi adrenal hanya jika konsentrasi kortisol plasma diukur secara simultan kurang dari 8 µg per desiliter (230 nmol per liter). Jika tidak, inhibisi 11-hydroxylase oleh metyrapone tidak akan cukup. Tes metirapon lebih sensitif untuk mendeteksi insufisiensi adrenal sekunder ringan jika kortikotropin plasma dan 11-deoxycortisol dapat diukur.

*Corticotropin-releasing hormon* (1 µg per kilogram atau 100 µg intravena) kurang kuat menstimulasi sekresi kortikotropin dibandingkan hipoglikemia yang diinduksi insulin atau metirapon. Setelah injeksi kortikotropin-releasing hormon,



kortikotropin plasma dan kortisol harus diukur setiap 15 menit selama 60-90 menit, nilai kortikotropin plasma biasanya mencapai puncak saat menit 15 atau 30, dan nilai kortisol biasanya mencapai puncak setelah 30 atau 45 menit pemberian *corticotropin-releasing hormon*. Tes ini kurang terstandarisasi dibandingkan tes insulin dan metirapon, namun hasilnya sangat berkorelasi dengan tes insulin pada pasien dengan defisiensi kortikotropin yang diinduksi glukokortikoid. Aspek khusus dari tes ini yaitu bahwa tes ini dapat membedakan antara defisiensi kortikotropin dengan defisiensi *corticotropin-releasing hormon*.<sup>5</sup>

Stres dari berbagai macam penyebab, termasuk panas, dingin, infeksi, trauma, stres emosional, luka bakar, agen-agen inflamasi, nyeri, hipotensi, latihan, perdarahan, dan gangguan hemostasis lain yang menstimulasi HPA aksis yang meningkatkan sekresi kortisol. Masih menjadi kontroversi level kortisol yang beredar dalam sirkulasi dalam merespon stres. Banyak *teks book* dan pernyataan dalam artikel yang menyatakan kortisol normal yang beredar dalam sirkulasi dalam merespon stres adalah > 18-20 µg/dl. Pilihan 18-20 µg/dl secara promer didasarkan atas respon stimulasi ACTH eksogen dosis tinggi (HD-ACTH), 250 µg dan respon dari insulin-inducad hipoglikemia pada penderita yang tidak sedang mengalami stres atau kondisi yang kritis.<sup>8</sup>

Adanya stres endogen menyebabkan peningkatan produksi insulin untuk menurunkan kadar glukosa darah. Respon kortisol selaras dengan kadar hipoglikemia. Hipoglikemia berat (glukosa < 30 mg/dl), biasanya meningkatkan kadar kortisol > 25 µg/dl, sementara hipoglikemia sedang ( glukosa 40-60 mg/dl) kadar kortisol meningkat > 20 µg/dl.<sup>8</sup>

Pada kasus hanya dilakukan pemeriksaan kadar kortisol basal, dimana didapatkan adanya kadar kortisol serum pagi 18,60, glukosa darah 105 mg/dl, WBC 14,65 k/uL, Netrofil 12,51%, limfosit 0,92%, monosit 1,04%, eosinofil 0,07%, basofil 0,02%, HGB 7,5 mg/dL, HCT 22,0%, dan PLT 3,24 k/uL. Pada kasus kadar kortisol adalah 18,60 µg/dl, yang diambil pada saat pagi (basal). Penderita adalah dalam kondisi mengalami stres endogen berupa infeksi yang dapat terlihat dari hasil WBC yang meningkat di atas normal. Hal ini menunjukkan pada kondisi stres kadar kortisol penderita adalah < 20 µg/dl, yang menandakan adanya kegagalan dari adrenal untuk menghasilkan kortisol dalam merespon stres yang terjadi. Kadar glukosa yang normal disebabkan karena pasien menderita diabetes mellitus, stres endogen tidak dapat menyebabkan peningkatan produksi insulin untuk menurunkan kadar glukosa darah.

Pada kasus pemberian kortikosteroid yaitu metil prednisolon 2 x 62,5 mg iv. Setelah pemberian terjadi respon peningkatan dari koreksi natrium pada hiponatremi. Setelah terapi dihentikan kadar natrium kembali menurun.

Pasien dengan insufisiensi adrenal simtomatis harus diterapi dengan hidrokortison atau kortison pada pagi hari dan sore hari. Dengan dosis awal 25 mg hidrokortison (dibagi menjadi 2 dosis yaitu 15 dan 10 mg) atau 37,5 mg kortison (dibagi menjadi 2 dosis yaitu 25 dan 12,5 mg), namun dosis harian dapat diturunkan menjadi 20 atau 15 mg hidrokortison selama kondisi pasien dan kekuatan fisiknya tidak berkurang. Target yang harus dicapai yaitu dosis paling kecil yang menghilangkan gejala pasien, untuk mencegah peningkatan berat badan dan osteoporosis. Pengukuran kortisol urin dapat membantu menentukan dosis hidrokortison yang

sesuai. Pasien dengan insufisiensi adrenal primer juga harus mendapat fludokortison, dengan dosis harian tunggal 50 - 200 µg, sebagai pengganti aldosteron. Dosis dapat dipandu dengan pengukuran tekanan darah, kalium serum dan aktivitas renin plasma, dimana harus berada pada atas batas normal. Pasien dengan insufisiensi adrenal akut memerlukan terapi segera dengan hidrokortison intravena dosis tinggi (100 mg dosis bolus diikuti infusi dengan 100-200 mg diberikan selama 24 jam).<sup>5</sup>

### RINGKASAN

Telah dilaporkan kasus seorang laki-laki, 65 tahun, Budha, Bali, yang didiagnosa dengan kecurigaan adrenal insufisiensi. Diagnosis ditegakkan berdasarkan adanya gejala klinis yaitu: hipotensi, lemah, fatique, anorexia, kehilangan berat badan, mual dan muntah. Pada pemeriksaan penunjang didapatkan adanya hiponatremia yang rendah, peningkatan kadar kreatinin plasma, dan anemia sedang normokromik normositer. Pada kasus hiponatremia yang terjadi memiliki respon yang kurang terhadap koreksi natrium, dan responnya baru membaik setelah diterapi dengan kortikosteroid. Hiponatremia yang muncul pada pasien insufisiensi adrenal sekunder dapat mengancam nyawa. Hiponatremia dapat mengakibatkan delirium, koma dan kejang. Pada pemberian kortikosteroid yaitu metil prednisolon 2 x 62,5 mg iv, terjadi respon peningkatan dari koreksi natrium pada hiponatremi pada pasien diatas, dan setelah terapi dihentikan kadar natrium kembali menurun. Dalam keadaan normal, keadaan stres dapat meningkatkan kadar kortisol serum > 20

µg/dl. Pada pasien tersebut diatas kadar kortisol serum pagi adalah 18,60 µ/dl. Hal ini menunjukkan pada kondisi stres kadar kortisol pasien adalah dibawah normal yang menandakan adanya kegagalan dari adrenal untuk menghasilkan kortisol dalam merespon stres yang terjadi.

### DAFTAR RUJUKAN

1. Singer GG, renner BM. Fluid and electrolyt disturbances. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, HauserSL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's Principle of Internal Medicine.16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2005.p.252-62.
2. Androque Horacio J, Nicholaos E Madison. Hyponatremia. New Eng J Med 2000; 342:1581-9.
3. Craig S. Hyponatremia. Available at: URL: <http://www.eMedicine.com>. Accessed January, 2, 2008.
4. Vellaichamy M. Hyponatremia. Available at: URL: <http://www.eMedicine.com>. Accessed January, 2, 2008.
5. Oelkers W. Adrenal insufficiency. New Eng J Med 1996;335:1206-1.
6. Shenker Y, Skatrud JB. Adrenal insufficiency in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1520-3.
7. Charmandari E, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. URL: [Endotext.com](http://Endotext.com)-adrenal Physiology And Disease, Adrenal Insufficiency. Accesed January, 2, 2008.
8. Marik PE, Zalunga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. Chest 2002;122;1784-96.