

**NILAI DIAGNOSTIK N TERMINAL Pro-BRAIN NATRIURETIC  
PEPTIDE UNTUK MENDIAGNOSIS CEREBRAL SALT WASTING PADA  
ANAK DENGAN PENYAKIT SISTEM SARAF PUSAT DAN POLIURI  
DI RSUP DR.M. DJAMIL PADANG**

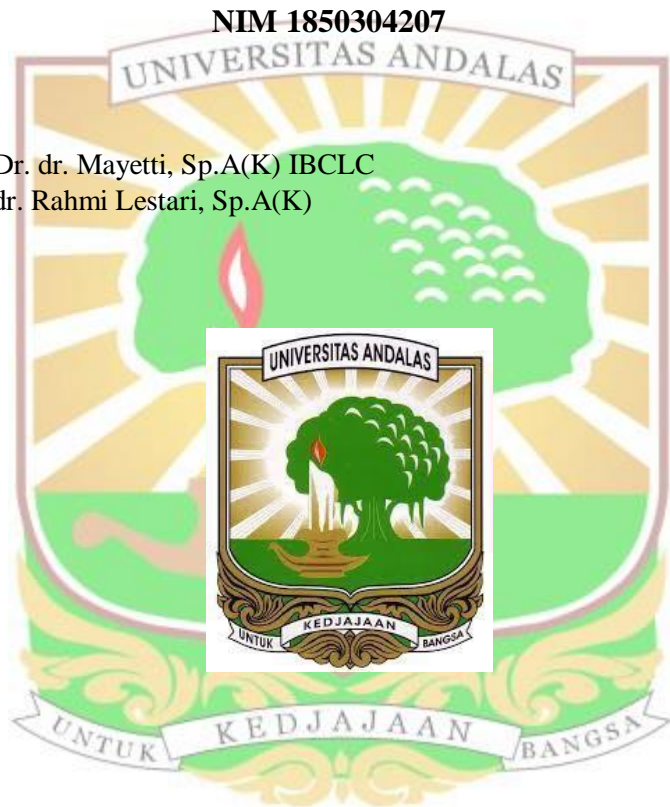
**TESIS**

**RAHMI ASMAN**

**NIM 1850304207**

**Pembimbing I  
Pembimbing II**

**: Dr. dr. Mayetti, Sp.A(K) IBCLC  
: dr. Rahmi Lestari, Sp.A(K)**



**PROGRAM STUDI KESEHATAN ANAK PROGRAM SPESIALIS  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS  
RSUP DR. M. DJAMIL PADANG**

**2023**

**NILAI DIAGNOSTIK N TERMINAL *Pro-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE* UNTUK MENDIAGNOSIS *CEREBRAL SALT WASTING* PADA ANAK DENGAN PENYAKIT SISTEM SARAF PUSAT DAN POLIURI DI RSUP DR.M. DJAMIL PADANG**

**RAHMI ASMAN**

**NIM 1850304207**



**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Spesialis Anak pada Program Studi Kesehatan Anak Program Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Andalas**

**PROGRAM STUDI KESEHATAN ANAK PROGRAM SPESIALIS  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS  
RSUP DR. M. DJAMIL PADANG**

**2023**

## LEMBAR PERSETUJUAN

Judul : Nilai Diagnosis N Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide  
Pada Anak Diagnosis Cerebral Salt Wasting Dengan  
Penyakit Sistem Saraf Pusat Yang Poliuri Di RSUP DR.M  
Djamil Padang  
Nama : dr. Rahmi Asman  
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Tesis ini telah mendapat persetujuan dari pembimbing untuk dipresentasikan.

Menyetujui

Komisi Pembimbing

Pembimbing I







Dr.dr. Mayetti, Sp.A(K) IBCLC

Pembimbing II



dr. Rahmi Lestari, SpA(K)

NO	Nama Penguji	Revisi	Paraf
1.	dr.Iskandar Syarif Sp.A(K)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apakah ada penelitian tentang NT pro-BNP sebelumnya pada anak normal? Karena perbedaan antara nilai normal dengan cut off penelitian sangat jauh berbeda.</li> <li>• Nilai mean pada hasil karakteristik subjek tidak tepat karena seakan-akan anak yang belum lahir saja telah dilakukan pemeriksaan. Hal ini terjadi karena sebaran sampel yang tidak normal dan jarak angkanya ekstrim.</li> <li>• Pada table 2x2, tidak lazim orang menuliskan "n" dan persentase tapi biasanya "n" saja..</li> <li>• Abstrak belum ada.</li> <li>• Daftar pustaka untuk diperbaiki lagi.</li> <li>• Daftar singkatan untuk ditambahkan lagi.</li> </ul>	
2.	Dr. dr. Yusri Dianne Jurnalis, Sp.A(K)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penjelasan gambar 2.5 ditambahkan.</li> <li>• Tambahkan literature yang dipakai pada kerangka teori.</li> <li>• Perbaiki pembuatan kerangka konsep, dimana hanya terdiri dari variable dependen dan independen.</li> <li>• Kenapa pada master table, semuanya osmolalitas urine nya tinggi dari osmolalitas darah. Apakah ini benar?</li> <li>• Perbaiki DO CSW dan buat kan literaturanya.</li> <li>• Halaman 39, terjadi kesalahan penulisan jumlah yang NT pro BNP positif.</li> <li>• Jelaskan kriteria baik untuk ROC, sensitifitas dan spesifitas.</li> <li>• Kurangnya narasi dari table 5.3.3</li> </ul>	

3.	Dr. Indra Ihsan Sp.A(K), M.Biomed	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Buat kan bagan proses dari awal penelitian dilakukan.</li> <li>• Tabel 5.1 Tampilkan kategori usia yang dimaksud seperti usia prasekolah (&gt; 1 bulan s.d 6 tahun, dll), penulisan median usia itu sejajar dengan usia secara umum, penulisan median diantara kurung nilai min-max.</li> <li>• Kurva ROC sebaiknya diedit dulu sebelum menyalin dari SPSS (gafik ditebalkan agar jelas).</li> <li>• Pembahasan terlalu singkat dan tidak ditonjolkan keunggulan penelitian ini sebagai penelitian pertama pada anak.</li> <li>• Sebaiknya pada hasil terdapat : bagan <i>recruitment sample</i>, karakteristik sampel, perbandingan CSW dengan non CSW (kadar natrium darah, osmolalitas darh, kadar natrium urin, osmolalitas urin, antara osmolalitas darah/urin, dan NT pro-BNP) dan uji diagnostik (ROC dan table 2x2)</li> </ul>	
4.	DR.dr.Mayetti Sp.A(K)IBCLC (Pembimbing I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pada master tabel tambahkan keterangan mana yang CSW / bukan serta tambahkan keterangan nilai normal.</li> </ul>	
5.	Dr.Rahmi Lestari Sp.A(K) (Pembimbing II)		

Pemakalah



Dr. Rahmi Asman

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya, Rahmi Asman yang beralamat di Komplek Cendana Andalas Blok HH.5 RT 004/RW 002, Kelurahan Andalas, Kecamatan Padang Timur, Kota Padang, menyatakan bahwa dalam tesis ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara tertulis dicantumkan dalam naskah dan disebutkan dalam daftar kepustakaan.



Padang, 28 April 2023

Penulis

Rahmi Asman

## RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan pada tanggal 24 April 1984 di Padang, Sumatera Barat. Anak kedua dari tiga bersaudara dari ayah bernama Syahirman dan ibu Maswati Jaloeis.

Penulis menyelesaikan pendidikan dasar di SDN 01 Tan Malaka Padang, melanjutkan ke SMPN 1 Padang dan SMAN 1 Padang. Penulis menyelesaikan pendidikan dokter umum pada tahun 2008 di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Penulis pernah bekerja sebagai dokter umum di Klinik Fadilla Panam Pekanbaru tahun 2008-2009, Klinik Fitria tahun 2009, RSIA Cicik tahun 2009, Puskesmas Pakan Rabaa tahun 2009-2012, Puskesmas Muaralabuh 2013-2014, RSUD Solok Selatan 2015, RS Paru Sumatera Barat 2015-2018. Penulis melanjutkan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak pada tahun 2018 di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*Dia memberikan hikmah kepada siapa yang Dia kehendaki. Barangsiapa diberi hikmah sesungguhnya dia telah diberikan kebaikan yang banyak dan tidak ada yang dapat mengambil pelajaran kecuali orang-orang yang mempunyai akal sehat. (QS Al Baqarah: 269)*

Kupersembahkan sebagai tanda bukti cinta dan terima kasihku kepada:

Ayah H.Syahirman, S.Pd dan Hj. Maswati Jaloeis,Amd

Yang telah membesarkanku dengan kasih sayang, membimbing dan senantiasa mengiringi dengan doa.

Suami tercinta Anes Sanada,SE

Yang telah selalu sabar mendukung dan memberikan semangat dengan sepenuh hati, serta senantiasa mengiringi dengan doa.

Anak-anak kesayangan bunda Aisyah Syauqia Anra dan Ariq Syauqi Anra

Yang selalu sabar menunggu bunda menyelesaikan pendidikan dan penyemangat bunda dalam setiap langkah.

Uda Letkol Inf. Beni Asman,S.Sos, MH, beserta istri Virna Arthilita, SE, MM, dan adik Rahmadian Asman, SE, MM beserta istri Tari Teruny, S.Par yang turut memberikan dukungan agar cita citaku terwujud.

Sibling seperjuangan dr. Toni, dr. Alfi, dr. Irsal, dr. Utari, dr. Dina, dr. Destri, dr. Muti serta keluarga besar RESIKA tercinta yang tidak bisa disebut satu per satu.

Terima kasih atas segalanya.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya untuk kita semua

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Allah Yang Maha Kuasa yang telah mencurahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Nilai Diagnostik N Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Untuk Mendiagnosis Cerebral Salt Wasting Pada Anak Dengan Penyakit Sistem Saraf Pusat Dan Poliuri Di RSUP Dr.M. Djamil Padang”. Tesis ini merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Kesehatan Anak Program Spesialis Universitas Andalas Padang.

Terwujudnya tesis ini berkat petunjuk, bimbingan dan pengarahan dari berbagai pihak, untuk itu penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, Dr. dr. Afriwardi, SH, Sp. KO, MA
2. Bapak Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. M. Djamil Padang, dr. Rusdi, Sp. A (K).
3. Bapak Ketua Program Studi Kesehatan Anak Program Spesialis, Dr. dr. Rinang Mariko, Sp. A(K).
4. Ibu Dr. dr. Mayetti, Sp. A (K) IBCLC dan dr. Rahmi Lestari, Sp. A(K), sebagai pembimbing tesis yang telah banyak memberikan bimbingan, masukan, saran, bantuan dan motivasi dalam menyelesaikan tesis ini.
5. Bapak dan Ibu penguji tesis, Dr. dr. Rinang Mariko, Sp.A(K), dr. Iskandar Syarif Sp.A(K), Dr. dr. Yusri Dianne Jurnal, Sp.A(K), dan dr. Indra Ihsan Sp.A(K), atas segala kritik, saran dan bimbingan untuk kesempurnaan tesis ini.
6. Seluruh staf pengajar Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang dan rekan PPDS atas bantuan moril dan tenaga yang diberikan selama proses penyelesaian tesis ini.
7. Penghargaan dan terima kasih kepada Ayahanda tercinta H. Syahirman, S.Pd, Ibunda tercinta Hj. Maswati Jaloeis, Amd semangat serta dukungan moril dan materil kepada penulis.



8. Suami tercinta Anes Sanada,SE, anak-anak kesayangan Aisyah Syauqia Anra dan Ariq Syauqi Anra yang telah mendoakan, mendukung dan menyemangati.

Semoga Allah SWT membalas semua amal dan kebaikan yang telah diberikan kepada penulis. Amin ya Rabbal'alam.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran dari pembaca untuk perbaikan kedepan. Penulis berharap semoga tesis ini dapat menambah wawasan, pengetahuan dan pemahaman semua pihak.



Padang, 28 April 2023

Penulis

## ABSTRAK

### NILAI DIAGNOSTIK N TERMINAL Pro-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE UNTUK MENDIAGNOSIS CEREBRAL SALT WASTING PADA ANAK DENGAN PENYAKIT SISTEM SARAF PUSAT DAN POLIURI DI RSUP DR.M. DJAMIL PADANG

Rahmi Asman, Mayetti, Rahmi Lestari  
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas  
RSUP Dr.M.Djamil Padang

**Latar belakang:** Penyakit sistem saraf pusat (SSP) yang disebabkan infeksi, trauma, keganasan dan autoimun dapat menimbulkan gangguan volume cairan tubuh dan kadar elektrolit terutama natrium. Gangguan tersebut dapat didiagnosis sebagai *Cerebral Salt Wasting (CSW)*, *Diabetes Insipidus (DI) Central* ataupun *Syndrome Inappropriate Antidiuretic Hormon (SIADH)*. Pemeriksaan *gold standar* untuk membedakan CSW dengan diagnosis lainnya adalah pemeriksaan osmolaritas serum, natrium serum, osmolalitas urin dan natrium urin 24 jam secara bersamaan. Kadar *Natriuretic Peptide (NP)* juga meningkat pada CSW dan menjadi suatu biomarker diagnostik baru namun belum banyak data tentang efektifitas penggunaannya pada anak.

**Tujuan:** Mengetahui nilai diagnostik N Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT Pro-BNP) untuk mendiagnosis CSW pada anak dengan penyakit SSP yang mengalami poliuri.

**Metode:** Studi potong lintang dilakukan selama bulan Januari-Desember 2022 di Bagian Anak RSUP Dr M. Djamil Padang pada 59 anak berusia >1 bulan–18 tahun yang menderita penyakit SSP dengan poliuri. Diagnosis CSW berdasarkan poliuri, hiponatremia, osmolalitas serum rendah, peningkatan kadar natrium urin dan peningkatan osmolalitas urin. Pemeriksaan kadar NT pro BNP dilakukan bersamaan dengan metode ELISA.

**Hasil:** Kelompok terbanyak adalah usia >1bulan-6 tahun yaitu 36 orang (66,1%) dengan angka kejadian lebih tinggi ditemukan pada anak laki-laki 54,2%. Nilai median kadar NT pro-BNP serum pada CSW 6573 (4284-24782)pg/ml lebih tinggi daripada bukan CSW 4637 (1972-5608)pg/ml, dengan *p-value* <0,001. NT pro-BNP memiliki nilai diagnostik yang baik (AUC 0,918), dengan cut off 5604 pg/ml, sensitivitas 81,6%, spesifisitas 95,2%, nilai duga positif 96,6% dan nilai duga negatif 74,1%.

**Kesimpulan:** NT pro-BNP merupakan biomarker yang dapat digunakan untuk membantu diagnosis CSW anak yang menderita penyakit SSP dengan poliuri di Rumah Sakit.

**Kata Kunci:** NT pro-BNP,CSW, anak, penyakit SSP, poliuri, diagnostik

## ABSTRACT

### DIAGNOSIS TEST OF N TERMINAL PRO-BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE FOR DIAGNOSIS CEREBRAL SALT WASTING IN CHILDREN WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASE AND POLYURIA AT RSUP Dr.M.DJAMIL PADANG

Rahmi Asman, Mayetti, Rahmi Lestari

Department of Child Health, Faculty of Medicine, Andalas University

Dr.M.Djamil Hospital Padang

**Background:** Diseases of central nervous system (CNS) caused by infection, trauma and autoimmune can cause disturbances in body fluid volume and electrolyte levels, especially sodium. This disorder can be diagnosed with Cerebral Salt Wasting (CSW), Central Diabetes Insipidus (CDI) or Syndrome Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH). The gold standard test to differentiate CSW from others is examination of serum osmolality, serum sodium level, urine osmolality and urine sodium 24 hours simultaneously. Increasing of Natriuretic Peptide levels in CSW is a new biomarker but there is not much data on the effectiveness of its use in children.

**Objective:** To determine the diagnostic value of NT pro-BNP for diagnosing CSW in children with polyuric CNS disease.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted during January-December 2022 at the Pediatrics ward of RSUP Dr M. Djamil Padang in 59 children aged >1 month-18 years suffer from CNS disease with polyuria. The diagnosis of CSW base on polyuria, hyponatremia, low serum osmolality, increasing of urinary sodium and urine osmolality. Examination of NT pro-BNP levels was carried out simultaneously by ELISA method.

**Results:** The largest group was aged >1 month-6 years which is 36 children (66.1%) with higher incidence rate of boys (54.2%). The median value of serum NT pro-BNP levels in CSW is 6573 (4284-24782) pg/ml higher than non-CSW 4637 (1972-5608) pg/ml, with a p-value <0.001. NT pro-BNP had a good diagnostic value (AUC 0.918), with a cut off of 5604 pg/ml, sensitivity of 81.6%, specificity of 95.2%, positive predictive value of 96.6% and negative predictive value of 74.1%.

**Conclusion:** NT pro-BNP is a reliable biomarker and can be used to help diagnosing CSW in children where suffer from CNS disease with polyuria in the hospital.

**Keywords:** NT pro-BNP, CSW, children, CNS disease, polyuria, diagnostic.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	ii
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN TIM PENGUJI .....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	v
RIWAYAT HIDUP .....	vi
KATA PENGANTAR .....	vii
ABSTRAK .....	x
DAFTAR ISI .....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL .....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Cairan tubuh .....	6
2.2. Natrium.....	7
2.2.1. Fisiologi natrium.....	7
2.2.2. Patofisiologi Natrium .....	9
2.3. <i>Cerebral Salt Wasting (CSW)</i> .....	15
2.3.1 Definisi .....	15
2.3.2 Epidemiologi.....	16
2.3.3. Patogenesis .....	17
2.3.4. Gambaran Klinis dan Laboratorium.....	18
2.3.5 Tatalaksana .....	22
BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	25

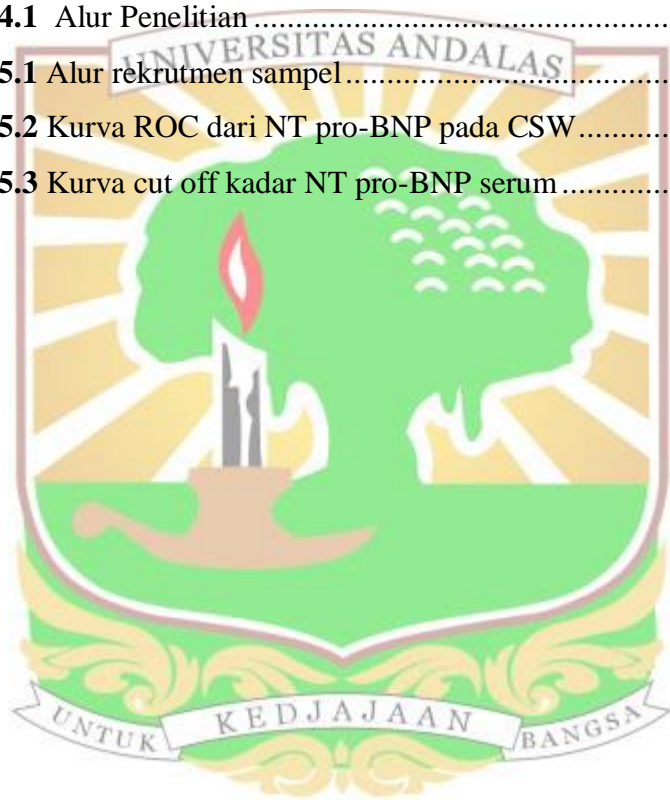
3.1 Kerangka Teori .....	25
3.2 Kerangka Konseptual.....	27
3.3 Hipotesis.....	27
<b>BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>28</b>
4.1 Desain Penelitian .....	28
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	28
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	28
4.3.1 Populasi Penelitian.....	28
4.3.2 Sampel Penelitian.....	28
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	28
4.4.1 Kriteria Inklusi.....	28
4.4.2 Kriteria Eksklusi .....	28
4.5 Besar Sampel .....	29
4.6 Teknik Pengambilan Sampel.....	29
4.7 Variabel Penelitian.....	29
4.8 Izin Penelitian .....	29
4.9 Alur Penelitian .....	30
4.10 Definisi Operasional Penelitian .....	30
4.11 Prosedur Penelitian .....	32
4.12 Pengolahan dan Analisa Data .....	34
<b>BAB 5. HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>36</b>
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian .....	37
5.2. Perbandingan antara CSW dengan Bukan CSW pada penyakit SSP dengan poliuri .....	38
5.3. Nilai Diagnostik NT pro-BNP untuk Mendiagnosis CSW .....	39
<b>BAB 6. PEMBAHASAN .....</b>	<b>42</b>
6.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	42
6.2. Perbandingan antara CSW dengan Bukan CSW pada penyakit SSP dengan poliuri .....	43
6.3. Nilai Diagnostik NT pro-BNP untuk Mendiagnosis CSW .....	44
6.4 Keterbatasan dan Keunggulan Penelitian.....	46
<b>BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>47</b>

7.1 Kesimpulan.....	47
7.2 Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA.....	48
LAMPIRAN .....	52



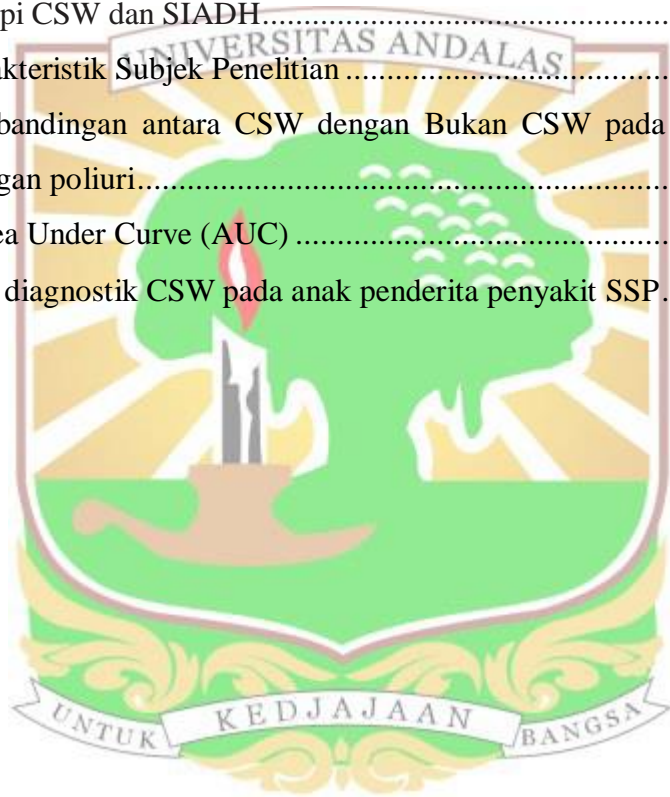
## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1.</b> Algoritma hiponatremi .....	10
<b>Gambar 2.2.</b> Kerja osmoreseptor .....	12
<b>Gambar 2.3.</b> Pengaruh kadar natrium di ginjal terhadap hormon.....	13
<b>Gambar 2.4.</b> Renin-Angiotensin-Aldosteron-Sistem .....	14
<b>Gambar 2.5.</b> Mekanisme CSW .....	19
<b>Gambar 3.1</b> Kerangka Teori .....	25
<b>Gambar 3.2</b> Kerangka Konseptual .....	27
<b>Gambar 4.1</b> Alur Penelitian .....	30
<b>Gambar 5.1</b> Alur rekrutmen sampel.....	36
<b>Gambar 5.2</b> Kurva ROC dari NT pro-BNP pada CSW.....	39
<b>Gambar 5.3</b> Kurva cut off kadar NT pro-BNP serum.....	40



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 2.1.</b> Distribusi elektrolit di ECF dan ICF.....	8
<b>Tabel 2.2.</b> Nilai normal natrium.....	8
<b>Tabel 2.3.</b> Pemicu utama pelepasan renin .....	13
<b>Tabel 2.4.</b> Kerja angiotensin II terhadap pembuluh darah dan regulasi volume intravaskuler.....	13
<b>Tabel 2.5.</b> Gambaran klinis hiponatremia .....	19
<b>Tabel 2.6.</b> Perbedaan CSW, SIADH dan DI sentral.....	21
<b>Tabel 2.7.</b> Terapi CSW dan SIADH.....	23
<b>Tabel 5.1.</b> Karakteristik Subjek Penelitian .....	37
<b>Tabel 5.2.</b> Perbandingan antara CSW dengan Bukan CSW pada penyakit SSP dengan poliuri.....	38
<b>Tabel 5.3.1</b> Area Under Curve (AUC) .....	39
<b>Tabel 5.3.2</b> Uji diagnostik CSW pada anak penderita penyakit SSP.....	41



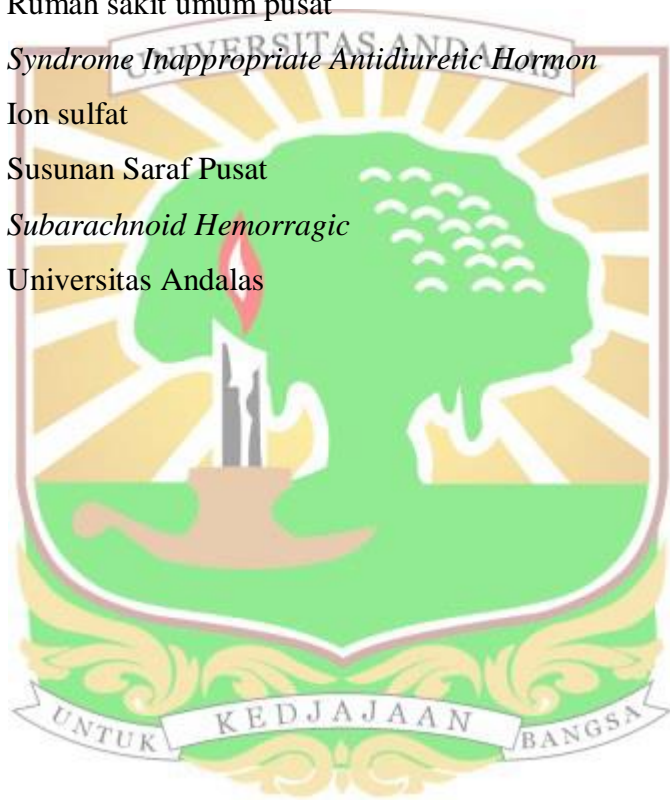


## DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin Converting Enzym</i>
ADH	: <i>Antidiuretic Hormon</i>
ANP	: <i>Atrial Natriuretic Peptide</i>
AUC	: <i>Area under curve</i>
BNP	: <i>Brain Natriuretic Peptide</i>
BUN	: <i>Blood urea nitrogen</i>
Ca <sup>2+</sup>	: Ion kalsium
cGMP	: <i>cyclic Guanosin Mono Phosphat</i>
Cl <sup>-</sup>	: Ion clorida
CNP	: <i>C-type Natriuretic Peptide</i>
CO	: Carbon monoksida
CSW	: <i>Cerebral Salt Wasting</i>
DI <i>Central</i>	: <i>Diabetes Insipidus Central</i>
DNP	: <i>Dendroaspis Natriuretic Peptide</i>
DM	: Diabetes mielitus
ECF	: <i>Extra Cellular Fluid / cairan ekstra selular</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent assay</i>
FENa	: <i>Fractional Excretion of Sodium</i>
FI	: Fluorescence immunoassay
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	: Ion bikarbonat
ICF	: <i>Intra Cellular Fluid / cairan intra selular</i>
IRMA	: Immunoradiometric assay
K <sup>+</sup>	: Ion kalium
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
Mg <sup>2+</sup>	: Ion magnesium
ml/m <sup>2</sup> LPT/hari	: millimeter per meter persegi luas permukaan tubuh per hari
ml/kgbb/jam	: millimeter per kilogram berat badan per jam
mEq/L	: miliekuivalen per liter
mmol/L	: milimolaritas per liter
Na <sup>+</sup>	: Ion natrium
NaCl	: Natrium clorida



NaHCO <sub>3</sub>	: Natrium bikarbonat
NP	: <i>Natriuretic Peptide</i>
NPV	: <i>Negative predictive value</i>
NT pro-BNP	: <i>N Terminal pro Brain Natriuretic Peptide</i>
PO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	: Ion fosfat
PPV	: <i>Positif predictive value</i>
RAAS	: <i>Renin Angiotensin Aldosteron System</i>
RIA	: <i>Radioimmunoassay</i>
ROC	: <i>Receiver operating curve</i>
RSUP	: Rumah sakit umum pusat
SIADH	: <i>Syndrome Inappropriate Antidiuretic Hormon</i>
SO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	: Ion sulfat
SSP	: Susunan Saraf Pusat
SAH	: <i>Subarachnoid Hemorrhagic</i>
UNAND	: Universitas Andalas



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit sistem saraf pusat (SSP) seperti perdarahan *subarachnoid*, cedera kepala, kanker otak, metastase kanker, ensefalitis, meningitis dan pasca operasi SSP dapat menimbulkan gangguan pada volume cairan tubuh dan kadar elektrolit terutama natrium.<sup>1-3</sup> Cairan tubuh merupakan bagian terbesar dari berat badan anak dengan persentase bervariasi sesuai usia. Distribusi cairan tubuh terdiri dari  $\frac{2}{3}$  cairan intraselular (ICF) dan  $\frac{1}{3}$  cairan ekstraselular (ECF) dengan komposisinya adalah air dan zat-zat yang terlarut didalamnya yaitu elektrolit seperti garam anorganik, asam, basa dan protein dan non elektrolit seperti glukosa, lipid, kreatinin dan urea.<sup>4</sup>

Pusat pengaturan cairan tubuh terdapat pada hipotalamus dan hipofisis. Hipotalamus mengatur masukan cairan melalui stimulasi atau penekanan rasa haus dan kelenjar hipofisis mengontrol ekskresi cairan dengan mengatur pengeluaran *antidiuretic hormone* (ADH) atau vasopresin. Kemampuan pemekatan urin bergantung pada ADH dan hiperosmolar interstitium medula, sedangkan efektivitas ADH tergantung dari kemampuan ginjal memberikan respons.<sup>5,6</sup>

Natrium ( $\text{Na}^+$ ) merupakan kation utama pada ECF.<sup>4</sup> Perubahan konsentrasi natrium yang disebut dengan *disnatremia* menyebabkan perubahan jumlah ICF dan ECF, begitu juga sebaliknya, perubahan cairan tubuh menyebabkan perubahan konsentrasi natrium.<sup>4,7</sup> Kadar normal natrium adalah 135 – 145 mEq/L. Hiponatremi (natrium <135 mEq/L) yang terjadi merupakan akibat ketidakseimbangan elektrolit, terutama pada pasien dengan penyakit neurologis.<sup>8,9</sup> Rabinstein dkk, tahun 2002, melakukan penelitian didapatkan kejadian hiponatremi 15-20% pada perawatan gawat darurat di rumah sakit dan hampir 20% terjadi pada pasien kondisi kritis.<sup>9</sup> Moritz dkk, tahun 2013, melakukan penelitian terhadap pasien dewasa dan anak didapatkan prevalensi hiponatremi sebanyak 15-30% pasien rawat inap dan sekitar 1-8% pasien rawat jalan.<sup>10</sup>

Hiponatremi akut dengan kadar natrium serum 110 - 120mEq/L dapat menyebabkan edema otak dan herniasi yang berujung pada kematian<sup>11,12</sup> Mekanisme adaptasi jaringan otak untuk menghindari hal tersebut dikenal dengan “osmoregulasi”, dimana otak akan menarik elektrolit dan atau cairan jika kadarnya kurang dari normal, dan sebaliknya. Tujuan dari mekanisme ini adalah untuk mempertahankan volume normal otak.<sup>13,14</sup> Peningkatan terlalu cepat kadar natrium ke ICF saat koreksi natrium akan mengakibatkan penarikan cairan ke ICF yang berakibat terjadinya edema pada sel otak, sehingga dalam mengkoreksi kadar natrium tidak boleh terlalu cepat karena mengganggu mekanisme osmoregulasi.<sup>14</sup> Pasien penyakit sistem saraf pusat yang mengalami gangguan osmoregulasi dapat memperburuk keadaan dan meningkatkan angka kematian<sup>9,14</sup>

Penyakit SSP sering ditemukan dengan keadaan poliuri yang disebabkan oleh *Cerebral Salt Wasting* (CSW) dan *Diabetes Insipidus Central* (DI *central*).<sup>6,15</sup> *Cerebral Salt Wasting* (CSW) merupakan suatu kondisi hipovolume diikuti dengan hiponatremi klinis dimana kehilangan cairan tubuh yang disertai dengan kehilangan natrium.<sup>15</sup> *Diabetes Insipidus Central* (DI *central*) ditemukan hipovolume dengan kondisi hipernatremia karena natrium tidak ikut hilang bersama dengan kehilangan cairan tubuh.<sup>6</sup> Penyakit SSP juga sering ditemukan keadaan hiponatremia yang disebabkan oleh CSW dan *Syndrome Inappropriate Antidiuretic Hormon* (SIADH).<sup>16-18</sup> *Syndrome Inappropriate Antidiuretic Hormon* (SIADH) merupakan suatu kondisi hiponatremi klinis diikuti dengan euvolume ataupun hipervolume dimana kekurangan natrium yang diakibatkan oleh retensi cairan dengan peningkatan *Antidiuretic Hormon* (ADH).<sup>1,18</sup> Secara klinis ada kesamaan antara CSW dan DI *central* ataupun CSW dan SIADH, namun masing-masing memiliki mekanisme yang berbeda pada tubuh dan sangat jauh berbeda. Hal tersebut dapat diketahui dengan pemeriksaan *gold standard* laboratorium yaitu osmolalitas dan kadar natrium darah serta osmolalitas dan kadar natrium urine pasien 24 jam pada waktu yang bersamaan. Tatalaksana antara CSW, DI *central* dan SIADH menjadi sangat jauh berbeda masing-masingnya.<sup>1,6,18</sup>

Konsentrasi natrium di dalam tubuh dipertahankan melalui absorpsi dan sekresi natrium di ginjal yang dipengaruhi oleh laju filtrasi glomerulus (LFG), sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), dan *natriuretic peptide* (NP).<sup>7</sup>

*Natriuretic peptide* adalah ikatan asam amino yang diproduksi oleh jantung atau oleh otak yang bekerja sebagai *inhibitor* simpatis dari batang otak dan menginduksi natriuresis melalui peningkatan LFG, serta menghambat renin, angiotensin dan aldosterone.<sup>7,17,19</sup>

Jenis NP yang konsentrasinya terbanyak didalam tubuh adalah *Atrial Natriuretic Peptide* (ANP), namun waktu paruhnya yang singkat (2 menit) sehingga sulit untuk dilakukan pemeriksaan. *Natriuretic peptide* (NP) yang konsentrasinya kurang dari ANP tapi memiliki efek fisiologi sama dengan ANP adalah *Brain Natriuretic Peptide* (BNP). Waktu paruh dari BNP lebih panjang yaitu 3 menit, namun masih kurang stabil. Bentuk inaktif dari BNP yaitu *N Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide* (NT pro-BNP) dengan masa paruh panjang (90menit) dan kondisi stabil. Ditetapkan untuk mengetahui kadar NP dapat diwakilkan dengan pemeriksaan NT pro-BNP.<sup>20,21</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Berendes dkk (1997) menyatakan bahwa BNP salah satu penyebab terjadi CSW.<sup>22</sup> Bunnag dan Pattanasombatsakul (2012) menyatakan NT pro BNP meningkat pada CSW dengan *cutoff* 518 pg/ml.<sup>23</sup> Rimesh Pal dkk (2018) menyatakan NT pro BNP meningkat pada CSW dengan *cutoff* 125 pg/ml.<sup>24</sup> Tobin dkk (2018) menyatakan pemeriksaan NT pro-BNP sebagai pemeriksaan yang cepat dan mudah pada CSW dengan *cutoff* 125 pg/ml.<sup>25</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Misra dkk (2017) menyatakan bahwa NT pro BNP meningkat pada CSW namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara CSW dan SIADH.<sup>26</sup>

*Gold standar* diagnosis CSW adalah pemeriksaan osmolaritas darah dan urin, kadar natrium darah dan natrium urin 24 jam secara bersamaan. Pemeriksaan ini memerlukan waktu  $\pm$  7-10 hari sehingga dinilai kurang efisien. Hasil pemeriksaan lama diperoleh karena alat pemeriksaan hanya ada pada laboratorium mitra di Jakarta. Lamanya penegakan diagnosis berimbas pada penundaan tatalaksana sedangkan kondisi hiponatremi perlu ditatalaksana segera karena bisa berdampak buruk pada pasien bahkan menimbulkan kematian. Pada kasus CSW juga terjadi peningkatan *natriuretic peptide* (NP). Kadar NP diperoleh melalui pemeriksaan serum darah dan hasilnya dapat diperoleh dalam waktu yang lebih cepat namun pemeriksaan ini masih jarang dilakukan dan diteliti. Oleh karena itu

penulis ingin mengetahui peran NT pro-BNP dalam mendiagnosis pasien dengan penyakit sistem saraf pusat yang mengalami CSW, agar dapat ditatalaksana dengan tepat dan cepat.

## 1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas maka disusunlah rumusan masalah sebagai berikut :

Bagaimana nilai diagnostik NT pro-BNP untuk mendiagnosis CSW pada anak dengan penyakit SSP yang poliuri.

## 1.3 Tujuan penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui nilai diagnostik NT pro-BNP untuk mendiagnosis CSW pada anak dengan penyakit SSP yang poliuri.

### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui karakteristik pada anak dengan penyakit SSP yang poliuri di bagian anak RSUP Dr. M Djamil Padang seperti usia, jenis kelamin dan jenis penyakit SSP.
2. Mengetahui perbandingan antara CSW dan bukan CSW pada penyakit sistem saraf pusat yang mengalami poliuri dirawat di bagian anak RSUP Dr. M Djamil Padang.
3. Mengetahui *cut off point* kadar NT pro-BNP serum pada anak dengan penyakit SSP yang poliuri dirawat di bagian anak RSUP Dr. M Djamil Padang.
4. Mengetahui sensitivitas, spesifitas, *positif predictive value* (PPV), dan *negative predictive value* (NPV) kadar NT pro-BNP serum pada anak dengan penyakit SSP yang poliuri dirawat di bagian anak RSUP Dr. M Djamil Padang.

## 1.4 Manfaat penelitian

1. Manfaat dalam bidang ilmu pengetahuan  
Meningkatkan pengetahuan mengenai hubungan nilai kadar *Natriuretic Peptide* yang diwakilkan oleh NT pro-BNP terhadap kejadian *Cerebral Salt Wasting* (CSW) pada anak dengan penyakit SSP yang poliuri sehingga dapat digunakan sebagai pengganti pemeriksaan *gold standard* yang telah ada.

2. Manfaat klinis

Hasil penelitian ini dapat menjadi acuan bagi tenaga medis mengenai hubungan *Natriuretic Peptide* (NT pro-BNP) terhadap kejadian *Cerebral Salt Wasting* (CSW) pada anak dengan penyakit SSP yang poliuri, sehingga dapat digunakan dalam menegakkan diagnosis dengan lebih cepat dan akurat serta dapat dilakukan pengobatan segera.

3. Manfaat untuk pengabdian masyarakat

Hasil penelitian ini dapat dipergunakan sebagai pemeriksaan untuk diagnosis *Cerebral Salt Wasting* (CSW) pada anak dengan penyakit SSP yang poliuri dalam jangka waktu lebih cepat dan murah sehingga dapat mencegah komplikasi yang lebih berat.



## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Cairan tubuh

Cairan tubuh merupakan bagian terbesar dari berat badan anak dengan persentase bervariasi sesuai umur. Pada awal gestasi cairan tubuh janin mendekati 90% dari berat badan kemudian semakin berkurang sesuai dengan penambahan umur gestasi. Persentase cairan tubuh bayi baru lahir aterm sekitar 70% dari berat badan. Pada umur 1 tahun cairan tubuh 60% dari berat badan dan remaja 55-60% dari berat badan. Distribusi cairan tubuh terdiri dari  $\frac{2}{3}$  cairan intraselular (ICF) dan  $\frac{1}{3}$  cairan ekstraselular (ECF), dengan komposisinya adalah air dan zat-zat yang terlarut didalamnya yaitu elektrolit seperti garam anorganik, asam, basa dan protein dan non elektrolit terdiri dari glukosa, lipid, kreatinin dan urea.<sup>4</sup>

Pusat pengaturan volume cairan tubuh total dilakukan oleh hipotalamus dan hipofisis. Fungsi hipotalamus adalah mengatur masukan cairan melalui stimulasi atau penekanan rasa haus, sedangkan kelenjar hipofisis mengontrol ekskresi cairan dengan mengatur pengeluaran *antidiuretic hormone* (ADH) atau vasopresin. Kemampuan pemekatan urin bergantung pada vasopresin dan hiperosmolar interstitium medula, sedangkan efektivitas hormon vasopresin tergantung dari kemampuan ginjal memberikan respons. Kelainan dari metabolisme air dan elektrolit disebabkan oleh hipotalamus, hipofisis dan ginjal.<sup>4,5</sup>

Poliuri terjadi karena gangguan pengaturan cairan dan solut dengan penyebab dan patofisiologi yang berbeda-beda, salah satunya terjadi pada penyakit SSP. Banyak pendapat tentang batasan poliuri yaitu menurut Leung dkk (1991) adalah jika jumlah urin  $> 900 \text{ ml/m}^2 \text{ LPT/hari}$ , menurut Bock (1994), jika jumlah urin  $> 2 \text{ ml/kgbb/jam}$ , menurut Tune dkk (1994), jika jumlah urin  $> 2000 \text{ ml/1,73m}^2 \text{ LPT/24 jam}$ , dan menurut Manalaysay (1994) jika jumlah urin  $> 3 \text{ ml/kgbb/jam}$  atau  $> 2000 \text{ ml/24 jam}$ . Menurut Savage dan Postletwhaite (1994), dikatakan poliuri jika jumlah urin  $> 1 \text{ liter/24 jam}$  pada anak prasekolah,  $> 2 \text{ liter/24 jam}$  pada anak umur sekolah, dan  $> 3 \text{ liter/24 jam}$  pada dewasa. Menurut Baylis dan Cheetham (1998), poliuri pada anak besar dan dewasa adalah jumlah urin  $> 2 \text{ L/m}^2 \text{ LPB/24 jam}$  atau  $40 \text{ ml/kgbb/24 jam}$ . Menurut Gubbi dkk (2022)



poliuri jika jumlah urin >150 ml/Kg/24 jam saat lahir, >100-110 ml/Kg/24 jam hingga umur 2 tahun, dan >50 ml/Kg/24 jam pada anak yang lebih tua dan dewasa. Banyak definisi poliuri, tetapi pada umumnya poliuri diartikan dengan jumlah urin > 2 ml/kgbb/jam.<sup>4-6</sup>

Poliuri dapat disebabkan oleh diuresis air (water diuresis), diuresis osmotik atau solut (osmotic or solute diuresis), atau diuresis campuran (mixed diuresis). Diuresis air adalah terjadinya peningkatan jumlah urin tidak disertai dengan pelepasan elektrolit. Diuresis solut adalah terjadinya peningkatan jumlah urin disertai dengan pelepasan elektrolit.<sup>4,5</sup>

## 2.2. Natrium

### 2.2.1. Fisiologi natrium

Elektrolit adalah senyawa di dalam larutan yang berdisosiasi menjadi partikel yang bermuatan (ion) positif atau negatif. Ion bermuatan positif disebut kation dan ion bermuatan negatif disebut anion. Keseimbangan keduanya disebut sebagai elektronetralitas.<sup>27-30</sup>

Natrium (Na<sup>+</sup>) merupakan kation utama pada ECF. Perbedaan kadar natrium dalam ECF dan ICF disebabkan oleh adanya transpor aktif dari natrium keluar sel yang bertukar dengan masuknya kalium ke dalam sel (pompa Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup>), sedangkan antara interstisial dan intravaskuler disebabkan oleh keseimbangan Gibbs Donnan.<sup>28,30</sup> Lebih dari 90% tekanan osmotik di ECF ditentukan oleh garam yang mengandung natrium, khususnya dalam bentuk natrium klorida (NaCl) dan natrium bikarbonat (NaHCO<sub>3</sub>) sehingga perubahan tekanan osmotik pada cairan ekstrasel menggambarkan perubahan konsentrasi natrium.<sup>29</sup>

Pemasukan natrium yang berasal dari diet melalui epitel mukosa saluran cerna dengan proses difusi dan pengeluarannya melalui ginjal atau saluran cerna atau keringat di kulit.<sup>29,30</sup> Ekskresi natrium terutama dilakukan oleh ginjal yang dipengaruhi oleh laju filtrasi glomerulus (LFG), sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), dan *natriuretic peptide*.<sup>7</sup>

Tabel 2.1. Distribusi Elektrolit di ECF dan ICF<sup>29</sup>

	Plasma mEq/L	Interstitial mEq/L	Intraseluler mEq/L
Na <sup>+</sup>	140	148	13
K <sup>+</sup>	4,5	5,0	140
Ca <sup>2+</sup>	5,0	4,0	1x10 <sup>-7</sup>
Mg <sup>2+</sup>	1,7	1,5	7,0
Cl <sup>-</sup>	104	115	3,0
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24	27	10
SO <sub>4</sub> <sup>2+</sup>	1,0	1,2	-
PO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	2,0	2,3	107
Protein	15	8	40
Anion organic	5,0	5,0	-

Natrium difiltrasi bebas di glomerulus, direabsorpsi secara aktif 60-65% di tubulus proksimal bersama dengan air dan klorida yang direabsorpsi secara pasif, sisanya direabsorpsi 25-30% di lengkung henle, 5% di tubulus distal, 4% di duktus koligentes dan <1% di sekresikan melalui urine. Aldosteron menstimulasi tubulus distal untuk mereabsorpsi natrium bersama air secara pasif dan mensekresi kalium pada sistem renin-angiotensin-aldosteron. *Natriuretic peptide* adalah ikatan asam amino yang diproduksi oleh jantung atau oleh otak yang bekerja sebagai *inhibitor* simpatis dari batang otak dan menginduksi natriuresis melalui peningkatan LFG, serta menghambat renin dan aldosterone.<sup>7,17,19</sup>

Tabel 2.2. Nilai normal natrium<sup>31</sup>

	Nilai normal
Serum bayi	134-150 mmol/L
Serum anak dan dewasa	135-145 mmol/L
Urine anak dan dewasa	40-220 mmol/24 jam
Cairan serebrospinal	136-150 mmol/L
Feses	kurang dari 10 mmol/hari

Pengaturan eksresi ini dilakukan untuk mempertahankan homeostasis natrium, yang sangat diperlukan untuk mempertahankan volume cairan tubuh.

Perubahan konsentrasi natrium yang disebut dengan disnatremia menyebabkan perubahan jumlah ICF dan ECF, begitu juga sebaliknya, perubahan cairan tubuh menyebabkan perubahan konsentrasi natrium. Hiponatremia adalah konsentrasi natrium plasma dalam tubuh turun beberapa miliekuivalen dibawah nilai normal berkaitan dengan hipoosmolalitas, sedangkan hipernatremia bila konsentrasi natrium plasma meningkat di atas normal berkaitan dengan hiperosmolalitas.<sup>7,29</sup>

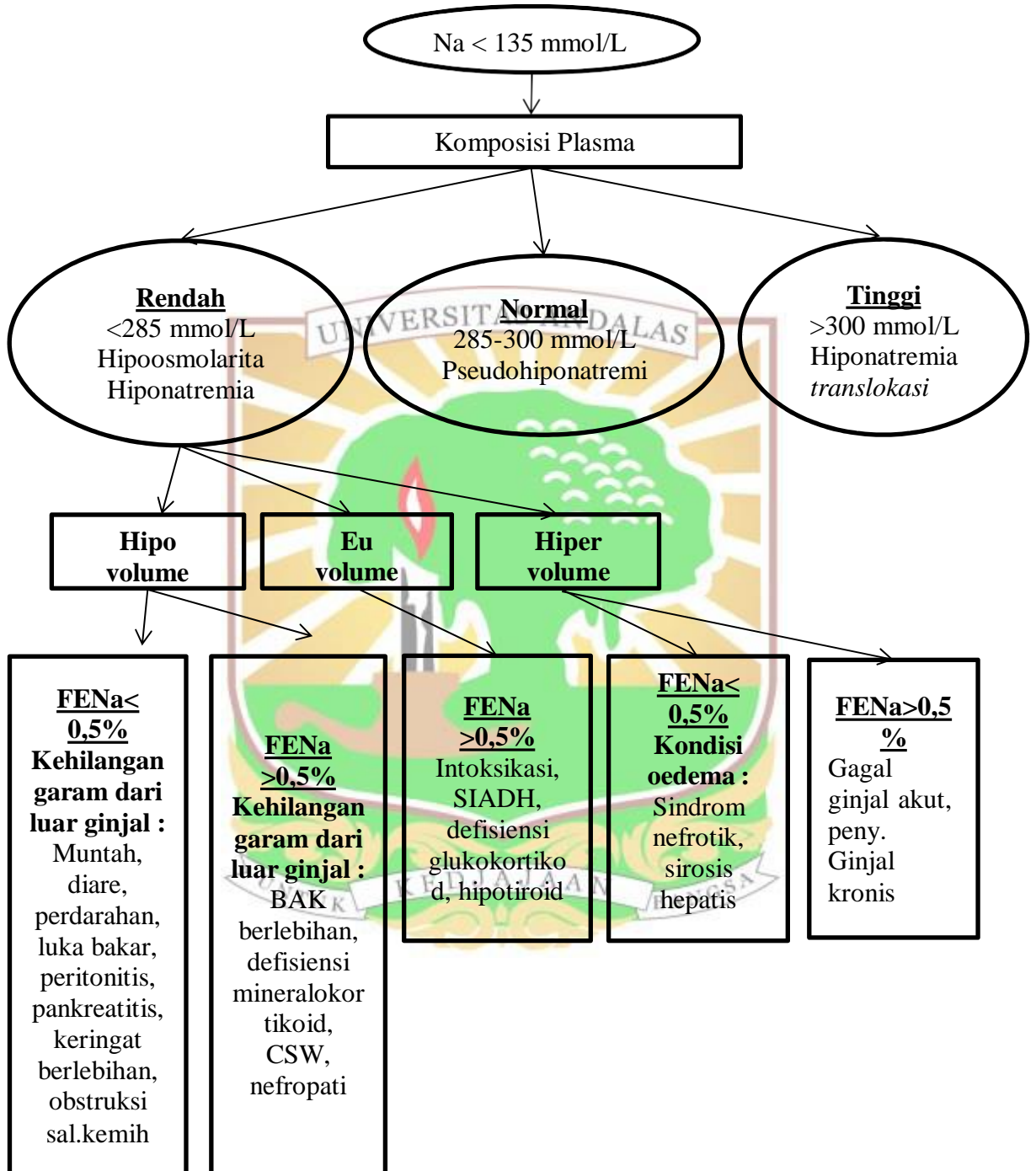
Kehilangan natrium klorida pada ECF atau penambahan air yang berlebihan pada ECF akan menyebabkan penurunan konsentrasi natrium plasma. Kehilangan natrium klorida primer biasanya terjadi pada dehidrasi hipoosmotik seperti pada keadaan berkeringat selama aktivitas berat yang berkepanjangan, penurunan volume cairan ekstrasel seperti diare, muntah-muntah, dan penggunaan diuretik secara berlebihan. Hiponatremia juga dapat disebabkan oleh beberapa penyakit ginjal yang menyebabkan gangguan fungsi glomerulus dan tubulus pada ginjal, penyakit *addison*, serta retensi air yang berlebihan (overhidrasi hipoosmotik) akibat hormon antidiuretik. Respon fisiologis dari hiponatremia adalah tertekannya pengeluaran ADH dari hipotalamus (osmolaritas urine rendah). Dapat dijumpai pseudohiponatremia pada penurunan fraksi plasma, yaitu pada kondisi hiperlipidemia dan hiperkolesterolemia, hiperproteinemia dan hiperglikemia serta kelebihan pemberian manitol dan glisin.<sup>8,29,30</sup>

### **2.2.2. Patofisiologi natrium**

Homeostasis ion dan keseimbangan air diatur oleh neurohumoral yang kompleks, salah satunya adalah konsentrasi natrium serum.<sup>1,4,8</sup> Sistem regulasi cairan dan natrium jangka pendek dipertahankan oleh sistem saraf otonom dimana sistem ini berperan penting dalam hemodinamik ginjal, sekresi renin, dan reabsorpsi cairan di tubular.<sup>3, 11</sup>

Sistem regulasi jangka panjang dipertahankan oleh *antidiuretic hormone* (ADH) dan aldosteron. ADH adalah hormon neurohipofise yang dihasilkan oleh neuron dalam nukleus supraoptik dan paraventrikular hipotalamus yang berperan penting dalam regulasi air. ADH yang disekresikan bergerak turun ke akson neurohipofisis/hipofisis posterior dimana mereka disimpan dan disekresikan dalam menanggapi peningkatan osmolaritas serum atau faktor non-osmotik.<sup>1,8</sup> Sekresi ADH dan mekanisme haus dapat distimulasi oleh peningkatan

osmolaritas ( $\pm 1\%$ ) dan atau penurunan volume darah ( $\pm 5-10\%$ ).<sup>32</sup> ADH bekerja dengan mengikat reseptor ADH di tubulus distal ginjal dan menginduksi membran plasma untuk mempertahankan air.<sup>8</sup>



Gambar 2.1 Algoritma Hiponatremia<sup>8</sup>

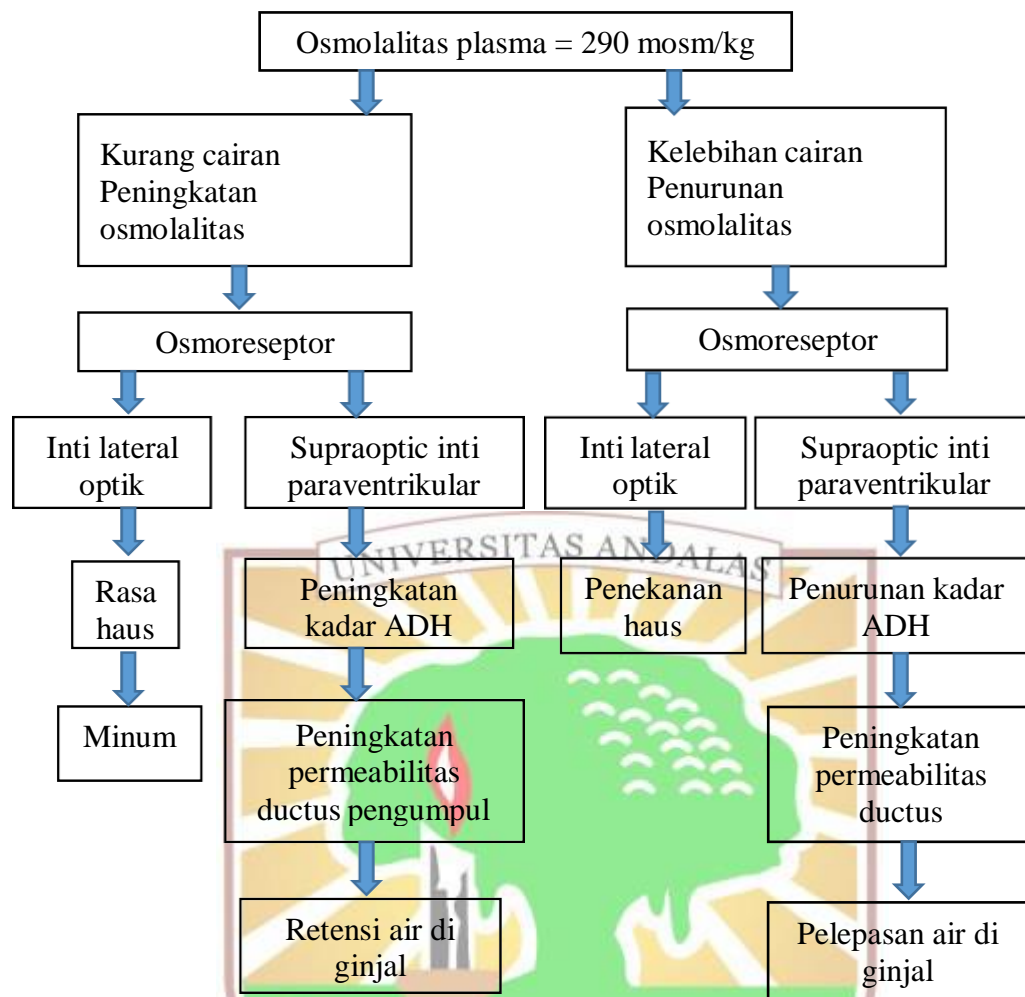
Hiponatremi dapat terjadi pada hipovolume dengan volume ECF rendah, pada normovolume dengan peningkatan sekresi ADH, atau pada hipervolume dengan penurunan volume sirkulasi efektif dan peningkatan sekresi ADH. Penyebab utama dari hiponatremia pediatrik adalah gangguan cairan.<sup>1</sup>

Pengendalian keseimbangan cairan tubuh melibatkan dua reseptor utama yaitu osmoreseptor dan baroreseptor. Osmoreseptor merupakan sel sensorik berada di supraoptik, inti paraventricular hipotalamus dan di vasculosum organum dari lamina terminalis yang berperan dalam merespon perubahan osmolaritas cairan ekstrasel (ECF).<sup>7,8</sup>

Baroreseptor berada di dinding pembuluh darah yang mendeteksi tekanan pembuluh darah dan serat parasimpatis aferen mengirim sinyal ke pusat vasomotor untuk mengatur respon agar tekanan arteri dalam batas normal. Refleksi respon dari baroreseptor mempengaruhi saraf simpatis, kekuatan tonus, dan curah jantung.<sup>8</sup>

Osmotik dan non-osmotik juga menimbulkan rangsangan untuk peningkatan rasa haus dan sensasi perifer yaitu mulut terasa kering. Mekanisme ini diatur untuk mencegah hipernatremi pada kondisi tubuh normal. Memuaskan rasa haus dengan kontak antara bibir dan mulut dengan air menunjukkan bahwa kontrol haus sangat kompleks.<sup>6,8</sup>

Reseptor khusus di ginjal yang bertugas untuk mendeteksi aliran tubular dan konsentrasi natrium adalah bagian dari aparatur juxtaglomerular, struktur khusus dari ginjal dimana *aferen arteriole* dan tubulus distal yang berbelit-belit dan bersentuhan. Reseptor pada ginjal terdiri dari tiga jenis sel yaitu sel juxtaglomerular, sel-sel makula densa dari tubulus distal dan sel-sel mesangial ekstra glomerular. Sel juxtaglomerular merupakan modifikasi dari sel-sel otot polos arterioli aferen yang memiliki peran untuk mengeluarkan renin. Sel-sel makula densa dari tubulus distal mempunyai peran dalam mendeteksi aliran filtrasi tubular dan mendeteksi dari konsentrasi natrium. Sel-sel mesangial ekstra glomerular terletak antara aferen dan eferen arterioli, namun sampai saat ini fungsinya belum jelas.<sup>8,17</sup>

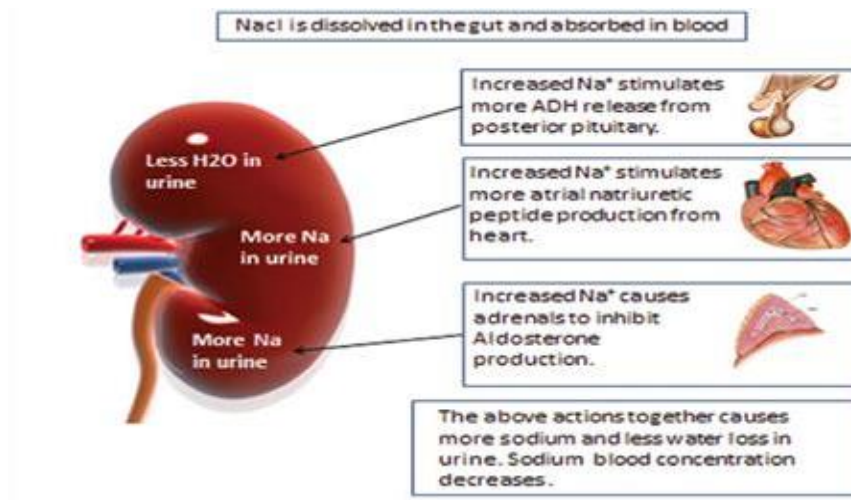


Gambar 2.2 Kerja osmoreseptor<sup>7</sup>

Saat sel-sel makula densa mendeteksi peningkatan aliran dari filtrasi tubular dan peningkatan konsentrasi natrium yang kemudian dikirim informasinya ke sel-sel juxtaglomerular yang terletak di dinding arteriol untuk menurunkan laju filtrasi glomerulus (LFG) oleh tubuloglomerular sebagai mekanisme umpan balik, begitu pula sebaliknya. Mekanisme ini bertujuan untuk mencegah hilangnya cairan tubuh dalam keadaan hiperfusi glomerulus.<sup>8,17</sup>

*Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS) memiliki peran penting dalam pemeliharaan volume intravaskular, tekanan darah, dan regulasi keseimbangan elektrolit. Renin mengkatalisis konversi angiotensinogen (protein yang disintesis di hati) menjadi angiotensin I. Kemudian *Angiotensin Converting Enzym* (ACE) yang terutama terdapat dalam paru-paru, mengkatalisis angiotensin

I menjadi angiotensin II, yang memiliki beberapa fungsi penting untuk menjaga tekanan darah dan volume intravaskular.<sup>8</sup>



Gambar 2.3. Pengaruh kadar natrium di ginjal terhadap hormon<sup>7</sup>

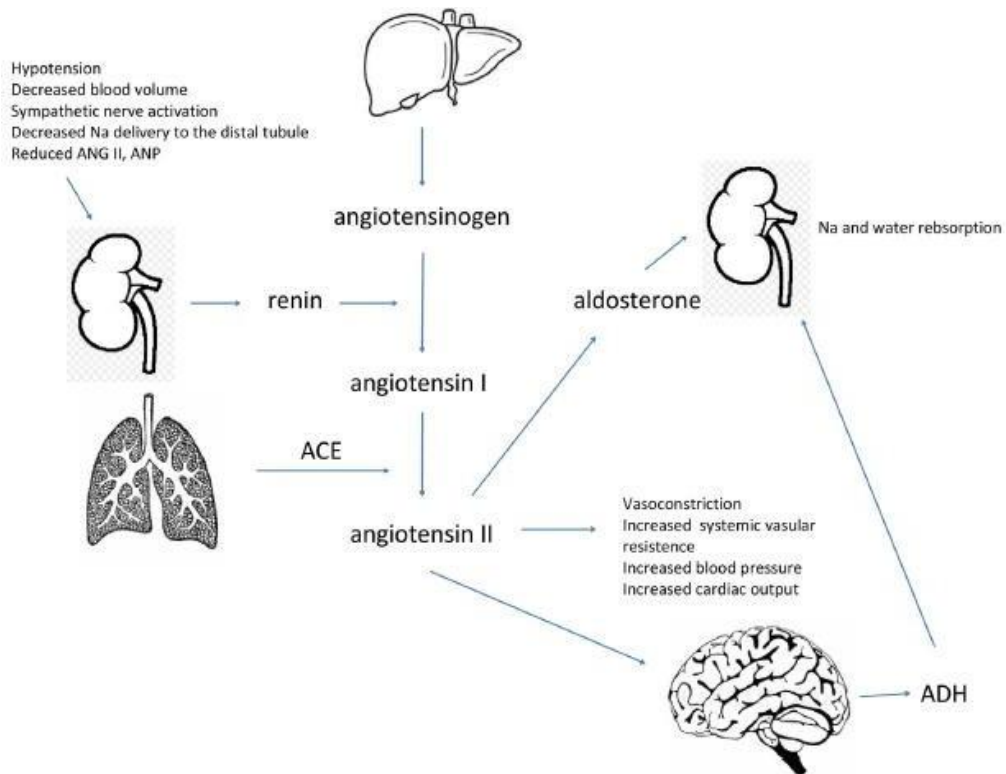
Sistem saraf otonom merespon kontraksi volume intravaskular dengan meningkatkan sistem saraf simpatis yang menyebabkan terjadinya sekresi renin di ginjal yang kemudian meningkatkan sekresi angiotensin II dan aldosterone, sehingga terjadi retensi cairan dan natrium.<sup>7</sup>

Tabel 2.3. Pemicu utama pelepasan renin<sup>8</sup>

No.	Pemicu utama
1.	Tekanan perfusi yang terjadi di ginjal
2.	Aktivasi saraf simpatis
3.	Kadar natrium yang rendah di tubulus distal
4.	Penurunan kadar dari hormon angiotensin II
5.	Penurunan kerja dari natriuretik peptide

Tabel 2.4. Kerja angiotensin II terhadap tekanan darah dan regulasi volume intravaskuler<sup>8</sup>

No.	Kerja angiotensin II
1.	Vasokonstriksi untuk meningkatkan tekanan darah
2.	Retensi natrium dan air
3.	Mengeluarkan aldosterone yang berpengaruh terhadap natrium dan air
4.	Menstimulasi ADH
5.	Menstimulasi rasa haus
6.	Mengaktifkan pengeluaran noradrenalin pada ujung saraf simpatis
7.	Menstimulasi pembuluh darah dan hipertrofi jantung



Gambar 2.4. Renin-Angitensin-Aldosteron System<sup>8</sup>

*Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS)* sangat penting untuk retensi cairan tubuh dan pemeliharaan tekanan darah, sedangkan *Natriuretic Peptida (NP)* yang memiliki efek sebaliknya dari RAAS yaitu menimbulkan efek vasodilatasi, stimulasi diuresis, natriuresis, menurunkan tekanan darah arteri, resistensi vaskular sistemik serta menekan kerja aldosteron dan ADH. Terdapat 4 jenis NP yang telah dikenal yaitu *Atrial Natriuretic Peptide (ANP)*, *Brain Natriuretic Peptide (BNP)*, *C-Type Natriuretic Peptide (CNP)*, dan *Dendroaspis Natriuretic Peptide (DNP)*.<sup>8,22,33</sup> Masing-masing peptida memiliki jaringan spesifik yang dominan menghasilkannya, ANP dan DNP dihasilkan oleh atrium jantung, BNP dihasilkan oleh ventrikel jantung dan otak, dan CNP dihasilkan oleh endotelium dan jantung.<sup>1,20,21,34</sup>

Seluruh *Natriuretic Peptida (NP)* memiliki efek yang kuat terhadap homeostasis kardiovaskuler dengan mempengaruhi tonus dari pembuluh darah serta homeostasis cairan dan konsentrasi natrium. Relaksasi otot polos pembuluh darah menyebabkan dilatasi arteri vena dan menurunkan efek simpatis pada



pembuluh darah. Pada ginjal di glomerulus tubulus proximal terjadi peningkatan filtrasi air dan natrium serta menghambat angiotensin.<sup>1,7,34</sup> *Natriuretic Peptida* (NP) dapat meningkat pada keadaan gagal jantung, penyakit SSP, syok sepsis, pneumonia, hipertensi paru, emboli paru akut, gagal ginjal, diabetes melitus, hipotiroid, sirosis hati dan keracunan karbon monoksida.<sup>20,23-25</sup>

Ekskresi natrium meningkat karena peningkatan LFG dan penekanan reabsorpsi natrium. *Natriuretic Peptida* (NP) disekresikan sebagai respon terhadap peningkatan volume cairan tubuh yang mengakibatkan peregangan dinding rongga jantung. Stimulasi terhadap saraf simpatik dan angiotensin II meningkatkan sekresi NP, yang didistribusikan ke organ target melalui sirkulasi. Reseptor NP telah diidentifikasi dalam pembuluh darah, kelenjar adrenal, dan ginjal. Aktivasi reseptor ini menyebabkan sintesis *cyclic guanosin monofosfat* (cGMP).<sup>19,34</sup>

*Natriuretic Peptida* (NP) juga dihasilkan oleh Medulla Adrenal, terbukti memiliki efek menghambat sintesa mineralokortikoid pada parakrin. Hal ini juga dapat menjelaskan tentang kegagalan aldosterone dan renin meningkat pada CSW.<sup>7,34</sup>

## **2. 3. Cerebral salt wasting (CSW)**

### **2.3.1. Definisi CSW**

*Cerebral Salt Wasting* (CSW) merupakan suatu kondisi klinis yang ditandai dengan hilangnya natrium ginjal yang disertai poliuri sehingga menyebabkan hiponatremia dan dehidrasi pada pasien dengan penyakit neurologis sistem saraf pusat (SSP).<sup>7,16,18</sup> Suatu kondisi langka dengan konsentrasi natrium darah yang rendah dan dehidrasi sebagai respon terhadap kerusakan otak akibat dari infeksi berat, cedera (trauma) atau adanya tumor di otak. Dalam kondisi ini, ginjal berfungsi secara normal tetapi mengeluarkan natrium secara berlebihan.<sup>7,18,35</sup>

Pertama kali dijelaskan oleh Peters dkk pada tahun 1950, *Cerebral Salt Wasting* (CSW) didefinisikan sebagai penurunan volume ekstraseluler dan kelainan transportasi natrium ginjal pada pasien dengan penyakit intrakranial.<sup>1,15,18</sup> Pada tahun 1953, Leaf dkk menyatakan bahwa pemberian ADH secara eksogen seperti vasopressin dapat mengakibatkan hiponatremi, retensi air dan peningkatan berat badan. Mengakibatkan terjadinya peningkatan volume intravaskular

sehingga penurunan konsentrasi natrium dan klorida di dalam darah. Hal ini, menurut Leaf dkk bukanlah *salt wasting*, tetapi merupakan respon fisiologis terhadap volume intravaskular yang meningkat.<sup>35</sup> Empat tahun kemudian, Schwartz dkk menyampaikan skema tentang SIADH pada penyakit neurologis.<sup>36</sup>

Selama lebih dari 20 tahun, istilah CSW hampir lenyap dari literatur. Pada tahun 1981, Nelson dkk mempelajari tentang hiponatremi pada pasien bedah saraf terutama perdarahan *subarachnoid* dan menemukan terjadi hiponatremia dengan peningkatan diuresis, yang dikaitkan dengan CSW.<sup>37</sup>

### 2.3.2. Epidemiologi CSW

Hiponatremi adalah suatu keadaan yang sering terjadi pada pasien rawat inap dengan banyak faktor sebagai penyebabnya.<sup>8,9,12,38</sup> Rabinstein dkk, tahun 2002, melakukan penelitian didapatkan kejadian hiponatremi 15-20% pada perawatan gawat darurat di rumah sakit dan mengenai hampir 20% pasien kondisi kritis.<sup>9</sup> Moritz dkk, tahun 2013, melakukan penelitian terhadap pasien dewasa dan anak didapatkan prevalensi hiponatremi sebanyak 15-30% pasien rawat inap dan sekitar 1-8% pasien rawat jalan.<sup>10</sup>

Hiponatremi yang disebabkan oleh CSW sangat sering terjadi pada pasien dengan penyakit kritis neurologis.<sup>9</sup> Hiponatremi pada CSW umumnya ditemukan pada perdarahan *subarachnoid*, cedera kepala, kanker otak, metastase kanker, ensefalitis, meningitis dan setelah operasi SSP.<sup>1-3</sup> Leonard dkk tahun 2015 melakukan review dari beberapa penelitian tentang CSW setelah mengalami trauma atau *brain injury* didapatkan insidennya bervariasi pada 0,8 – 34,6%.<sup>39</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Misra dkk, tahun 2015 hiponatremi pada meningitis tuberkulosis telah dilaporkan terjadi sebanyak 44,7% dan yang mengalami CSW sebanyak 22,4% dari pasien tersebut.<sup>40</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Tomida dkk, ditemukan bahwa pada pasien perdarahan subarachnoid akan diikuti dengan CSW atau SIADH.<sup>26,41</sup> Bettinelli et al meneliti pada 110 pasien dengan gangguan SSP terutama Meningoensefalitis Tuberculosa mengalami hiponatremia dan menyimpulkan bahwa salah satu penyebab utama hiponatremia yang ditemukan adalah CSW.<sup>38</sup> Jenis kanker yang sering adalah Glioma dan Astrositoma.<sup>42</sup>

Pasien dengan meningitis tuberkulosis memiliki angka frekuensi hiponatremia yang lebih tinggi dibandingkan dengan infeksi SSP lain yang disebabkan oleh inflamasi leptomeningeal, hidrocephalus, peningkatan tekanan intrakranial dan ventrikulitis.<sup>40</sup>

Setelah tindakan operasi pada daerah SSP bisa adanya bagian otak yang mengalami kerusakan atau tatalaksana cairan setelah operasi yang tidak sesuai dengan keadaan pasien atau dampak dari pengangkatan tumor SSP.<sup>41,42</sup>

### 2.3.3. Patogenesis CSW

Hiponatremi adalah gangguan elektrolit yang umum pada anak-anak dimana natrium plasma kurang dari 135 mmol/l. Etiologi hiponatremi sangat bervariasi, dan diagnosis yang benar didasarkan pada pemahaman yang tepat tentang mekanisme patofisiologi gangguan elektrolit. Terdapat hubungan yang jelas antara munculnya CSW dengan penyakit SSP.<sup>38</sup>

Gangguan saraf simpatis dan peredaran abnormal dari faktor natriuretik, gangguan pengaturan rasa haus, *inhibisi* ADH dan kurangnya asupan garam diketahui sebagai penyebab CSW setelah gangguan daerah SSP. Gangguan dari sistem saraf simpatis dapat mengakibatkan disregulasi natrium dan air pada tingkat ginjal, sehingga menyebabkan perubahan total natrium dan homeostasis air.<sup>1,3,9</sup> Penyakit yang menyebabkan gangguan SSP menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas dari peptida natriuretik, aktivitas adrenergik, dan sistem kardiovaskular.<sup>15,43</sup>

Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa penelitian berusaha untuk menemukan hubungan sebab akibat antara *natriuretic peptide* (NP) dan CSW. Seluruh NP memiliki efek yang kuat terhadap homeostasis kardiovaskuler dengan relaksasi otot polos pembuluh darah sehingga terjadi dilatasi arteri vena dan menurunkan efek simpatis pada pembuluh darah. Pada glomerulus tubulus proximal ginjal terjadi peningkatan filtrasi air dan natrium serta menghambat angiotensin.<sup>2,7,38</sup> *Natriuretic peptide* (NP) juga dihasilkan oleh Medulla Adrenal, yang bekerja lokal menghambat sintesa mineralokortikoid pada parakrin. Hal ini juga dapat menjelaskan tentang kegagalan aldosterone dan renin meningkat pada CSW.<sup>2,7</sup>

Terdapat 4 jenis NP yang telah dikenal yaitu *Atrial Natriuretic Peptide* (ANP), *Brain Natriuretic Peptide* (BNP), *C-Type Natriuretic Peptide* (CNP), dan *Dendroaspis Natriuretic Peptide* (DNP).<sup>8,22,33</sup> Masing-masing peptida memiliki jaringan spesifik yang dominan menghasilkannya, ANP dan DNP dihasilkan oleh atrium jantung, BNP dihasilkan oleh ventrikel jantung dan otak, dan CNP dihasilkan oleh endothelium dan jantung.<sup>1,21,34</sup>

*Brain Natriuretic Peptide* (BNP) mempunyai peran penting sebagai konterregulasi hormon terhadap angiotensin II, norepinephrin, dan endotelin, sehingga dapat menurunkan sintesa dari beberapa neurohormon tersebut dan bekerja sebagai balance vasodilator dimana selanjutnya sebagai hasil pengaruh hemodinamiknya dan kerja langsung pada tubulus, BNP mempunyai pengaruh natriuresis dan diuresis. Pada vaskular perifer BNP menurunkan tonus simpatis dengan mengurangi baroreseptor, dengan menekan pelepasan katekolamin dari saraf autonom, dan dengan *inhibitor* keluarnya saraf simpatis dari SSP.

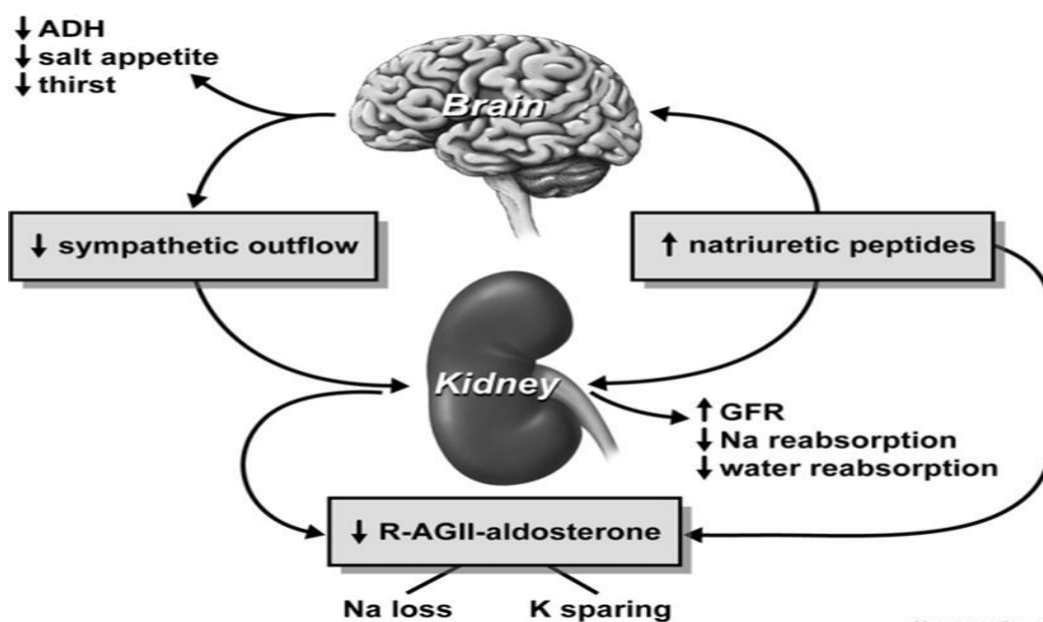
<sup>21,22,33,34</sup>

*Brain Natriuretic Peptide* (BNP) menurunkan aktifitas nilai ambang vagal aferen, menekan reflek takikardi dan vasokonstriksi yang disertai menurunnya preload jantung dan menjamin tahanan beban menurun pada tekanan arteri rata-rata. *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) merangsang dilatasi arteriol afferen ginjal dan konstiksi arteriol efferent, hal ini meningkatkan tekanan dalam kapiler glomerulus dan menyebabkan peningkatan filtrasi glomerulus. *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) juga meningkatkan akumulasi cGMP pada sel mesangial, yang menyebabkan relaksasi sel mesangial dan selanjutnya meningkatkan area permukaan efektif untuk filtrasi. *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) menghambat transport sodium pada duktus koledokus, menurunkan sekresi renin dari makula densa, menghambat pelepasan aldosteron dan menghambat transport air dengan kerja antagonisnya terhadap vasopressin.<sup>21,22,33,34</sup>

Keseluruhan dari aktivitas tersebut berujung kepada peningkatan perfusi, tekanan darah dan dopamin pada ginjal. Terjadinya peningkatan perfusi dan tekanan darah ini akan menyebabkan terganggunya penyerapan kembali dari natrium pada ginjal sehingga akan dapat menyebabkan peningkatan produksi urin

dan penurunan osmolalitas plasma dimana penurunan dari osmolalitas plasma ini dapat menyebabkan perburukan dari edema seluler.<sup>1,10,21,43</sup>

CSW berjalan dengan natriuresis utama yang mengarah ke hipovolemia dan natrium ( $\text{Na}^+$ ) deplesi, tanpa stimulus yang dikenal untuk mengeluarkan sejumlah besar natrium.<sup>1,7,10,43</sup>



Gambar 2.5 Mekanisme CSW<sup>1</sup>

### 2.3.4. Gambaran Klinis dan Laboratorium CSW

Pada pasien dengan penyakit sistem saraf pusat, penting untuk dibedakan antara CSW, SIADH dan Diabetes Insipidus Sentral (DI sentral) karena beberapa kriteria diagnosis hampir sama. Pendekatan diagnosis dan pemantauan didasarkan pada penilaian natrium, kehilangan air, dan volume cairan ekstrasel.<sup>1,7,16,44</sup> Perbedaan utama diantara gangguan tersebut ditemukan pada volume plasma dan ekskresi  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Cl}^-$  urin.<sup>7</sup>

Tabel 2.5. Gambaran klinis hiponatremia<sup>7</sup>

Kadar Natrium	Klinis
>125 mmol/L	Asimtomatis
120-125 mmol/L	Mual, malaise, muntah
120-110 mmol/L	Kram otot, kelemahan, kebingungan, agitasi, delirium dan kejang
<110 mmol/L	Kejang, koma, kerusakan otak permanen, pertahanan saluran pernafasan

*Cerebral Salt Wasting* (CSW) ditandai dengan volume plasma yang rendah dengan gejala dehidrasi, osmolalitas serum rendah, dan ekskresi  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Cl}^-$  yang banyak pada urin, sedangkan SIADH menunjukkan volume plasma tinggi dengan osmolalitas plasma rendah.<sup>18,32,34,43</sup> Diabetes Insipidus Sentral (DI sentral) merupakan gangguan homeostasis air yang ditandai dengan ekskresi urin hipotonik dalam volume besar baik karena kekurangan hormon antidiuretik (ADH) sehingga volume plasma kurang dan osmolalitas plasma tinggi.<sup>6</sup> Tekanan vena sentral rendah menandakan kurangnya volume menunjukkan diagnosis CSW dan peningkatan level vasopressin plasma yang mempengaruhi tingkat volume kontraksi.<sup>1,44,45</sup> Sampai saat ini pemeriksaan baku emas untuk menegakkan diagnosis CSW adalah pemeriksaan osmolalitas darah dan urine serta secara bersamaan dilakukan pemeriksaan kadar natrium darah dan urine.<sup>18,32,43</sup>

Temuan laboratorium lain yang berguna adalah kadar serum bikarbonat, serum asam urat dan serum fosfat. Kadar serum bikarbonat pada CSW mengalami peningkatan, sedangkan SIADH cenderung normal dan penurunan. Kadar serum asam urat cenderung sama-sama rendah pada CSW dan SIADH.<sup>43</sup> Setelah koreksi natrium, ekskresi asam urat pada SIADH akan normal, sedangkan pada CSW tetap bertahan tinggi.<sup>1,18,38</sup> Peningkatan ekskresi Fosfat pada CSW lebih besar daripada SIADH, dimana pada CSW  $>20\%$  dan pada SIADH  $<10\%$ .<sup>1</sup>

Urin pada CSW relatif encer dan kecepatan alirannya tinggi namun osmolaritasnya tinggi karena banyak kehilangan natrium melalui urin. Berbeda dengan SIADH dimana urin pekat, osmolaritas tinggi dan kecepatan aliran rendah.<sup>18</sup> Urin pada DI sentral relative encer, kecepatan alir tinggi dan osmolalitas rendah disertai dengan kehilangan kalium melalui urin.<sup>6</sup>

Penilaian lengkap dari pasien harus dilakukan untuk menyingkirkan penyebab lain yang dapat mengganggu metabolisme  $\text{Na}^+$  dan reabsorpsi ginjal, kelainan bawaan yang mengarah ke resorpsi penurunan  $\text{Na}^+$ , kerusakan tubulus ginjal, insufisiensi adrenal atau hipotiroid.<sup>32</sup> Menurut beberapa penelitian, hiponatremia sebagian besar disebabkan oleh perluasan ECF yang dapat menyebabkan natriuresis.<sup>1,3,7,18</sup>

Tabel 2.6. Perbedaan CSW, SIADH dan DI sentral<sup>1,6,9,15,18</sup>

Indikator	CSW	SIADH	DI sentral
<i>Volume intravascular</i>	Rendah	Normal ke tinggi	Rendah
Kadar natrium serum	Rendah	Rendah	Tinggi
Kadar natrium urin	Sangat tinggi	Tinggi	Rendah
Kadar vasopressin	Rendah	Tinggi	Tinggi
Jumlah urin	Tinggi	Normal ke rendah	Tinggi
Kadar asam urat serum	Rendah	Rendah	Normal
Ekskresi fraksional awal urat	Tinggi	Tinggi	Normal
Ekskresi fraksional urat setelah koreksi hiponatremia	Tinggi	Normal	Normal
Osmolalitas urin	Tinggi	Tinggi	Rendah
Osmolalitas serum	Rendah	Rendah	Tinggi
BUN / kadar urea serum	Tinggi	Rendah atau normal	Normal
Kadar kalium serum	Normal ke tinggi	Normal	Rendah
Tekanan vena sentral	Rendah	Normal ke tinggi	Rendah
Tekanan kapiler paru	Rendah	Normal ke tinggi	Rendah
Kadar peptida natriuretik di otak	Tinggi	Normal	Normal
Ekskresi fosfat pecahan (%)	> 20	<10	<10

Penanda terjadinya penurunan ECF adalah dengan adanya defisit  $\text{Na}^+$  melebihi 2 mmol/kg berat badan. Beberapa tes diagnostik telah digunakan untuk membedakan antara CSW dan SIADH seperti tes furosemide dan infus 100 ml 0,9% NaCl, ketika diagnosis tidak jelas.<sup>32</sup> Keamanan dan kemampuan untuk memproduksi tes ini belum divalidasi dan tidak boleh digunakan. Pada beberapa kasus seperti subarachnoid hemoragik (SAH) atau meningitis bakteri jika dilakukan pembatasan cairan dapat merugikan.<sup>16,26,40</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Berendes dkk (1997) menyatakan bahwa BNP salah satu penyebab terjadi CSW.<sup>22</sup> Bunnag dan Pattanasombatsakul (2012) menyatakan NT pro BNP meningkat pada CSW dengan *cutoff* 518 pg/ml.<sup>23</sup> Rimesh Pal dkk (2018) menyatakan NT pro BNP meningkat pada CSW dengan *cutoff* 125 pg/ml.<sup>24</sup> Tobin dkk (2018) menyatakan pemeriksaan NT pro-BNP sebagai pemeriksaan yang cepat dan mudah pada CSW dengan *cutoff* 125 pg/ml.<sup>25</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Misra dkk (2017) menyatakan bahwa NT pro BNP meningkat pada CSW namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara CSW dan SIADH.<sup>26</sup>

Pemeriksaan kadar *natriuretic peptide* dengan memeriksa kadar NT pro-BNP darah. NT pro-BNP merupakan bentuk inaktif dari BNP yang diproduksi dari molekul yang sama dengan waktu paruh lebih panjang (90menit) dan lebih stabil. Sehingga dalam berbagai penelitian untuk mengetahui kadar *natriuretic peptide* yang diteliti adalah NT pro-BNP. Metode dalam pemeriksaan NT pro-BNP, yaitu metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), metode radioimmunoassay (RIA) dan immunoradiometric assay (IRMA) atau fluorescence immunoassay (FI). Metode RIA telah diperkenalkan sejak 10 tahun lalu, metode ini dilakukan secara tidak langsung yaitu melalui ekstraksi, sample pertama kali diinkubasi dengan BNP-antibody selama 24 jam lalu ditambahkan <sup>125</sup>I-BNP, diinkubasi lagi 24 jam untuk meningkatkan sensitivitas. Pada metode IRMA tidak diperlukan ekstraksi, jadi merupakan metode langsung atau *direct assay*, menggunakan dua *monoclonal antibody* dan membutuhkan inkubasi selama 20 jam, sample yang dibutuhkan hanya 100uL. ELISA adalah dengan *two-step sandwich enzyme immunoassay*, dimana dengan menggunakan dua antibodi monoklonal yaitu antibodi monoklonal spesifik terhadap NT-proBNP yang terdapat di *microplate* dan antibodi monoklonal lain spesifik terhadap epitop NT-proBNP berbeda yang dikonjugasikan ke biotin.<sup>21,22,33</sup>

### 2.3.5. Tatalaksana CSW

Tatalaksana pengelolaan CSW dimulai dengan pengobatan proses neurologis yang mendasarinya. CSW ditandai dengan penggantian garam yang kuat untuk mengkompensasi garam yang telah dibuang oleh ginjal baik menggunakan saline isotonik atau hipertonik.<sup>9,10,18,46</sup> Sementara SIADH membutuhkan pembatasan



cairan yang menyebabkan kelebihan cairan secara relatif, seperti penekanan vasopressin. CSW sindrom dan SIADH sama-sama memerlukan Na<sup>+</sup> pengganti, tetapi sebagian besar kasus hiponatremia dapat dikelola tanpa pemberian saline hipertonik.<sup>47</sup>

Tabel 2.7. Terapi CSW dan SIADH<sup>14</sup>

Terapi	CSW	SIADH
Normal saline	+	-
Fludrokortison	+	-
Hipertonik saline	+	+
Retriksi cairan	-	+
Demosiklin	-	+
Furosemid	-	+
Antagonis vasopressin	-	+

Pengobatan untuk CSW harus dilakukan dalam dua bagian. Pertama, untuk menaikkan natremia ke tingkat yang aman. Kedua, untuk mengganti Na<sup>+</sup> dan volume cairan tubuh. Penggantian harus dilakukan secara perlahan untuk menghindari komplikasi lebih lanjut seperti *pontine myelinolysis*.<sup>1,9,10,48</sup> Peningkatan serum natrium tidak lebih cepat dari 0,7 mEq per liter per jam, dengan total perubahan harian maksimum tidak melebihi 20 mEq per liter.<sup>15</sup> Penurunan volume plasma berpotensi memperburuk aliran darah otak dengan meningkatkan kekentalan darah dan penurunan curah jantung. Telah dilaporkan bahwa penatalaksanaan yang tepat terhadap CSW dapat mencegah iskemia serebral vasospastic setelah SAH.<sup>44,49,50</sup>

Fludrocortisone adalah obat kortikosteroid sintesis yang berperan sebagai agonis reseptor aldosterone yang kuat. Dilaporkan efektif dalam dosis 0,05 sampai 0,1 mg dua kali sehari dengan sediaan fludrocortisone asetat tablet 100 mcg. Fludrocortisone langsung bekerja pada tubulus ginjal untuk meningkatkan reabsorpsi natrium. Efek sampingnya seperti hipokalemia, edema paru dan hipertensi dapat terjadi jika diberikan dalam jangka panjang. Oleh karena itu digunakan hanya jika hiponatrium dan penggantian cairan tidak dapat untuk mencegah kelebihan natriuresis.<sup>7,51,52</sup>

Demosiklin adalah obat antibiotik tetrasiklin yang juga dapat digunakan untuk mengobati ketidakseimbangan hormon ADH sehingga menimbulkan efek

peningkatan jumlah urin. Obat ini direkomendasikan untuk anak diatas 12 tahun dengan dosis terbagi 2 yaitu dosis awal 900-1200mg/hari dalam 2-4x pemberian dan dosis pemeliharaan 600-900mg/hari dalam 2-4x pemberian.<sup>3,37</sup>

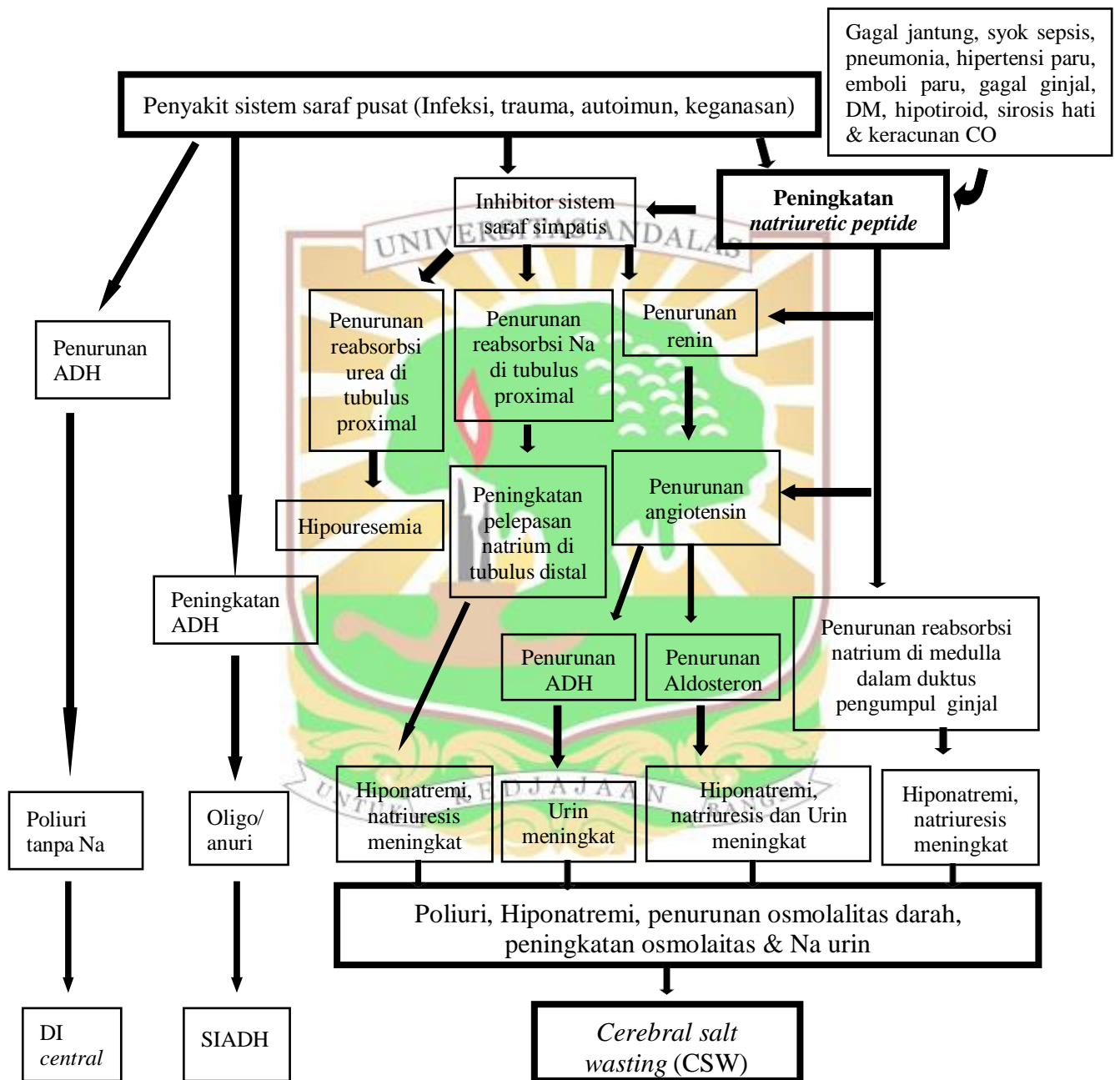
Furosemide adalah obat golongan diuresis yang digunakan untuk pembuangan cairan atau garam yang berlebih di tubuh melalui urin. Sediaannya ada berupa sirup, tablet dan injeksi. Furosemid berefek menguatkan kerja obat penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE inhibitor) dan antagonis resptor angiotensin II. Dosis harian dapat diberikan 20-80mg dengan 1x pemberian.<sup>32</sup>

Antagonis vasopresin sebagai agen aquaretik yaitu meningkatkan ekskresi air tanpa mengurangi elektrolit lain dan sedikit berefek stimulasi terhadap hormon. Dosis dapat diberikan 15mg satu kali sehari dan dapat dinaikkan menjadi 30mg sekali sehari minimal setelah 24 jam dengan dosis maksimal 60mg satu sehari.<sup>53</sup>



**BAB 3**  
**KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEPTUAL**  
**DAN HIPOTESIS PENELITIAN**

**3.1 Kerangka Teori**



Gambar 3.1 Kerangka Teori

## Penjelasan kerangka teori

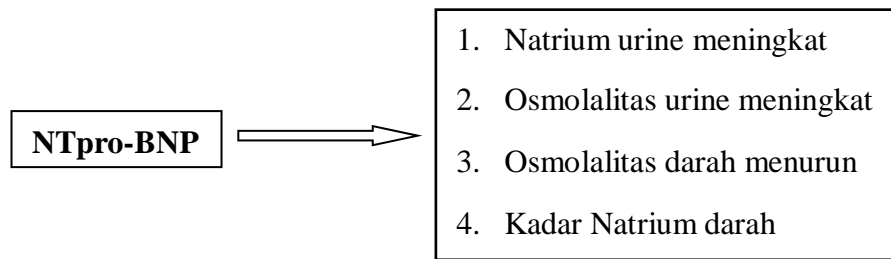
Kondisi penyakit pada sistem saraf pusat baik disebabkan oleh trauma kepala, post operasi kepala, infeksi sistem saraf pusat, keganasan dan metastase, menyebabkan inhibitor sistem saraf simpatis dan meningkatkan produksi dari *natriuretic peptide* (ANP, BNP/NT pro BNP, CNP dan DNP). Penurunan sistem saraf simpatis menyebabkan reabsorpsi natrium dan urea di tubulus proximal menurun serta penurunan produksi renin sehingga sistem renin angiotensin dan aldosterone (RAAS) terganggu.<sup>1,3,9,15</sup>

*Natriuretic Peptide* (NP) dapat meningkat pada keadaan gagal jantung, penyakit SSP, syok sepsis, pneumonia, hipertensi paru, emboli paru akut, gagal ginjal, diabetes melitus, hipotiroid, sirosis hati dan keracunan karbon monoksida. Peningkatan *natriuretic peptide* (NP) mempunyai peran penting sebagai konterregulasi hormon terhadap angiotensin II, antidiuretik hormon, aldosteron, dan endotelin. Penurunan sintesa dari beberapa neurohormon tersebut dan menimbulkan vasodilator berpengaruh terhadap hemodinamik dan kerja langsung pada tubulus, serta mempunyai pengaruh natriuresis dan diuresis. Pada vaskular perifer NP menurunkan tonus simpatis dengan mengurangi baroreseptor, dengan menekan pelepasan katekolamin dari saraf autonom, dan dengan menginhibitor keluarnya saraf simpatis dari SSP.<sup>20-23,33,34</sup>

Keseluruhan dari aktivitas tersebut menyebabkan peningkatan perfusi, tekanan darah dan dopamin pada ginjal. Terjadinya peningkatan perfusi dan tekanan darah menyebabkan terganggunya penyerapan kembali dari natrium pada ginjal sehingga menyebabkan peningkatan produksi urin beserta natrium dan penurunan osmolalitas plasma serta hiponatremi. Keadaan itu semua dikenal dengan *cerebral salt wasting* (CSW).<sup>1,7,10,43</sup>

Penyakit SSP juga bisa saja mengakibatkan hal lain yaitu penurunan sekresi ADH tanpa diikuti natriuresis sehingga terjadi poliuri tanpa disertai pelepasan natrium dalam urin, hal ini dikenal dengan *diabetes insipidus central* (DI central).<sup>6</sup> Peningkatan sekresi ADH menyebabkan oliguri ataupun anuri sehingga terjadi *pseudohiponatremi*, hal ini dikenal dengan *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone* (SIADH).<sup>3,18</sup>

### 3.2 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3.2. Kerangka konsep

Keterangan:  yang diteliti

### 3.3 Hipotesis

NT-pro BNP dapat digunakan sebagai parameter diagnostik *Cerebral Salt Wasting* pada anak menderita gangguan sistem saraf pusat yang poliuri.



## **BAB 4**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan suatu uji diagnostik dengan rancangan potong lintang (*cross sectional study*).

#### **4.2. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di Bagian Anak RSUP Dr M Djamil Padang, laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr M Djamil Padang dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran UNAND Padang dilakukan mulai Januari s.d Desember 2022.

#### **4.3. Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **4.3.1 Populasi**

Populasi penelitian adalah anak usia 1 bulan sampai 18 tahun dengan penyakit SSP yang poliuri dirawat di Bagian Anak RSUP Dr. M. Djamil Padang mulai Januari s.d Desember 2022.

##### **4.3.2. Sampel Penelitian**

Sampel penelitian adalah seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak terdapat kriteria eksklusi.

#### **4.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

##### **4.4.1. Kriteria Inklusi**

1. Pasien dengan kadar natrium serum rendah ( $Na < 135$  mmol/L).
2. Orang tua pasien menyetujui dan bersedia mengikuti penelitian ini dengan menandatangani *informed consent*.

##### **4.4.2. Kriteria Eksklusi**

1. Pasien dengan gangguan fungsi ginjal.
2. Pasien dengan gagal jantung.
3. Kelainan yang berhubungan dengan gangguan resorpsi  $Na^+$  yaitu penyakit Addison, hipotiroid, hiperplasia adrenal kongenital, cerebral palsy.
4. Kelainan yang berhubungan dengan poliuri yaitu diabetes meilitus dan polidipsi primer.

#### 4.5. Besar Sampel

Besar sampel ditentukan dengan rumus:

$$n = \frac{Z\alpha^2 \text{sen} (1 - \text{sen})}{d^2P}$$

Keterangan :

n = besar sampel

Z $\alpha$  = derivat baku dari tingkat kesalahan (ditetapkan peneliti) = 1,96

Sen = sensitivitas = 95% = 0,95

d = presisi penelitian (ditetapkan peneliti) = 10%

P = prevalensi CSW pada anak dengan trauma kepala 34,6% (literatur)

Dengan rumus diatas maka besar sampel untuk estimasi sensitivitas adalah:

$$n = \frac{(1,96)^2 \cdot 0,95 (1-0,95)}{(0,1)^2 \cdot 0,346}$$

$$n = \frac{0,18248}{0,00346} = 52$$

Dengan kemungkinan drop out sebesar  $\pm 10\%$ , maka jumlah sampel menjadi 57.

#### 4.6. Teknik Pengambilan Sampel

Sampel dipilih secara *non probability sampling* dengan teknik konsektif, sehingga semua populasi anak dengan penyakit sistem saraf pusat yang poliuri dan memenuhi kriteria inklusi dan tidak terdapat kriteria eksklusi dimasukkan ke dalam penelitian.

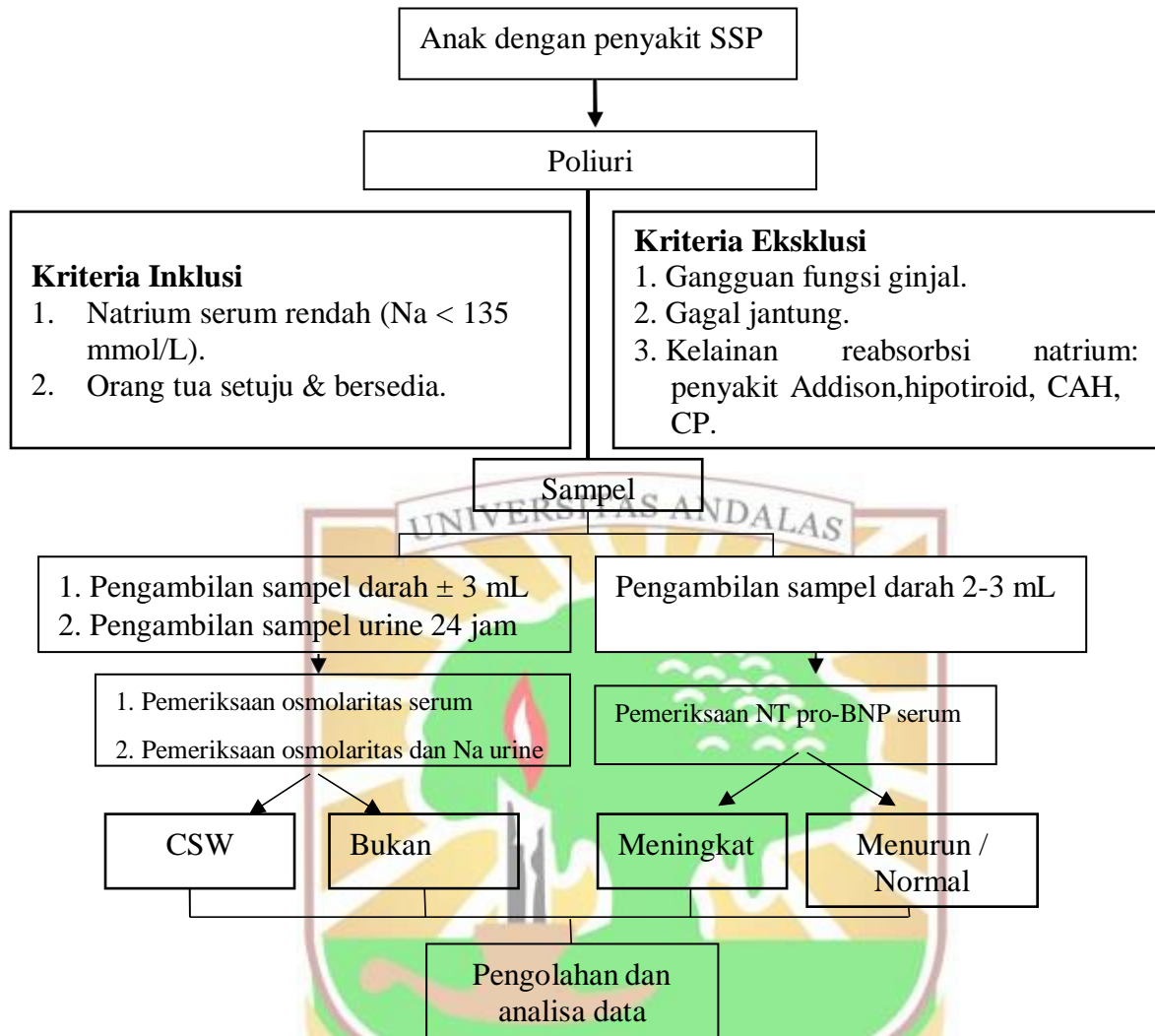
#### 4.7. Variabel Penelitian

- Variabel Bebas: NT-pro BNP
- Variabel Tergantung: hiponatremia, Osmolalitas serum, osmolalitas urin, natrium urin.

#### 4.8. Izin Penelitian

Penelitian ini dilakukan setelah lulus uji etik dari Komite Etik Penelitian RSUP Dr M Djamil Padang sesuai dengan tata aturan yang berlaku. Persetujuan penelitian diminta kepada orang tua anak yang memenuhi kriteria inklusi, tidak termasuk kriteria eksklusi serta sesuai dengan kode etik penelitian, dengan menandatangani formulir izin penelitian setelah mendapatkan penjelasan dari peneliti.

#### 4.9. Alur Penelitian



Gambar 4.1. Alur penelitian

#### 4.10. Definisi Operasional

##### 1. NT-pro BNP

Definisi : Suatu pemeriksaan laboratorium dengan menggunakan metode ELISA secara *in vitro* untuk menilai kadar *natriuretic peptide* di dalam darah secara kuantitatif.

Cara ukur : Metode ELISA dengan kit Bioassay Technology Laboratory secara kuantitatif yang dilakukan oleh petugas laboratorium biomedik.

Alat ukur : ELISA manual

Hasil ukur : Index, satuan pg/ml. Kadar normal < 125 pg/ml.

Skala ukur : Rasio



## 2. Osmolalitas Darah

Definisi : Suatu pemeriksaan laboratorium dengan menggunakan metode *freezing point depression osmometer* secara *in vitro* untuk menilai osmolalitas di dalam serum secara kuantitatif.

Cara ukur : Metode *freezing point depression osmometer* secara kuantitatif yang dilakukan oleh petugas laboratorium.

Alat ukur : Osmometer

Hasil ukur : Index, satuan mOsmol/L. Kadar normal 275 -295 mOsmol/L.

Skala ukur : Rasio

## 3. Osmolalitas Urin

Definisi : Suatu pemeriksaan laboratorium dengan menggunakan metode *freezing point depression osmometer* secara *in vitro* untuk menilai osmolalitas di dalam urine secara kuantitatif.

Cara ukur : Metode *freezing point depression osmometer* secara kuantitatif yang dilakukan oleh petugas laboratorium.

Alat ukur : Osmometer

Hasil ukur : Index, satuan mOsmol/L. Kadar normal 300 - 900 mOsmol/L.

Skala ukur : Rasio

## 4. Natrium Serum

Definisi : Suatu pemeriksaan laboratorium dengan menggunakan metode *ion selective electrode direct* secara *in vitro* untuk menilai natrium di dalam serum secara kuantitatif.

Cara ukur : Metode *ion selective electrode direct* secara kuantitatif yang dilakukan oleh petugas laboratorium.

Alat ukur : Elektrolit analyzer

Hasil ukur : Index, satuan mMol/L. Kadar normal 135-145 mOsmol/L.

Skala ukur : Rasio

## 5. Natrium Urin

Definisi : Suatu pemeriksaan laboratorium dengan menggunakan metode *ion selective electrode direct* secara *in vitro* untuk menilai natrium di dalam urine secara kuantitatif.

Cara ukur : Metode *ion selective electrode direct* secara kuantitatif yang dilakukan oleh petugas laboratorium.

Alat ukur : Elektrolit analyzer

Hasil ukur : Index, satuan mEq/L. Kadar normal 40-220 mEq/L.

Skala ukur : Rasio

#### 6. Poliuri

Definisi : Suatu keadaan dimana jumlah urin lebih dari normal.

Cara ukur : Menjumlahkan semua urin dalam 24 jam dan dibagi dengan berat badan.

Alat ukur : Timbangan

Hasil ukur : Index, satuan L/24jam atau ml/kg/jam.

Poliuri jika diuresis :

>100-110 ml/Kg/24 jam pada usia 1 bulan s.d 2 tahun

≤ 50 ml/Kg/24 jam pada anak yang lebih tua.

Secara umum: >2 ml/kg/jam.<sup>6</sup>

Skala ukur : Rasio

#### 7. Cerebral Salt Wasting (CSW)

Definisi : Suatu kondisi klinis yang ditandai dengan hilangnya natrium darah (kadar natrium serum < 135 mMol/L) yang disebabkan oleh diekskresikannya natrium bersama urin pada pasien dengan penyakit sistem saraf pusat (SSP) yang poliuri.

Cara ukur : Pemeriksaan osmolalitas dan kadar natrium serum serta osmolalitas dan kadar natrium urin 24 jam.

Alat ukur : *Electrolyte analyzer* dan Osmometer

Hasil ukur : CSW adalah jika mengalami penyakit SSP, poliuri, hiponatremia, kadar natrium urin tinggi, osmolalitas serum menurun dan osmolalitas urin meningkat.<sup>1,18</sup>

Skala ukur : Nominal.

### 4.11. Prosedur Penelitian

1. Semua anak dengan penyakit SSP yang poliuri di Bagian Anak RSUP Dr. M. Djamil Padang mulai Januari sampai Desember 2022 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi, diambil sebagai sampel penelitian (*consecutive sampling*), kemudian dicatat data dasar (nama, umur, jenis kelamin, jenis penyakit SSP, diuresis, nilai kadar natrium darah).

2. Dilakukan pemeriksaan laboratorium darah dan urin terhadap osmolalitas dan kadar natrium serta pemeriksaan NT pro-BNP.
3. Dilakukan pengambilan sampel darah oleh peneliti untuk pemeriksaan laboratorium osmolalitas dan Nt-pro BNP, dengan teknik sebagai berikut:
  - a. Bersihkan kulit di daerah sekitar vena yang akan diambil darahnya dengan menggunakan alkohol 70%, kemudian bersihkan dengan cairan *povidon iodine* 10% dan keringkan.
  - b. Gunakan jarum suntik steril *disposable* 5 ml, kemudian tusukkan ke lokasi vena yang telah dibersihkan, dan ambil sampel darah sebanyak 5-6 ml. Darah tersebut dimasukkan ke dalam 2 buah *vacutainer* yang untuk pemeriksaan.
4. Sampel darah dikirim ke laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr M Djamil untuk pemeriksaan osmolalitas serum. Sampel lainnya yang telah berupa serum dikirim ke laboratorium biomedik dan dilakukan pemeriksaan NT pro-BNP dari sampel darah menggunakan metode ELISA secara kuantitatif:
  - a. Siapkan semua reagen, larutan standar dan sampel sesuai instruksi. Bawa seluruh reagen ke dalam temperature ruang sebelum digunakan. Pengujian dilakukan pada suhu ruang.
  - b. Tentukan jumlah strip yang akan digunakan untuk pengujian. Masukkan strip kedalam rangka untuk digunakan. Strip yang tidak digunakan harus disimpan dalam suhu 2-8 derajat celcius.
  - c. Masukkan 50  $\mu$ l standar ke dalam tempat penampungan standar. Catatan: jangan menambah antibodi ke dalam tempat penampungan standar karena larutan standar mengandung antibodi *biotinylated*.
  - d. Masukkan 40  $\mu$ l sampel ke tempat penampungan sampel dan tambahkan 10 $\mu$ l antibodi anti HE-4 ke dalam tempat penampungan sampel, kemudian tambahkan 50  $\mu$ l streptavidin-HRP kedalam tempat penampungan sampel dan ke dalam tempat penampungan standar (bukan ke dalam tempat control yang kosong). Campurkan dengan baik. Tutup penampung dengan penyegel. Letakkan selama 60 menit dalam suhu 37 derajat celcius.
  - e. Perikat dan cuci penampung sebanyak 5 kali dengan buffer bilas. Rendam tempat penampungan dengan setidaknya 0,35 ml buffer bilas selama 30

detik sampai 1 menit setiap kali bilas. Untuk pencucian otomatis, aspirasi atau tuang setiap tempat penampungan dan bilas 5 kali dengan buffer bilas. Keringkan tempat penampungan kedalam handuk kertas atau bahan lain yang bersifat menyerap.

- f. Tambahkan 50 $\mu$ l larutan substrat A ke dalam tempat penampungan dan kemudian tambahkan 50  $\mu$ l larutan substrat B ke dalam setiap tempat penampungan. Letakkan tempat penampungan dengan perekat yang baru selama 10 menit pada suhu 37 derajat celcius di dalam ruangan gelap.
  - g. Tambah 50 $\mu$ l larutan stop kedalam setiap tempat penampungan, warna biru akan berganti menjadi kuning secara langsung.
  - h. Tentukan kepadatan optikal (OD Value) ke dalam tempat penampungan segera dengan menggunakan pembaca *microplate* yang diatur ke 450 nm dalam 10 menit setelah menambahkan larutan.<sup>54</sup>
5. Bersamaan dengan sampel tersebut juga dilakukan pengumpulan sampel urin 24 jam untuk dikirim ke laboratorium Patologi Klinik RSUP DR M Djamil untuk dilakukan pemeriksaan osmolalitas urin dan natrium urin.
  6. Data yang diperoleh diolah dan dianalisis secara statistik serta dilakukan uji diagnostik.

#### **4.12. Pengolahan dan Analisis Data**

Analisa data dalam penelitian ini dilakukan sebagai berikut:

- 1) Analisa univariat

Analisis univariat dilakukan terhadap setiap variabel dari hasil penelitian. Data ditampilkan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi pada variable kategori dan tendensi sentral (mean/ median, standar deviasi, minimum dan maksimum) pada variable numerik.

- 2) Uji Diagnostik

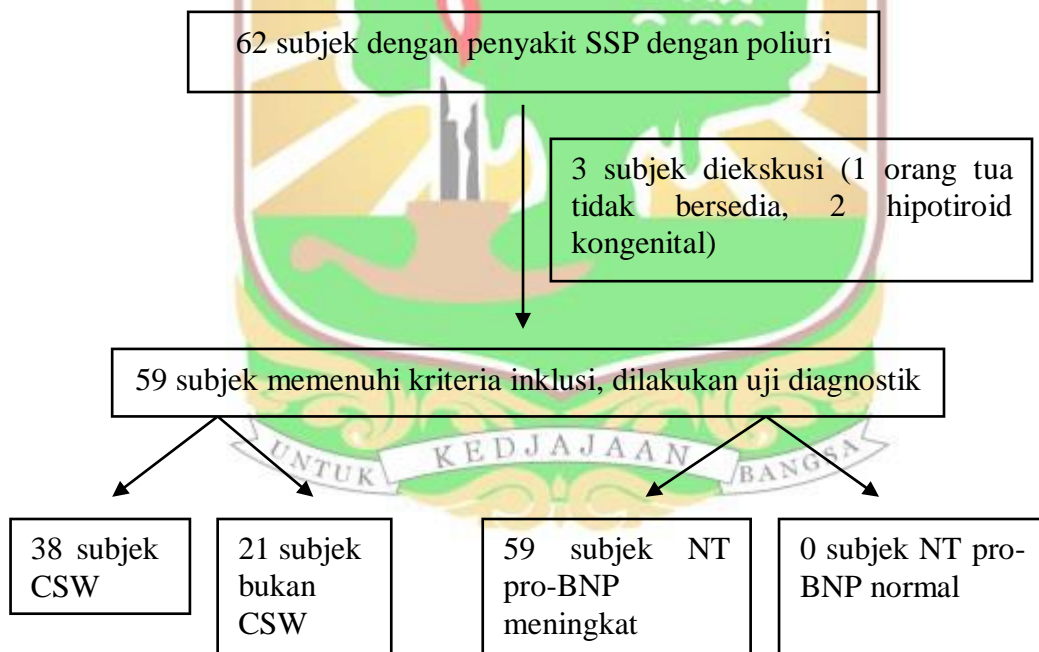
Uji diagnostik untuk mengetahui cut off point kadar NT pro-BNP dalam menegakkan diagnosis pada anak dengan penyakit susunan saraf pusat dan CSW yang dirawat di bangsal anak RSUP Dr. M Djamil Padang dilakukan berdasarkan analisis *receiver operating curve* (ROC) yang memiliki nilai *area under curve* (AUC) lebih besar atau sama dengan nilai AUC yang diharapkan. Nilai klasifikasi AUC digambarkan sebagai berikut 0.90-1

(sangat baik), 0.80-0.90 (baik), 0.70-0.80 (kurang baik), 0.60-0.70 (lemah) and 0.50-0.60 (gagal). Sedangkan sensitifitas dan spesifisitas digambarkan sebagai berikut >90% (sangat baik), 80-89% (baik), 70-79% (kurang baik), 60-69% (lemah) and 50-59% (gagal). Secara klinis dikatakan baik apabila model tersebut mampu tatalaksana.



## BAB 5 HASIL PENELITIAN

Penelitian uji diagnostik dilakukan selama periode Januari sampai Desember 2022 dengan rancangan potong lintang, observasional, dan analitik di Bagian Anak RS Dr. M. Djamil Padang terhadap 62 subjek yang menderita penyakit sistem saraf pusat yang poliuri yang dipilih secara *consecutive sampling*. Dari 62 subjek yang di teliti, 3 subjek dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dengan 1 subjek orang tua tidak bersedia, 2 subjek pasien dengan hipotiroid kongenital. Sebanyak 59 subjek yang di teliti, dilakukan pemeriksaan Osmolalitas serum, Osmolalitas urin dan Natrium urin serta kadar NT-pro BNP. Hasil yang didapat 38 subjek memenuhi kriteria CSW dan 21 subjek bukan CSW, serta 59 subjek kadar NT pro-BNP serum meningkat dari nilai normal.



Gambar 5.1 Alur rekrutmen sampel

## 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Selama periode penelitian terdapat 59 subjek yang berhasil dilakukan pengambilan sampel dengan rincian lokasi pengambilan sampel; 41 di PICU dan 18 di bangsal anak RSUP Dr.M.Djamil Padang. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 5.1 berikut ini.

**Tabel 5.1. Karakteristik subjek penelitian**

Karakteristik	f (%)	Median(min-max)
<b>Usia, (tahun)</b>		
Pra sekolah (>1 bulan–6 tahun)	39 (66,1)	
Anak sekolah (>6–10 tahun)	8 (13,6)	
Remaja (>10-18 tahun)	12 (20,3)	
<b>Jenis kelamin, f (%)</b>		
Laki-laki	32 (54,2)	
Perempuan	27 (45,8)	
<b>Jenis penyakit sistem saraf pusat</b>		
Infeksi	48 (81,4)	
Perdarahan	6 (10,2)	
Keganasan	3 (5,1)	
Autoimun	2 (3,4)	
<b>NT pro-BNP (pq/ml)</b>		5625 (1972-24782)

Data disajikan dalam bentuk median (minimal-maksimal) karena data tidak terdistribusi normal

Berdasarkan Tabel 5.1 karakteristik subjek penelitian didapatkan kelompok usia terbanyak adalah prasekolah (>1 bulan-6 tahun) yaitu sebanyak 39 subjek (66,1%) yang diikuti oleh kelompok remaja (>10-18 tahun) dan anak sekolah (>6-10 tahun). Sebagian besar subjek berjenis kelamin laki-laki (54,2%). Pengelompokan berdasarkan jenis penyakit SSP dibagi menjadi 4 kelompok yaitu penyakit infeksi sebanyak 48 orang (81,4%), perdarahan sebanyak 6 orang (10,2%), keganasan sebanyak 3 orang (5,1%), autoimun sebanyak 2 orang (3,4%).

Semua subjek merupakan anak yang mengalami poliuri dan hiponatremia (Na serum <135 mMol/L) serta dilakukan uji normalitas dengan uji *Kolmogorof-Smirnov* terhadap kadar NT pro-BNP serum. Distribusi kadar NT pro-BNP serum tidak menyebar secara normal sehingga didapatkan median yaitu 5625 (1972 – 24782) pq/ml.

## 5.2 Perbandingan antara CSW dengan bukan CSW pada Penyakit Sistem Saraf Pusat yang Poliuri

Uji normalitas *Kolmogorof-Smirnov* kadar natrium serum, osmolalitas serum, natrium urin, osmolalitas urin dan NT pro-BNP pada kelompok CSW dan bukan CSW. Distribusi seluruh data ditemukan tidak normal, sehingga didapatkan hasil median dari setiap variabel. Uji *Mann-Whitney* dilakukan untuk membandingkan antara CSW dengan bukan CSW pada penyakit SSP yang mengalami poliuri. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa perbedaan antara kedua kelompok (CSW dan bukan CSW) bermakna ( $p < 0,001$ ) karena semua variabel didapatkan *p-value*  $< 0,05$  seperti terlihat pada tabel 5.2.

**Tabel 5.2 Perbandingan antara CSW dengan bukan CSW pada Penyakit Sistem Saraf Pusat yang Poliuri**

Variabel [median (min-max)]	Kelompok		p-Value
	CSW	Bukan CSW	
Na Serum (mmol/L)	125 (112-131)	129 (127-130)	<0,001
Na Urin (mmol/24 jam)	235 (224-254)	226 (218-234)	<0,001
Osmolalitas Serum (mOsm/KgH <sub>2</sub> O)	267 (200-273)	273 (265-280)	<0,001
Osmolalitas Urin (mmol/24 jam)	908 (894-930)	900 (857-906)	<0,001
NT pro-BNP (pg/ml)	6573 (4284-24782)	4637 (1972-5608)	<0,001

Data tidak berdistribusi normal sehingga analisis menggunakan non parametrik (*Mann-Whitney*).  
 \*= signifikan ( $p$ -Value  $< 0,05$ )

Berdasarkan tabel 5.2 diketahui bahwa kadar natrium serum pada kelompok CSW lebih rendah dari kelompok bukan CSW dengan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,001$ ) walaupun semua subjek mengalami hiponatremi. Kadar natrium urin pada kelompok CSW lebih tinggi dari kelompok bukan CSW dengan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,001$ ). Osmolalitas serum pada kelompok CSW lebih rendah dari kelompok bukan CSW dengan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,001$ ). Osmolalitas urin pada kelompok CSW lebih tinggi dari kelompok bukan CSW dengan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,001$ ). Kadar NT pro-BNP serum pada kelompok CSW lebih tinggi dari kelompok bukan CSW dengan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,001$ ).



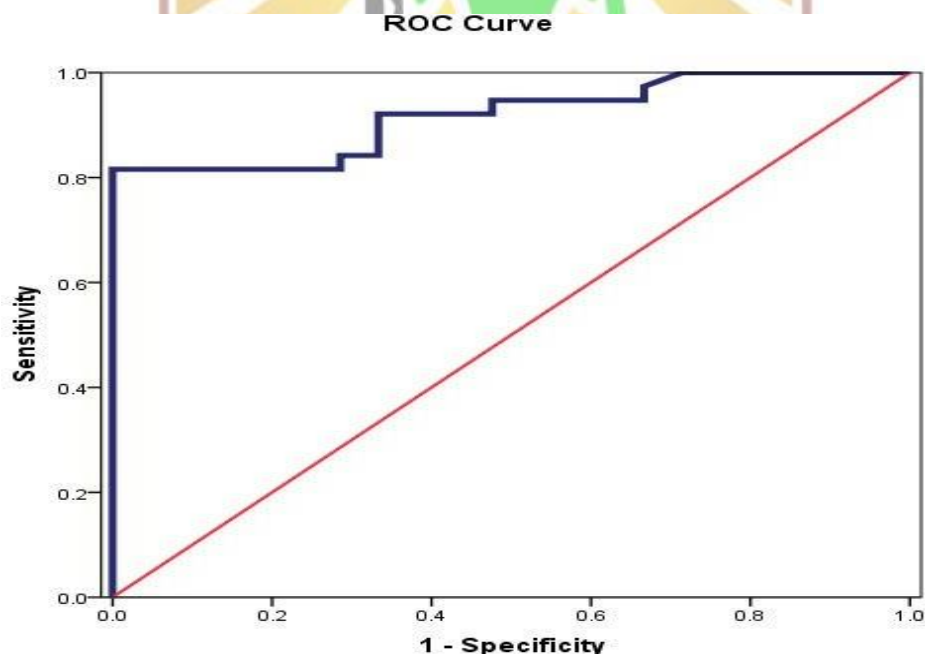
### 5.3 Nilai Diagnostik NT-pro BNP untuk mendiagnosis *Cerebral Salt Wasting* (CSW)

Mencari nilai titik potong kadar NT pro-BNP dalam mendiagnosis CSW pada anak yang menderita penyakit SSP dengan poliuri, maka terlebih dahulu dibuat kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) seperti terlihat pada gambar 5.2. Berdasarkan kurva ROC tersebut diperoleh nilai *Area Under Curve* (AUC) pada uji diagnostik bertujuan untuk menilai seberapa baik suatu instrument digunakan dalam mendeteksi diagnosis CSW pada anak yang menderita penyakit SSP.

**Tabel 5. 3.1 Area Under Curve (AUC)**

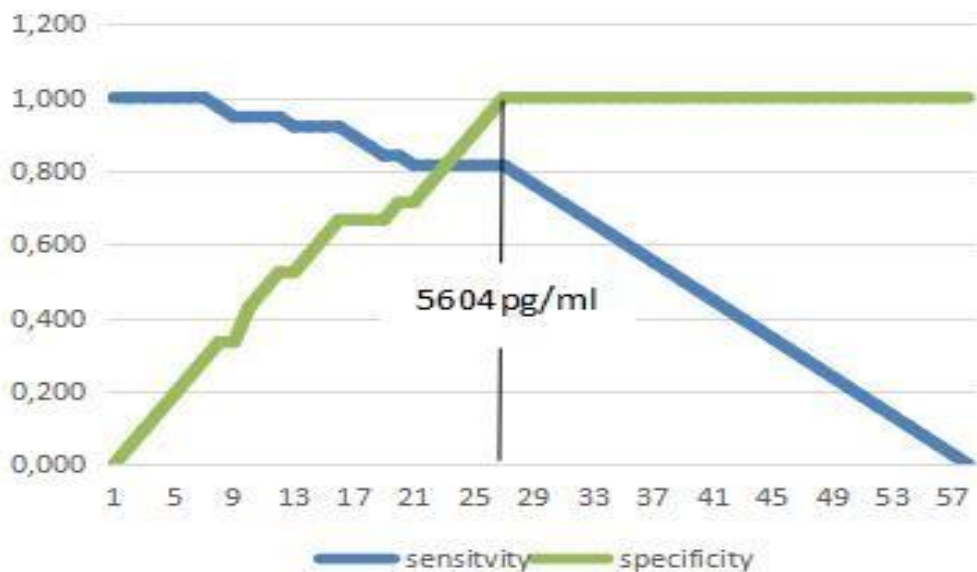
AUC	95% CI	p-value
0,918	0,850–,986	<0,001

Hasil analisis menunjukkan nilai AUC adalah 0,918 ( $> 0,8$ ; p-value  $<0,05$ ). Hal ini berarti bahwa secara akurasi nilai NT-pro BNP mampu mendiagnosa status *Cerebral Salt Wasting* pada anak yang menderita penyakit sistem saraf pusat yang poliuri sebesar 91,8%.



**Gambar 5.2** Kurva ROC dari NT-pro BNP pada *Cerebral Salt Wasting* (CSW)

### Penentuan titik potong kadar NT pro-BNP



**Gambar 5.3** Kurva *cut off* kadar NT pro-BNP serum

Berdasarkan kurva baris (kurva tarik ulur nilai sensitifitas dan spesifisitas), maka nilai *cut off* optimal kadar NT pro-BNP dalam memprediksi diagnosis CSW berada pada titik no.23 bernilai 5492pg/ml dengan sensitifitas 81,6% dan spesifisitas 81%. Dilihat dari data *file Microsoft Office Excel* (lampiran) titik no.26 bernilai 5604pg/ml dengan sensitifitas 81,6% dan spesifisitas 95,2% (gambar 5.3). *Cut off* jika berdasarkan nilai median NT pro-BNP yaitu bernilai 5625pg/ml dengan sensitifitas 78,9% dan spesifisitas 100% (Lampiran *file Microsoft Office Excel*). *Cut off* jika berdasarkan nilai median NT pro-BNP pada kelompok CSW yaitu bernilai 6573pg/ml dengan sensitifitas 50% dan spesifisitas 100% (Lampiran *file Microsoft Office Excel*).

Pemeriksaan kadar NT pro-BNP dengan tujuan untuk diagnostik, maka penulis mencoba mencari nilai *cut off* yang paling baik dari beberapa kemungkinan *cut off* yang ada. Kadar 5604pg/ml memiliki sensitivitas (81,6%) yang bernilai baik dan spesifisitas yang paling baik (95,2%). Berdasarkan nilai *cut off* NT-pro BNP 5604pg/ml, kemudian subjek penelitian dikelompokkan.

Sebelum melakukan uji diagnostik, diperlukan nilai positif benar, negatif benar, positif palsu dan negatif palsu untuk memudahkan penghitungan sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value* (PPV) dan *negative predictive value* (NPV). Tabel 5.3.3 menunjukkan dari hasil pengukuran didapatkan jumlah

positif benar adalah 31, jumlah negatif benar adalah 7, jumlah negatif palsu adalah 20, dan jumlah positif palsu adalah 1. Setelah itu dilanjutkan untuk perhitungan sensitifitas yaitu {positif benar dibagi dengan (positif benar tambah negative benar) lalu dikali 100%}. Perhitungan spesifitas yaitu {negatif palsu dibagi dengan (negatif palsu tambah positif palsu) lalu dikali 100%}. Perhitungan *positive predictive value* (PPV) yaitu {positif benar dibagi dengan (positif benar tambah positif palsu) lalu dikali 100%}. Perhitungan *negative predictive value* (NPV) yaitu {negatif palsu dibagi dengan (negatif palsu tambah negative benar) lalu dikali 100% }.

**Tabel 5.3.2 Uji Diagnostik *Cerebral Salt Wasting* pada anak yang menderita gangguan sistem saraf pusat**

		Status CSW pada anak yang penderitanya gangguan SSP		
		CSW (n)	Tidak CSW (n)	Total (n)
NTproBNP	≥5604 pg/ml (n)	31	1	32
	<5604 pg/ml (n)	7	20	27
	Total (n)	38	21	59

Keterangan:

Sensitivitas : 81,6%

Spesifitas : 95,2%

PPV : 96,9%

NPV : 74,1%

Penelitian uji diagnostik diperlukan nilai spesifisitas dan nilai sensitifitas yang baik, terutama nilai spesifisitas. Hasil uji diagnostik pada tabel 5.3.2 didapatkan hasil sensitifitas 81,6% (>80%) bernilai baik, spesifitas 95,2% (>90%) bernilai sangat baik. Penelitian ini memenuhi kriteria uji diagnostik, maka pemeriksaan kadar NT pro-BNP serum dapat digunakan untuk diagnostik CSW pada anak yang menderita penyakit SSP dengan poliuri.

## BAB 6 PEMBAHASAN

### 6.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada 59 anak yang menderita penyakit SSP yang poliuri. Pada penelitian ini didapatkan kelompok terbanyak adalah usia prasekolah (>1 bulan-6 tahun) yaitu 39 orang (66,1%), diikuti oleh kelompok usia remaja (>10-18 tahun) 12 orang (20,3%) dan anak sekolah (>6-10 tahun) 8 orang (13,6%). Angka kejadian lebih tinggi ditemukan pada anak laki-laki 54,2%. Penelitian tentang hiponatremia yang disebabkan oleh CSW masih sangat jarang sehingga pemaparan tentang karakteristik usia dan jenis kelamin masih belum ada. Penelitian tentang hiponatremia tanpa membahas tentang CSW oleh Nathanne Septhiandi dkk tahun 2015 di RS Dr Cipto Mangunkusumo juga menemukan kejadian pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan, yaitu 51 anak laki-laki (56,7%).<sup>55</sup>

Hiponatremia akibat CSW ditemukan pada kasus perdarahan *subarachnoid*, cedera kepala, kanker otak, ensefalitis, meningitis dan pasca operasi sistem saraf pusat.<sup>1-3</sup> Hiponatremi yang disebabkan oleh CSW sangat sering terjadi pada pasien dengan penyakit kritis neurologis.<sup>9</sup>

Leonard dkk tahun 2015 memaparkan CSW setelah trauma atau *brain injury* sebanyak 0,8 – 34,6%.<sup>39</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Misra dkk tahun 2015 menemukan hiponatremi pada meningitis tuberkulosis sebanyak 44,7% dan mengalami CSW sebanyak 22,4%.<sup>40</sup> Tomida dkk, menemukan pasien perdarahan subarachnoid akan diikuti dengan CSW atau SIADH.<sup>26,41</sup> Bettinelli dkk meneliti 110 pasien dengan gangguan SSP terutama meningoensefalitis akibat tuberkulosis akan mengalami hiponatremia terutama disebabkan oleh CSW.<sup>56</sup> Jenis kanker yang sering adalah Glioma dan Astrositoma.<sup>42</sup> Pasien dengan meningitis tuberkulosis memiliki angka kejadian hiponatremia yang lebih tinggi dibandingkan dengan infeksi SSP lain yang disebabkan oleh inflamasi leptomeningeal, hidrocephalus, peningkatan tekanan intrakranial dan ventrikulitis.<sup>40</sup>

Hasil dari penelitian ini dilakukan pengelompokan jenis penyakit SSP secara garis besar menjadi 4 yaitu penyakit infeksi sebanyak 48 orang (81,4%), perdarahan sebanyak 6 orang (10,2%), keganasan sebanyak 3 orang (5,1%) dan autoimun sebanyak 2 orang (3,4%). Infeksi sebagai kelompok terbanyak dari jenis penyakit SSP, hal ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Misra dkk (2016). Jenis infeksi SSP yang terbanyak ditemukan pada penelitian ini adalah infeksi meningitis tuberkulosis, hal ini juga sama dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Bettinelli dkk (2012) dan Misra dkk (2016).

Semua subjek merupakan anak yang mengalami poliuri dan hiponatremia (Na serum <135 mMol/L) serta dilakukan uji normalitas dengan uji *Kolmogorof-Smirnov* terhadap kadar NT pro-BNP serum. Distribusi kadar NT pro-BNP serum tidak menyebar secara normal sehingga didapatkan median yaitu 5625 (1972 – 24782) pg/ml. Penelitian tentang kenaikan kadar NT pro-BNP pada anak dengan diagnosis CSW belum pernah ada, namun penelitian pada subjek dewasa didapatkan peningkatan kadar NT pro-BNP pada diagnosis CSW seperti yang dilaporkan oleh Berendes dkk, Bunnag dan Pattanasombatsakul, Rimesh Pal dkk, Tobin dkk, dan Misra dkk.<sup>22-26</sup>

## **6.2 Perbandingan antara CSW dengan Bukan CSW pada Anak dengan Penyakit Sistem Saraf Pusat yang Poliuri**

Uji normalitas *Kolmogorof-Smirnov* kadar natrium serum, osmolalitas serum, natrium urin, osmolalitas urin dan NT pro-BNP pada kelompok CSW dan bukan CSW. Distribusi seluruh data ditemukan tidak normal, sehingga didapatkan hasil median dari setiap variabel. Uji *Mann-Whitney* dilakukan untuk membandingkan antara CSW dengan bukan CSW pada penyakit SSP yang mengalami poliuri. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa perbedaan antara kedua kelompok (CSW dan bukan CSW) bermakna ( $p < 0,001$ ) karena semua variabel didapatkan  $p\text{-value} < 0,05$ .

Penelitian ini didapatkan hasil perbandingan antara kelompok CSW dan bukan CSW berdasarkan hasil pemeriksaan *gold standard*. Kelompok CSW didapatkan kadar natrium serum lebih rendah walaupun semua subjek mengalami hiponatremi, osmolalitas serum lebih rendah, kadar natrium urin lebih tinggi dan osmolalitas urin lebih tinggi, jika dibandingkan dengan kelompok bukan CSW. Hal ini sesuai dengan kriteria penegakkan diagnosis CSW berdasarkan

pemeriksaan *gold standard* (pemeriksaan kadar natrium dan osmolalitas serum serta kadar natrium dan osmolalitas urin 24 jam yang dilakukan bersamaan). Kriteria penegakkan diagnosis CSW terdiri dari menderita penyakit SSP, poliuri, hiponatremia, kadar natrium urin tinggi, osmolalitas serum menurun dan osmolalitas urin meningkat.<sup>1,18</sup>

Penelitian ini juga didapatkan kadar NT pro-BNP serum pada kelompok CSW lebih tinggi dari kelompok bukan CSW dengan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,001$ ). Hal ini sesuai dengan hasil yang didapat oleh Bunnag dan Pattanasombatsakul, Rimesh Pal dkk, serta Tobin dkk bahwa terjadi peningkatan yang signifikan ( $p\text{-value} < 0,05$ ) dari kadar NT pro-BNP pada subjek yang didiagnosis CSW.<sup>22-26</sup>

### 6.3 Uji Diagnostik NT pro-BNP pada anak dengan diagnosis CSW

Pemeriksaan *gold standard* untuk menegakkan diagnosis CSW adalah pemeriksaan osmolalitas dan natrium darah serta osmolalitas dan natrium urin 24 jam.<sup>18,32,43</sup> Pemeriksaan ini membutuhkan waktu yang lama dan tidak efisien karena dibutuhkan waktu 24 jam untuk mengumpulkan sampel urin dan bersamaan dengan itu diambil juga sampel darah untuk pemeriksaan osmolalitas darah. Pemeriksaan darah dan urin tidak bisa dilakukan di laboratorium RSUP Dr. M. Djamil sehingga dikirim ke laboratorium mitra. Waktu untuk pengiriman sampel hingga hasil yang diperoleh memerlukan waktu lebih kurang 7-10 hari.

*Cerebral salt wasting* akibat penyakit SSP juga mengalami peningkatan kadar *Natriuretic Peptida* (NP) yang memiliki efek vasodilatasi, stimulasi diuresis, natriuresis, menurunkan tekanan darah arteri, resistensi vaskular sistemik serta menekan kerja saraf simpatis, aldosterone dan antidiuretik hormon.<sup>7,16,22</sup> *N Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide* (NT pro-BNP) merupakan bentuk inaktif dari BNP yang diproduksi oleh molekul yang sama dengan waktu paruh lebih panjang (90 menit) dan lebih stabil sehingga dalam berbagai penelitian untuk mengetahui kadar *natriuretic peptide* (NP) yang diteliti adalah NT pro-BNP.<sup>21,22,33</sup> Penelitian ini memilih pemeriksaan kadar NT pro-BNP sebagai penegakan diagnosis CSW.

Nilai *area under curve* (AUC) pada penelitian ini adalah 0,918 ( $> 0,7$ ,  $p\text{-value} < 0,05$ ). Hal ini berarti akurasi nilai NT pro-BNP mampu untuk

mendiagnosis kondisi CSW pada anak yang menderita gangguan SSP sebesar 91,8%.

Berdasarkan kurva baris (kurva tarik ulur nilai sensitifitas dan spesifisitas), maka nilai *cut off* optimal kadar NT pro-BNP dalam memprediksi diagnosis CSW berada pada titik no.23 bernilai 5492pg/ml dengan sensitifitas 81,6% dan spesifisitas 81%. Dilihat dari data *file Microsoft Office Excel* (lampiran) titik no.26 bernilai 5604pg/ml dengan sensitifitas 81,6% dan spesifisitas 95,2% (gambar 5.3). *Cut off* jika berdasarkan nilai median NT pro-BNP yaitu bernilai 5625pg/ml dengan sensitifitas 78,9% dan spesifisitas 100% (Lampiran *file Microsoft Office Excel*). *Cut off* jika berdasarkan nilai median NT pro-BNP pada kelompok CSW yaitu bernilai 6573pg/ml dengan sensitifitas 50% dan spesifisitas 100% (Lampiran *file Microsoft Office Excel*).

Pemeriksaan kadar NT pro-BNP dengan tujuan untuk diagnostik, maka penulis mencoba mencari nilai *cut off* yang paling baik dari beberapa kemungkinan *cut off* yang ada. Nilai *cut off* penelitian ini adalah 5604 pg/ml dengan sensitivitas 81,6%, spesifisitas 95,2%, PPV 96,9% dan NNV 74,1%. Nilai sensitivitas 81,6% artinya probabilitas hasil positif NT pro-BNP dapat mendeteksi penyakit SSP dengan CSW positif sebesar 81,6% (*true positive*). Nilai spesifisitas 95,2% artinya probabilitas hasil negatif NT pro-BNP dapat mendeteksi anak bukan CSW sebesar 95,2% (*true negative*). *Positive Predictive Value* (PPV) 96,9% artinya kemungkinan anak yang menderita penyakit SSP dengan CSW sebesar 96,9% jika hasil pemeriksaan NT pro-BNP diatas 5604 pg/ml. *Negative Predictive Value* (NPV) 74,1% artinya kemungkinan anak yang menderita penyakit SSP tanpa CSW sebesar 74,1% jika hasil pemeriksaan NT pro-BNP dibawah 5604 pg/ml.

Penelitian kadar NT pro-BNP dengan diagnosis CSW sampai saat ini masih terbatas pada dewasa. Hasil penelitian dewasa yang hampir sama dengan penelitian penulis adalah penelitian oleh Bunnag dan Pattanasombatsakul (2012) menyatakan NT pro BNP meningkat pada CSW dengan *cutoff* 518 pg/ml dengan sensitivitas 94,4% dan spesifisitas 100%.<sup>23</sup> Rimesh Pal dkk (2018) menyatakan NT pro BNP meningkat pada CSW dengan *cutoff* 125 pg/ml dengan sensitivitas 87,5% dan spesifisitas 93,3%..<sup>24</sup> Tobin dkk (2018) menyatakan pemeriksaan NT

pro-BNP sebagai pemeriksaan yang cepat dan mudah pada CSW dengan *cutoff* 125 pg/ml sensitivitas 87% dan spesifisitas 93%..<sup>25</sup>

Penelitian uji diagnostik harus memiliki nilai spesifisitas dan nilai sensitifitas yang baik, terutama nilai spesifisitas. Hasil uji diagnostik pada penelitian ini memiliki nilai sensitifitas 81,6% (baik), spesifisitas 95,2% (sangat baik). Penelitian ini memenuhi kriteria uji diagnostik, maka pemeriksaan kadar NT pro-BNP serum dapat digunakan untuk diagnostik CSW pada anak yang menderita penyakit SSP dengan poliuri.

#### **6.4 Keterbatasan dan Keunggulan Penelitian**

Terdapat beberapa keterbatasan pada penelitian ini yaitu (1) membutuhkan waktu yang cukup lama untuk mendapatkan jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. (2) Kriteria eksklusi hanya berdasarkan kondisi klinis. (3) Terdapat beberapa penyakit penyerta yang berpotensi untuk meningkatkan kadar NT pro-BNP pada subjek sehingga berpotensi kadar NT pro-BNP lebih tinggi daripada subjek tanpa penyakit penyerta. (4) Subjek Tidak homogen sehingga sebaran subjek tidak merata.

Keunggulan penelitian ini adalah (1) Penelitian pertama kadar NT pro-BNP serum untuk mendiagnosis CSW pada anak yang menderita penyakit SSP dengan poliuri. (2) Penelitian pertama di Indonesia tentang kadar NT pro-BNP serum untuk mendiagnostik CSW pada penyakit SSP. (3) Pemeriksaan lebih mudah, cepat dan lebih murah sehingga dapat mendiagnosis cepat, diberikan tatalaksana dengan tepat dan menghindari komplikasi berat dari hiponatremi yang tidak ditatalaksana adekuat.



## BAB 7

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

1. Karakteristik anak dengan penyakit SSP yang poliuri lebih banyak pada anak laki-laki dengan kelompok usia prasekolah dan jenis penyakit SSP tersering adalah infeksi.
2. Perbandingan antara CSW dan bukan CSW pada penyakit sistem saraf pusat yang mengalami poliuri bernilai signifikan ( $p\text{-value} < 0,001$ )
3. *Cutt off point* NT pro-BNP 5604 pg/ml dapat dijadikan sebagai penentu CSW pada anak dengan penyakit SSP yang poliuri.
4. NT pro-BNP memiliki nilai spesifisitas, *positive predictive value* (PPV) dan *area under curve* (AUC) yang sangat baik serta sensitivitas dan *negative predictive value* (NPV) yang baik, sehingga dapat digunakan untuk diagnosis CSW pada anak dengan penyakit SSP.

#### 7.2. Saran

1. NT pro-BNP bisa dijadikan marker pemeriksaan dini pada anak dengan penyakit SSP yang mengalami hiponatremi dan poliuri untuk diagnosis CSW sehingga dapat diberikan tatalaksana dengan tepat dan menghindari komplikasi berat dari hiponatremi yang tidak ditatalaksana adekuat.
2. Penelitian lebih lanjut dengan lebih menyingkirkan penyakit penyerta yang dapat meningkatkan kadar Nt pro-BNP serum.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Yee AH, Burns JD, Wijdicks EFM. Cerebral Salt Wasting: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21:339–52.
2. Tisdall M, Crocker M, Watkiss J, Smith M. Disturbances of sodium in critically ill adult neurologic patients : a clinical review. *Neurosurg Anesth*. 2006;18(1):57–63.
3. Oh JY, Shin J Il. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral / renal salt wasting syndrome : similarities and differences. *Front Pediatr*. 2015;2(146):1–5.
4. Jain A. Body fluid composition. *Pediatr Rev*. 2015;36(4):141–52.
5. Pardede SO. Poliuria pada Anak. *Sari Pediatr*. 2003;5(3):103–10.
6. S. Gubbi, Shmounni H.F, CA Kock et al. Diagnostic Testing for Diabetes Insipidus. 2022.
7. Dholke H, Campos A, Reddy CNK, Panigrahi MK. Cerebral salt wasting syndrome. *J Neuroanaesth Crit Care*. 2016;3:205–10.
8. Zieg J. Pathophysiology of hyponatremia in children. *Front Pediatr*. 2017;5(213):1–8.
9. Rabinstein AA, Wijdicks EFM. Hyponatremia in critically ill neurological patients. *Neurologist*. 2003;9:290–300.
10. Moritz ML, Ayus JC. Management of hyponatremia in various clinical situations. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16(310):1–14.
11. Carandang F, Anglemeyer A, Longhurst CA, Krishnan G, Alexander SR, Kahana M, et al. Association between maintenance fluid tonicity and hospital-acquired hyponatremia. *J Pediatr*. 2013;163:1646–51.
12. Carpenter J, Weinstein AES, Myseros J, Vezina AEG, Bell AEMJ. Inadvertent hyponatremia leading to acute cerebral edema and early evidence of herniation. *Neurocrit Care*. 2007;6:195–9.
13. Tzamaloukas AH, Malhotra D, Rosen BH, Raj DSC, Murata GH, Shapiro JI. Principles of management of severe hyponatremia. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:1–9.
14. Kamoi, K., Toyama, M., Ishibashi, M., & Yamaji T. Hyponatremia and osmoregulation of vasopressin secretion in patients with intracranial bleeding. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2906–11.
15. Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome. *Endocr Metab Dysfunct Syndr Crit Ill*. 2001;17:125–38.
16. Betjes MGH. Hyponatremia in acute brain disease : the cerebral salt wasting syndrome. *Eur J Intern Med*. 2002;13:9–14.
17. Bradshaw K, Frca M, Smith M, Frca M. Disorders of sodium balance after brain injury. *Br J Anaesth*. 2008;8:129–33.
18. Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease : SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14:182–7.
19. Levin, Ellis R; Gardner, David G; Samson WK. Biochemistry and molecular biology. *N Engl J Med*. 1998;339:321–8.
20. Isbandiyah. BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE ( BNP ). *ejurnal Univ Muhammadiyah Malang*. 2011;7(15):37–47.

21. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications. *Handb Exp Pharmacol*. 2016;191:341–66.
22. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Aken H Van, Horsthemke J, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 1997;349:245–9.
23. Bunnag S and Pattanasombatsakul. NT pro BNP for differential diagnosis of hypovolemia vs euvolemia in hyponatremic patient. *JMed Assoc*. 2012;95:569–74.
24. Pal Rimesh, Rai Ashutosh, Dhandapani S DP. Role of NT pro-BNP to Differentiate Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt Wasting Syndrome: Conundrum. *Neurol India*. 2018;66(5):1389–91.
25. Tobin G CA. and SR. Evaluation of NT pro-BNP as a Marker of the Volume Status of Neurosurgical Patients Developing Hyponatremia and Natriuresis : a pilot study. *Neurol India*. 2018;66:1383–8.
26. Misra U, Kalita J, Bhoi S, Singh R. Cerebral salt wasting is the commonest cause of hyponatremia in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci*. 2017;381:1003–4.
27. Wilson L. Keseimbangan Cairan dan Elektrolit serta Penilaiannya. Dalam: *Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit*. 4th ed. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 1995. p. 283–301.
28. Sacher R., Mcpherson R. Pengaturan asam basa dan elektrolit. Dalam: *Tinjauan klinis hasil pemeriksaan laboratorium*. 2nd ed. Jakarta: Buku Kedokteran EGC; 2002. p. 320–40.
29. Darwis D, Moenajat Y, Nur B.M MA., Siregar P, Aniwidyaningsih W D. Fisiologi keseimbangan air dan elektrolit. Dalam: *Gangguan keseimbangan air-elektrolit dan asam-basa, fisiologi, patofisiologi, diagnosis dan tatalaksana*. 2nd ed. Jakarta: FK-UI; 2008. p. 29–114.
30. Matfin G, Porth C. Disorders of fluid and electrolyte balance. Dalam: *Pathophysiology Concepts of Altered Health States*. 8th ed. USA: McGraw Hill Companies; 2009. p. 761–803.
31. M.G. S, LeGrys VA, J K. Electrochemistry and chemical sensors and electrolytes and blood gases. Dalam: *Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Inc.; 2006. p. 93–114.
32. Diringner MN, Zazulia AR. Hyponatremia in neurologic patients : consequences and approaches to treatment. *J Neurol*. 2006;12:117–26.
33. Lee YY, Lin S, Shin JT, Lai Y, Lin Y-T, Juei-Hsiung T. Brain natriuretic peptide is synthesized in the human adrenal medulla and its messenger ribonucleic acid expression along with that of atrial natriuretic peptide are enhanced in patients with primary aldosteronism. *Clin Endocrinol Metab*. 1994;79:1476–82.
34. Takahashi K, Totsune K, Sone M, Ohneda M, Murakami O, Itoi K, et al. Human brain natriuretic peptide-like immunoreactivity in human brain. *Peptides*. 1992;13:121–3.
35. Leaf A, Bartter FC, Santos RF, Wrong O. Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention. *J Clin Investig*. 1953;32:868–78.

36. Schwartz WB, Bennett W, Relop SC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* 1957;23:529–42.
37. Nelson Paul B., Seif Said M., Maroon Joshep C. RAG. Hyponatremia in intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg.* 1981;55:938–41.
38. TI LK, Kang S., Cheong K. Acute hyponatremia secondary to cerebral salt wasting syndrome in a patient with tuberculosis meningitis. *Anaesth intensive care.* 1998;26:420–3.
39. Leonard J, Garrett RE, Salottolo K, Slone DS, Mains CW, Carrick MM, et al. Cerebral salt wasting after traumatic brain injury: A review of the literature. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2015;23(98):1–7.
40. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK, Singh RK. A study of hyponatremia in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci.* 2016;367:152–7.
41. Ruiz-juretschke F, Arístegui M, García-leal R, Fernández-carballal C, Lowy A, Martín-oviedo C, et al. Cerebral salt wasting syndrome: postoperative complication in tumours of the cerebellopontine angle. *Neurocirugia.* 2012;23:40–3.
42. Byeon J, Yoo G. Cerebral salt wasting syndrome after calvarial remodeling in craniostyptosis. *J korean Med Sci.* 2005;20:866–9.
43. Zomp A, Alexander E. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone and cerebral salt wasting in critically ill patients. *AACN Adv Crit Care.* 2012;23:233–9.
44. Cerdà-esteve M, Cuadrado-godia E, Chillaron JJ, Pont-sunyer C, Cucurella G, Fernandez M. Cerebral salt wasting syndrome : Review. 2008;19:249–54.
45. Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Ilamathi E. Is it cerebral or renal salt wasting ? *Kidney Int.* 2009;76:934–8.
46. Parwata WSS, Hartawan INB, Suwarba IGN, Suparyatha IB, Wati DK. Perbedaan pemberian cairan isotonis dan hipotonis terhadap osmolalitas plasma pada penderita gangguan intrakranial akut di RSUP Sanglah , Denpasar , Bali. *Intisari Sains Medis.* 2019;10:82–7.
47. Johnson AL, Criddle LM. Pass the salt indications for and implications of using hypertonic saline. *J Crit care nurse.* 2004;24:36–48.
48. Ahmad S, Majid Z, Mehdi M, Mubarak M. Cerebral salt wasting syndrome due to tuberculous meningitis ; a case report. *J Ren Inj Prev.* 2016;5:53–4.
49. Moro N, Katayama Y, Kojima J, Mori T, Kawamata T. Prophylactic management of excessive natriuresis with hydrocortisone for efficient hypervolemic therapy after. *J Am Heart Assoc.* 2003;34:2807–11.
50. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1999;91:947–52.
51. Taplin CE, Cowell CT, Silink M, Ambler GR. Fludrocortisone therapy in cerebral salt wasting. *J Am Acad Pediatr.* 2006;118:1904–8.
52. Zaki SA, Lad V, Shanbag P. Case report cerebral salt wasting following tuberculous meningoencephalitis in an infant. *Ann Indian Acad Neurol.* 2012;15:148–50.

53. Palm C, Pistrosch F, Herbrig K, Gross P. Vasopressin antagonists as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia. *Am J Med.* 2006;119:87–92.
54. Bioassay Technology Laboratory. Human Epididymal Protein 4 ELISA Kit. publish online. 2020. p. 1–8.
55. Septhiandi N, Dewi R, Yanuarso PB, Ifran EKB, Amelia N, Hidayati EL. Insiden Hiponatremia Pasca operasi Mayor pada Anak di Ruang Rawat Intensif. *Sari Pediatr.* 2016;17(5):327–34.
56. Bettinelli A, Longoni L TF dkk. Renal Salt-Wasting Syndrome in Children with Intracranial disorders. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:733–9.

