

Emergensi metabolik pada pasien kanker

Amaylia Oehadian

Sub bagian Hematologi Onkologi Medik Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK Unpad/RS Hasan Sadikin

Kegawatdaruratan metabolik yang sering terjadi pada pasien kanker adalah sindroma lisis tumor, hiperkalsemia dan *syndrome of inappropriate anti diuretic hormone* (SIADH). Pada makalah ini akan dibicarakan hiperkalsemia pada keganasan dan SIADH.

HIPERKALSEMI PADA KEGANASAN

Hiperkalsemia merupakan komplikasi yang sering terjadi pada keganasan, ditemukan pada 10-20% penderita kanker. Keganasan merupakan penyebab tersering hiperkalsemia pada penderita yang dirawat. Kanker yang sering menimbulkan hiperkalsemia adalah : kanker payudara, kanker paru, mieloma multipel, limfoma, kanker kepala dan leher (sel skuamous), kanker traktus uroepitelial dan hipernefroma.¹

Mekanisme :

1. Metastase osteolitik

Osteolitik lokal sebagai akibat langsung sel kanker sering terjadi pada kanker solid dengan metastase ke tulang. Kanker yang sering menimbulkan hiperkalsemia melalui mekanisme ini adalah kanker payudara dan kanker paru *non-small cell*.

Pembentukan *parathyroid hormone related peptide* (PTHrP) lokal juga berperan dalam terjadinya osteolitik. Sel kanker payudara pada tulang mempunyai ekspresi PTHrP yang lebih tinggi dibandingkan sel kanker payudara pada jaringan lunak atau pada tumor primernya.

Hiperkalsemia pada mieloma multipel dan beberapa kasus limfoma disebabkan karena pelepasan osteoclast activating factors dari sel kanker. Sel mieloma multiple memproduksi hepatocyte growth factor (HGF) yang akan merangsang sekresi interleukin 11 dari osteoblas yang selanjutnya akan merangsang osteoklastogenesis. Proses ini juga dirangsang oleh adanya sitokin-sitokin lain yang dihasilkan oleh sel mieloma multipel seperti tumor necrosis factor, interleukin 1 dan transforming growth factor beta-1.²

2. Parathyroid hormone related protein (PTHrP)

Penyebab tersering hiperkalsemia pada penderita dengan tumor padat tanpa metastase dan pada beberapa pasien dengan limfoma maligna non-Hodgkin adalah adanya sekresi PTHrP. Keadaan ini disebut hiperkalsemi humoral pada keganasan. PTHrP mempunyai struktur yang homolog dengan hormon paratiroid

pada ujung amino terminal sehingga berikatan dengan reseptor yang sama dengan PTH. Karena hal tersebut, PTHrP mampu bekerja seperti hormon paratiroid yaitu meningkatkan resorpsi tulang, resorpsi kalsium pada tubulus distal dan inhibisi transport fosfat pada tubulus proksimal.²

Interleukin 6 dihasilkan oleh banyak sel kanker dan berhubungan dengan beberapa sindroma paraneoplasma. Interleukin 6 secara langsung merangsang produksi osteoklas dan juga merupakan *downstream effector* kerja hormon paratiroid pada tulang. Interleukin 6 dapat menyebabkan hiperkalsemia ringan dan dapat berkerja aditif terhadap PTHrP.²

3. Kalsitriol

Kalsitriol merupakan penyebab hampir seluruh kasus hiperkalsemia pada penyakit Hodgkin dan kira-kira sepertiga kasus hiperkalsemia pada limfoma non-Hodgkin. Hiperkalsemia yang disebabkan karena kalsitriol biasanya berespon terhadap terapi steroid.²

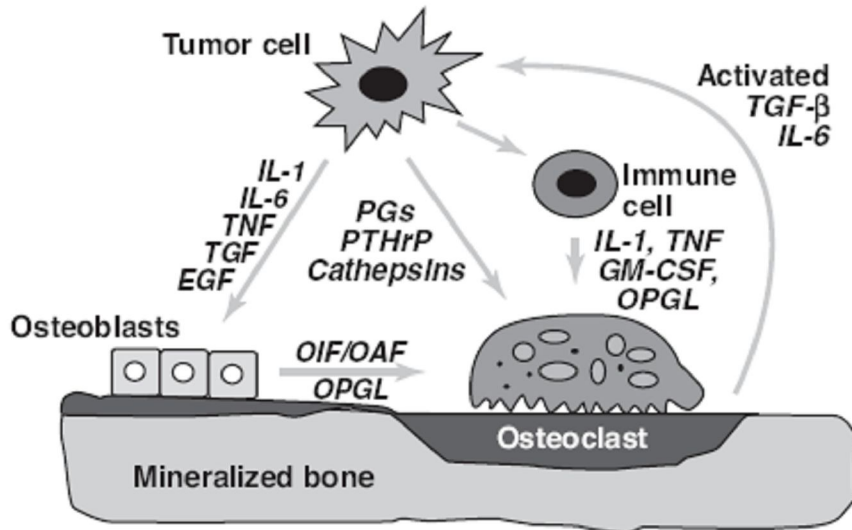
4. *Coexisting primary hyperparathyroidism*

Terdapat peningkatan insiden kanker pada penderita hiperparatiroid primer dan juga terjadinya hiperparatiroid primer pada penderita kanker. Sebaiknya dilakukan pemeriksaan serum hormon paratiroid pada pasien kanker dengan hiperkalsemia. Bila serum hormon paratiroid dan PTHrP meningkat, kemungkinan terdapat *coexisting primary hyperparathyroidism*. Bila serum hormon paratiroid tinggi dan PTHrP rendah, maka kemungkinan terdapat hiperparatiroidism primer.

5. Sekresi hormone paratiroid ektopik

Pada beberapa penderita kanker ovarium, kanker paru, tumor primitif neuroektodermal, metastatik rabdomiosarkoma dan tumor pankreas, ditemukan adanya sekresi ektopik hormon paratiroid sebagai penyebab hiperkalsemia.

Interaksi antara sel kanker dengan osteoklast dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 1. Interaksi molekuler antara osteoklast dan sel tumor.³

Keterangan: TGF : transforming growth factor
 TNF : tumor necrosis factor
 EGF : epidermal growth factor
 PGs : prostaglandin
 OIF : osteoclast inhibitory factor
 OAF : osteoclast activating factor

Tipe hiperkalsemi pada keganasan dapat dilihat pada tabel 1

Tabel 1. Tipe hiperkalsemi pada keganasan.⁴

Tipe	Frekwensi	Metastase tulang	Faktor penyebab	Jenis kanker
Humoral	80%	Tidak ada atau minimal	PTHrP	SCC paru SCC esophagus SCC serviks SCC kepala dan leher Karsinoma renal Kanker payudara Kanker ovarium
Osteolitik lokal	20%	Sering, ekstensif	Sitokin Kemokin PTHrP	Kanker payudara Mieloma multipel Limfoma

Keterangan : SCC : squamous cell carcinoma

Manifestasi klinis hiperkalsemia : ^{1,5}

- *Fatigue*
- anoreksia
- Mual dan muntah, nyeri abdomen
- Konstipasi
- Poliuria
- Polidipsia
- Gejala neurologik : kelemahan otot, letargi, apati, kejang, penurunan kesadaran, koma
- Kardiovaskuler : hipertensi, pemendekan interval QT , aritmia jantung, kalsifikasi katup

Pengelolaan :

1. Meningkatkan ekskresi kalsium

Kalsium yang difiltrasi terutama direabsorpsi di tubulus proksimal dan *ascending limb of the loop of Henle*. Proses ini terutama berjalan secara pasif sebagai akibat dari perbedaan gradien elektrokimia yang timbul karena reabsorpsi natrium dan klorida. Proses resorpsi kalsium secara aktif terutama terjadi di tubulus distal di bawah pengaruh hormon paratiroid dan kemungkinan kalsitriol. Eksresi kalsium dapat ditingkatkan dengan menghambat reabsorpsi natrium di tubulus proksimal dan loop of Henle sehingga akan mengurangi reabsorpsi pasif kalsium. Reabsorpsi kalsium di tubulus proksimal dapat dihambat dengan ekspansi volume menggunakan NaCl intravena. Sebagian penderita dengan hiperkalsemia berada dalam keadaan hipovolemik yang disebabkan karena *hypercalcemia-induced urinary salt wasting* dan adanya mual dan muntah. Larutan garam fisiologis diberikan awal dengan kecepatan 200-300 ml/jam , kemudian disesuaikan untuk mempertahankan produksi urine antara 100-150 ml/jam. Pemberian cairan ini memerlukan pemantauan ketat, karena dapat menimbulkan kelebihan cairan pada penderita dengan insufisiensi renal (sebagai akibat hiperkalsemia) atau gagal jantung. Pada keadaan-keadaan tersebut, dapat dipertimbangkan pemberian *loop diuretic*. *Loop diuretic* juga akan meningkatkan ekskresi kalsium dengan menghambat reabsorpsi kalsium di loop of Henle.⁶

2. Menghambat resorpsi tulang

Bersamaan dengan replasi volume cairan, terapi diberikan untuk menghambat resorpsi tulang. Terdapat 3 kelompok pengobatan untuk menurunkan kadar kalsium dengan menghambat fungsi osteoklas yaitu :

a. Kalsitonin

Kalsitonin menurunkan kalsium serum dengan meningkatkan ekskresi melalui ginjal dan mengurangi reabsorpsi tulang dengan cara menghambat maturasi osteoklas. Salmon kalsitonin (4 IU/kg) diberikan secara intramuskuler atau subkutan setiap 12 jam. Dosis dapat ditingkatkan sampai 6-8 IU/kg setiap 6 jam. Efek samping yang dapat terjadi adalah mual dan reaksi hipersensitif. Kalsitonin bekerja cepat, menurunkan

kalsium serum maksimal 1-2 mg/dl, dimulai dalam 4-6 jam. Efektifitas kalsitonin terbatas pada 48 jam pertama, walaupun diberikan pengulangan dosis. Hal ini diduga karena adanya takhifilaksis sebagai akibat *downregulation* reseptor.⁶

b. Bisphosphonates

Bisphosphonats merupakan *nonhydrolyzable analog inorganic pyrophosphate* yang diabsorbsi pada permukaan *hydroxyapatite* tulang dan menghambat pelepasan kalsium dengan menghambat aktivitas metabolik osteoklast. Bisphosphonat merupakan terapi terpilih karena lebih poten dibandingkan pemberian larutan garam fisiologis dan kalsitonin. Efek maksimal didapatkan dalam 2-4 hari.⁶

- **Zoledronic acid**
Merupakan bisphosphonat terpilih untuk terapi hiperkalsemi pada keganasan. Diberikan dengan dosis 4 mg intravena dalam 100 cc NaCl 0,9% atau dekstrose 5 % selama 15 menit, setiap 3-4 minggu. Zoledronic acid lebih efektif dibandingkan pamidronate dalam terapi hiperkalsemi karena keganasan.^{3,4}
- **Etidronate**
Merupakan bisphosphonat generasi pertama, efek hambatan resorpsi tulang relatif lemah dibandingkan bisphosphonat generasi terbaru. Etidronate diberikan 7,5 mg/kg/hari dalam 250 cc NaCl 0,9% selama 4 jam, minimal 3 hari berturut-turut. Cara pemberian lain adalah 30 mg/kg diberikan selama 24 jam atau 4,3 mg/kg IV /hari selama 7 hari berturut-turut. Dosis etidronat diturunkan sebanyak 50% pada penderita dengan insufisiensi renal.⁶
- **Clodronat**
Clodronat diberikan dengan dosis 1600 mg/hari oral atau 300 mg/hari intravena dalam 500 ml NaCl 0,9% atau dekstrose 5% selama 2 jam, untuk 5 hari. Clodronat dapat juga diberikan dengan dosis 1500 mg sebagai dosis tunggal dalam 500 cc NaCl 0,9% atau dekstrose 5 % selama 4 jam.⁴ Bila terdapat penurunan kreatinin klirens, dilakukan penyesuaian dosis clodronat setelah pemberian dosis pertama. Penyesuaian dosis tersebut dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Penyesuaian dosis clodronat setelah dosis pertama.⁴

Klirens kreatinin (ml/menit)	Penurunan dosis
50-80	25%
12-50	25-50%
<12	50%

- Pamidronate
Pamidronate menurunkan kalsium lebih poten dibandingkan etidronat . Pamidronat diberikan 60-90 mg IV dalam 250-500 cc NaCl 0,9% atau dekstrose 5% selama 2-4 jam. Pemberian dapat diulangi minimal setelah 7 hari, pada umumnya diberikan setiap 3-4 minggu. Respon terapi dapat bertahan selama 2-4 minggu.^{4,6}

Penyesuaian dosis pamidronat pada penderita dengan clearance kreatinin < 60 mL/menit setelah pemberian pertama dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Penyesuaian dosis pamidronate setelah dosis pertama.⁴

Klirens kreatinin	Dosis
50-60 ml/menit	3,5 mg
40-49 ml/menit	3,5 mg
30-39 ml/menit	3 mg

- Ibandronate
Efektivitas sama dengan pamidronate. Diberikan ≥ 2 mg IV
Dosis 4-6 mg IV selama 2 jam akan menurunkan kadar kalsium pada 75-80% pasien dengan hiperkalsemia sedang dan berat (kalsium ≥ 12 mg/dl).³
- Alendronate
Alendronate diberikan dengan dosis 5, 10 atau 15 mg intravena selama 2 jam. Alendronate tidak boleh diberikan bila klirens kreatinin < 35 ml/menit.
- Risedronate
Pemberian risedronate pada hiperkalsemi karena keganasan masih dalam penelitian

Perbandingan efek hipokalsemik bisphosphonat dapat dilihat pada tabel 4

Tabel 4. Efek hipokalsemik bisphosphonat.⁴

Bisphosphonat	Waktu untuk mencapai normokalsemia	Lamanya normokalsemia	% yang mencapai normokalsemia
Pamidronat	4 hari	28 hari	70-100%
Zoledronat	4 hari	32 hari	87%
Clodronat	3 hari	114 hari	80%
Alendronat	4 hari	15 hari	74%

c. Galium nitrat

Galium nitrat menghambat resorpsi tulang oleh osteoklas dengan cara menghambat ATPase dependent proton pump pada membran osteoklas. Galium juga menghambat sekresi PTH. Data penelitian preeliminasi menunjukkan bahwa galium lebih poten dari pada etidronat, pamidronat dan kalsitonin. Galium nitrat diberikan dengan dosis 100-200 mg/m²/hari dengan infus kontinu 24 jam, selama 5 hari. Galium nitrat mempunyai efek nefrotoksik, tidak diberikan bila kreatinin serum > 2,5 mg/dL.^{4,6}

3. Menurunkan absorpsi kalsium di intestinal

- Glukokortikoid : prednison 20-50 mg/hari akan menurunkan kalsium dalam 2-5 hari dengan cara menurunkan produksi kalsitriol dari makrofag yang teraktifasi.⁶
- Fosfat oral 250 mg, 4 kali sehari, dapat ditingkatkan sampai 500 mg, 4 kali sehari. Pemberian fosfat membentuk kompleks kalsium fosfat yang tidak larut.⁶

4. Chelation kalsium ion

EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) atau fosfat intravena untuk chelation kalsium ion mempunyai keuntungan menurunkan kadar kalsium dengan segera. Terapi ini mempunyai toksisitas yang tinggi.⁶

5. Dialisis

Hemodialisis dengan menggunakan cairan dialysis rendah atau bebas kalsium dan dialysis peritoneal efektif menurunkan kalsium. Dialisis merupakan terapi terpilih pada hiperkalsemi berat dengan insufisiensi ginjal atau gagal jantung.⁶

Pendekatan terapi hiperkalsemi karena keganasan :

a. Hiperkalsemi kronik, ringan

Pemberian terapi direkomendasikan pada penderita dengan kalsium antara 11-12 mg/dl bila terdapat hiperkalsuria karena adanya risiko nefrolitiasis dan nefrokalsinosis. Terapi yang direkomendasikan :⁶

- Hidrasi secara oral dan makanan dengan kadar garam tinggi
- Glukokortikoid (pada penderita limfoma)
- Fosfat oral 1-3 gram/hari

b. Hiperkalsemi yang lebih berat, simptomatik

Pada keadaan serum kalsium > 12 mg/dl atau simptomatik, direkomendasikan :

- Volume ekspansi dengan NaCl 200-300 ml/jam, kemudian disesuaikan untuk mempertahankan urine antara 100-150 ml/jam. Pada penderita dengan gagal ginjal atau gagal jantung dapat dipertimbangkan pemberian loop diuretik.⁶
- Kalsitonin 4 IU/kg, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar kalsium beberapa jam setelah pemberian. Bila didapatkan respon hipokalsemi,

maka penderita adalah kalsitonin sensitif dan pemberian kalsitonin dapat diulang setiap 6-12 jam (4-8 IU/kg).⁶

- Zoledronic acid (4 mg selama 15 menit) atau pamidronat 60-90 mg selama 2 jam.⁶

c. Hiperkalsemia berat

Hemodialisis perlu dipertimbangkan di samping terapi hiperkalsemi yang lain pada penderita dengan serum kalsium antara 18-20 mg/dl dan adanya gangguan neurologik.⁶

Syndrome of Inappropriate Antidiuresis Hormone (SIADH)

SIADH pertama kali dilaporkan pada penderita karsinoma bronkhogenik , di mana terdapat hilangnya stimulus fisiologis untuk pelepasan hormon antidiuretik. SIADH merupakan penyebab hiponatremi yang tersering ditemukan .⁷

Keganasan yang dapat menyebabkan SIADH.⁷ :

- Karsinoma
 - Paru : small cell, mesotelioma
 - Orofaring
 - Traktus gastrointestinal : lambung, duodenum, pankreas
 - Traktus genitourinari : ureter, kandung kemih, prostat, endometrium
 - Timoma
 - Limfoma
 - Sarkoma : Sarkoma Ewing
- Limfoma
- Sarkoma

Diagnosis SIADH :

1. Gambaran klinik utama :⁷
 - Penurunan osmolalitas serum efektif (< 275 mOsm/kg air)
 - Osmolalitas urine > 100 mOsm/kg air selama hipotonisitas
 - Euvolemia secara klinis :
Tidak ada tanda depleksi volume cairan ekstraseluler (tidak ada orthostasis, takhikardia, penurunan turgor kulit atau membran mukosa yang kering)
Tidak ada tanda kelebihan volume ekstraseluler : tidak ada edema atau asites
 - Natrium urine > 40 mmol/liter dengan asupan garam normal
 - Fungsi tiroid dan adrenal normal
 - Tidak ada penggunaan diuretik

2. Gambaran klinik tambahan :⁷

- Asam urat plasma < 4 mg/dl
- Urea N < 10 mg/dl
- Ekskresi fraksional natrium > 1%, ekskresi fraksional urea > 55%
- Kegagalan mengkoreksi natrium setelah pemberian infus Na Cl 0,9%
- Hiponatremi terkoreksi dengan restriksi cairan
- Hasil tes water load abnormal : < 80% ekskresi dari 20 ml air per kg berat badan selama 4 jam, atau dilusi urin inadekuat (< 100 ml/kg air)
- Peningkatan plasma arginin vasopresin pada keadaan hipotonisitas dan euvolemi.

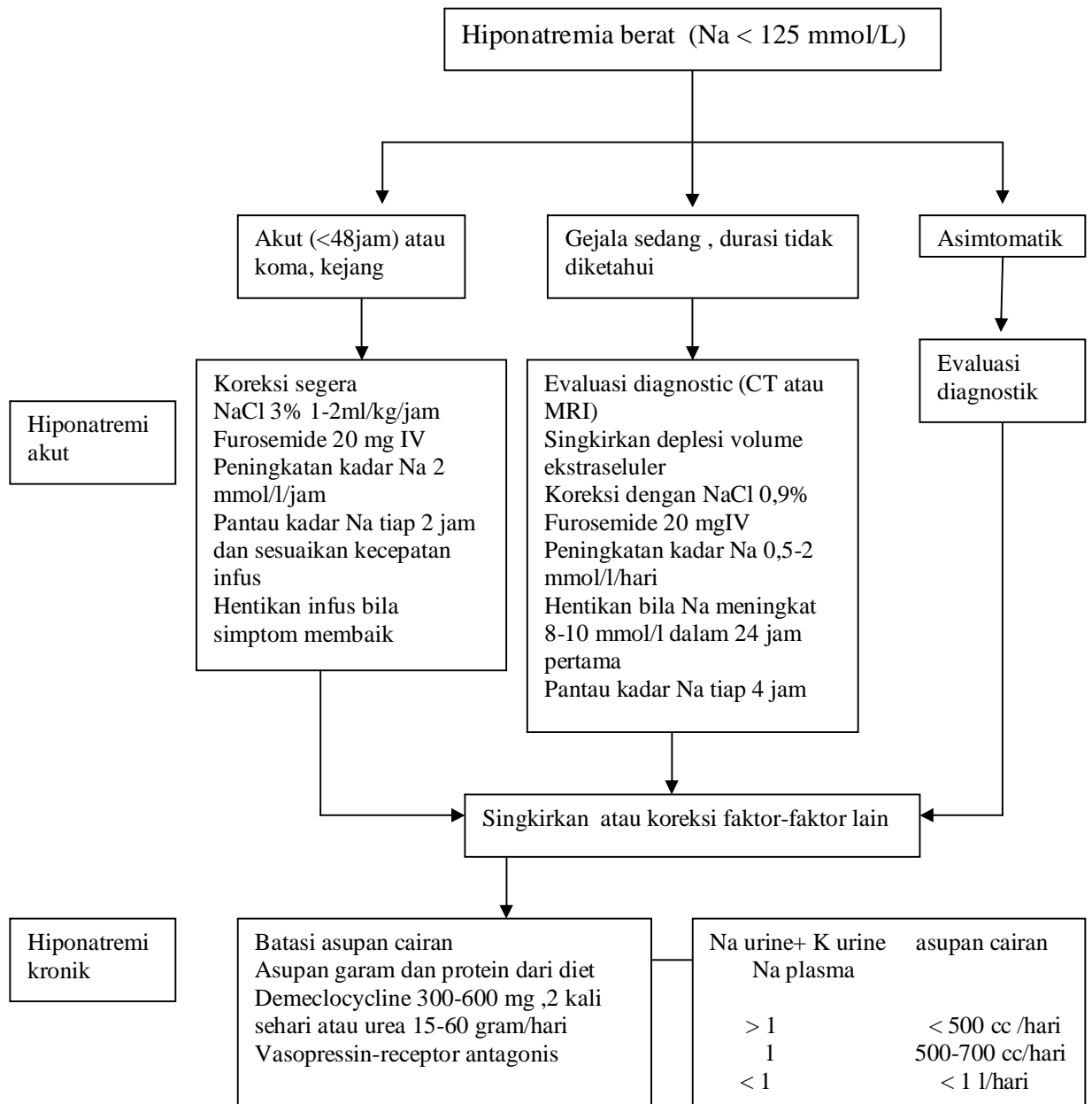
Prinsip koreksi hiponatremi

1. Restriksi cairan

Pada hiponatremi asimtomatik, dilakukan restriksi cairan 500-1000 cc/24 jam.⁷

2. Pemberian Natrium

Hiponatremi berat ($\text{Na} < 125 \text{ mmol/L}$), simptomatik, memerlukan pemberian natrium. Algoritma penatalaksanaan hiponatremi berat dapat dilihat pada skema.



Gambar 2. Algoritme penatalaksanaan hiponatremi karena SIADH.⁷

Koreksi natrium dapat juga dihitung dengan menggunakan rumus.⁴

Perhitungan untuk memperkirakan efek 1 liter NaCl infus pada perubahan serum Na

$$\text{Perubahan Na serum (mmol/L)} = \frac{\text{konsentrasi Na cairan infus} - \text{serum Na}}{\text{Cairan tubuh total} + 1}$$

Konsentrasi Na : NaCl 3% mengandung Na 513 mmol/L
NaCl 0,9% mengandung Na 154 mmol/L

Perkiraan cairan tubuh total (liter, diperhitungkan sebagai persentasi dari berat badan) dapat dilihat pada tabel 5

Tabel 5. Perkiraan jumlah cairan tubuh.⁴

Penderita	Fraksi dari berat badan
Laki-laki muda	0,6
Wanita muda	0,5
Laki-laki tua	0,5
Wanita tua	0,45

Contoh perhitungan koreksi Na.^{4,8}

Kasus :

seorang laki-laki 58 tahun dengan kanker paru datang dengan penurunan kesadaran dan didiagnosis sebagai SIADH. Berat badan 60 kg, euvolemi, Na 108 mmol/L, osmolalitas serum 220 mOsm/kg air, osmolalitas urine 600 mOsm/kg berat badan. Direncanakan restriksi cairan dan pemberian NaCl 3 %. Sebanyak 1 liter NaCl 3% diperkirakan akan meningkatkan Na serum sebesar 10,9 mmol/L , berdasarkan perhitungan :

$$\begin{aligned} \text{Perubahan serum Na (mmol/L)} &= \frac{\text{Konsentrasi Na cairan infus (513)} - \text{Na serum (108)}}{\text{Cairan tubuh total (36)} + 1} \\ &= 10,9 \text{ mmol/L} \end{aligned}$$

(cairan tubuh total = 0,6 x 60 kg = 36 liter)

Pada kasus ini, target koreksi Na adalah untuk meningkatkan Na sebesar 5 mmol/L dalam 12 jam pertama. Satu liter Na Cl 3% akan meningkatkan Na sebesar 10,9 mmol/L. Sehingga jumlah cairan NaCl 3 % yang diperlukan untuk meningkatkan Na sebesar 5 mmol/L adalah : $5/10,9 = 0,46$ liter dalam 12 jam atau 38 cc/jam.

3. Antagonis reseptor vasopresin

Perkembangan terbaru dalam terapi SIADH adalah penggunaan conivaptan, suatu antagonis reseptor vasopresin yang telah disetujui FDA pada tahun 2005 untuk terapi intravena pada keadaan hiponatremi euvolemik. Pada tahun 2007, conivaptan juga disetujui FDA untuk terapi hiponatremi hipervolemik.⁷ Beberapa antagonis reseptor vasopresin dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Antagonis reseptor vasopresin.⁷

Nama obat	Dosis	Pemberian
Conivaptan	20-40 mg /hari	Intravena
Tolvaptan	15-60 mg/hari	Oral
Lixivaptan	100-200 mg	Oral
Satavaptan	12,5 – 50 mg	Oral

4. Demeclocycline.

Digunakan untuk membuat diabetes insipidus nefrogenik, bila terapi lain tidak berhasil mengoreksi hiponatremi. Demeclocycline diberikan 600-1200 mg per oral perhari. Demeclocycline mempunyai efek samping nausea, vomitus, diare, glositis, disfagi, hepatotoksik, nefrotoksik.⁴

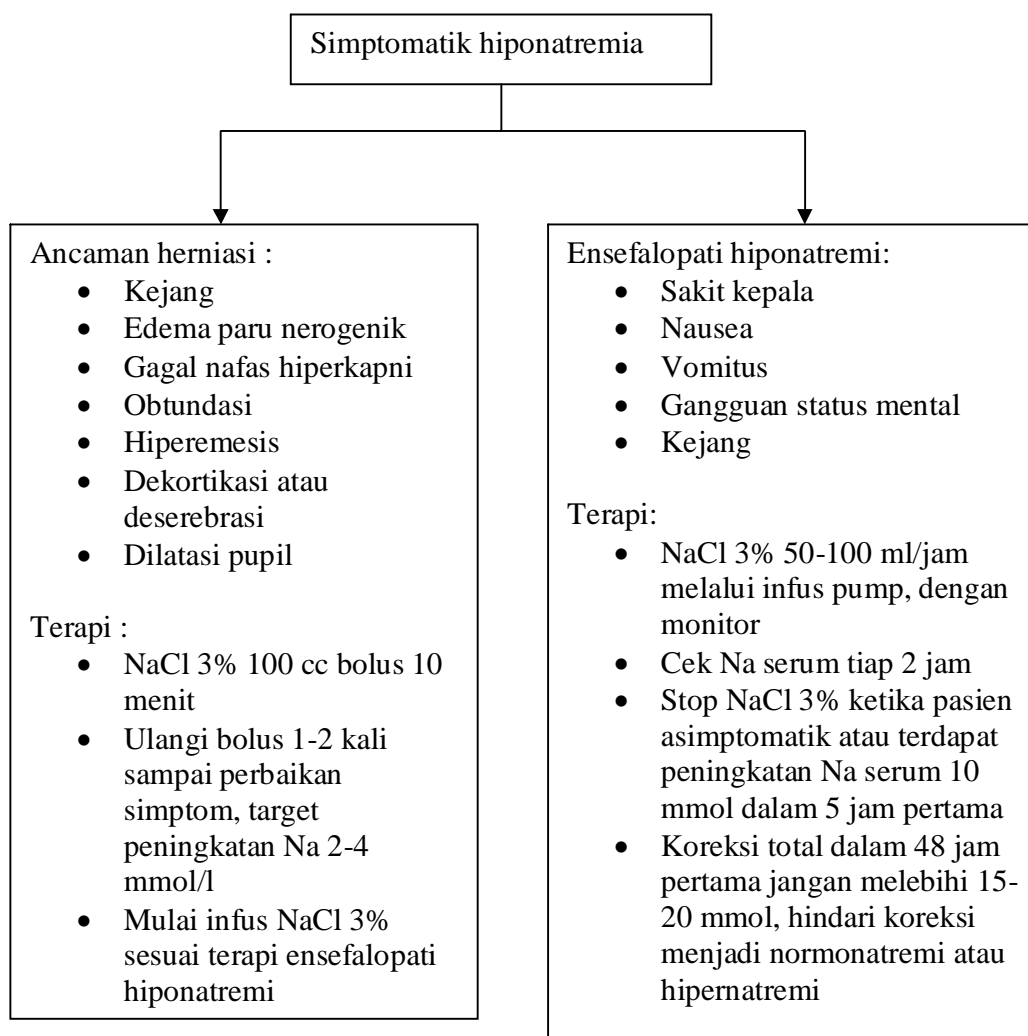
Strategi optimal untuk koreksi hiponatremi

Tidak didapatkan data dari penelitian acak sebagai pedoman strategi optimal untuk tingkat koreksi hiponatremi pada pasien hiponatremi akut dan kronik. Adanya risiko demielinisasi osmotik dan ensefalopati hiponatremi masih merupakan perdebatan. Beberapa prinsip koreksi hiponatremi yang direkomendasikan :^{7,8,9}

- Pada keadaan hiponatremi akut simptomatik, direkomendasikan penggunaan NaCl 3% untuk mengoreksi natrium antara 8-12mmol/L dalam 24 jam pertama
- Pada pasien dengan kejang dan koma, direkomendasikan penggunaan NaCl 3% dengan kecepatan koreksi Na 1-2 mmol/liter/jam, walaupun hiponatremi telah berlangsung lebih dari 14 jam, dengan koreksi maksimal 8-12 mmol/l/hari.
- Pada keadaan simptom yang ringan, koreksi dilakukan lebih lambat, direkomendasikan koreksi sebesar 0,5 mmol/liter/jam, dengan NaCl 0.9%.
- Sebagai pedoman sederhana dalam penggunaan infus NaCl 3% (yang mengandung Na 513 mmol/l) adalah :
 - 1-2 ml/kg/jam untuk meningkatkan natrium sebesar 1-2 mmol/l
 - 2-4 ml/kg/jam dapat digunakan pada waktu yang terbatas untuk pasien dengan koma atau kejang
 - Infus NaCl 3% 50-100 ml/jam selama 4 jam biasanya cukup untuk memperbaiki simptom
 - 0,5 ml/kg/jam digunakan pada penderita dengan simptom ringan
 - Beberapa ahli merekomendasikan penggunaan furosemid 20-40 mg IV untuk meningkatkan ekskresi air dan mencegah ekspansi cairan ekstraseluler

- Kadar natrium darah harus diperiksa setiap 2-3 jam , kemudian kecepatan infus disesuaikan menurut kebutuhan
- Untuk menghindari komplikasi karena koreksi Na yang berlebihan, infus NaCl 3% harus dihentikan bila penderita sudah asimtomatik, koreksi jangan melebihi 20 mmol/l dalam 48 jam pertama dan koreksi ditujukan untuk mencapai kadar hiponatremi ringan, hindari normonatremi dan hipernatremi pada 48 jam pertama.

Moritz merekomendasikan algoritme penanganan hiponatremi simptomatik sebagai berikut



Gambar 3. Algoritme tatalaksana hiponatremi simptomatik.⁹

Kesimpulan :

Kegawatdaruratan metabolik yang sering ditemukan pada penderita kanker adalah hiperkalsemia dan hiponatremi karena SIADH. Prinsip penatalaksanaan hiperkalsemia karena keganasan adalah meningkatkan ekskresi kalsium dengan pemberian cairan NaCl 0,9 %, menghambat resorpsi tulang dengan pemberian bisfosfonat , kalsitonin, menghambat absorpsi kalsium dengan kortikosteroid dan tindakan dialisis.

Penatalaksanaan hiponatremi karena SIADH ditentukan berdasarkan simpton yang ditemukan :

- Pada keadaan hiponatremi akut simptomatik, direkomendasikan penggunaan NaCl 3 % untuk mengkoreksi natrium antara 8-12mmol/L dalam 24 jam pertama
- Pada pasien dengan kejang dan koma, direkomendasikan penggunaan NaCl 3% dengan kecepatan koreksi Na 1-2 mmol/liter/jam
- Pada keadaan simpton yang ringan, koreksi dilakukan lebih lambat, direkomendasikan koreksi sebesar 0,5 mmol/liter/jam, dengan NaCl 0.9%.

Daftar pustaka :

1. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. Seminars in Oncology 2000 ;27:322-34.
2. Agus ZS. Hypercalcemia of malignancy. Available from : URL: <http://www.uptodate.com>
3. Major P. The use of zoledronic acid, a novel, highly potent bisphosphonate, for the treatment of hypercalcemia of malignancy. Oncologist 2002 ;7:481-491.
4. Boyiadzis MM, Fojo T. Oncologic emergencies. In: Boyiadzis MM, Lebowitz PF, Frame JN, Fojo T, eds. Hemato - Oncology Therapy. NewYork : McGraw-Hill; 2007. p. 631-44.
5. Carroll ME, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. American Family Physician 2003;67:1959-66.
6. Agus ZS, Berenson JR. Treatment of hypercalcemia. Available from :URL: <http://www.uptodate.com>
7. Beri T, Ellison DH. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2007;356:2064-72.
8. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia . N Engl J Med 2000; 342:1581-9
9. Moritz ML, Ayus C. Hospitalacquired hyponatremia-why are hypotonic parenteral fluids still being used ?. Nature Clinical Practice Nephology 2007;3:374-82.