

PRESENTASI KASUS

Pendekatan diagnostik hipokalemia

Sebuah laporan kasus hipokalemia karena tubulopati ginjal

Penyusun

Dr. Stevent Sumantri

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Desember 2009

PENDEKATAN DIAGNOSTIK HIPOKALEMIA:

Sebuah laporan kasus hipokalemia karena tubulopati ginjal

DAFTAR ISI

Pendahuluan	3
Epidemiologi hipokalemia	4
Dampak hipokalemia (dari sisi morbiditas dan mortalitas)	4
Permasalahan dalam pendekatan dan terapi hipokalemia	4
Ilustrasi kasus	5
Tinjauan pustaka	8
Etiologi dan Patofisiologi hipokalemia ^{7,8}	8
Manifestasi klinik hipokalemia ^{7,8,9,10}	13
Pendekatan diagnostik hipokalemia ^{8,9,10,12,13}	16
Pendekatan terapi hipokalemia	21
Sindrom Gitelman dan Bartter ^{14,15,16,17,18}	24
komplikasi dan prognosis ²⁰	29
diskusi kasus.....	31
Kesimpulan.....	33
Daftar pustaka.....	34
Lampiran	35

Kemudian, pada keadaan gagal ginjal, terjadi peningkatan proporsi kalium yang diekskresikan lewat saluran cerna. Usus besar merupakan tempat utama regulasi ekskresi kalium di saluran cerna. Faktor-faktor di atas membuat kadar kalium tetap normal pada keadaan-keadaan stabil, bahkan dengan adanya insufisiensi ginjal lanjut. Meskipun demikian, dengan adanya perburukan keadaan ginjal, asupan kalium dalam jumlah besar mungkin tidak dapat ditangani dengan baik.²

EPIDEMIOLOGI HIPOKALEMIA

Pada populasi umum, data mengenai hipokalemia sukar diperkirakan, namun kemungkinan besar kurang dari 1% subyek sehat mempunyai kadar kalium lebih rendah dari 3,5 mEq/L. Asupan kalium berbeda-beda tergantung usia, jenis kelamin, latar belakang etnis dan status sosioekonomik. Apakah perbedaan asupan ini menghasilkan perbedaan derajat hipokalemia atau perbedaan sensitivitas terhadap gangguan hipokalemia tidak diketahui. Diperkirakan sampai 21% pasien rawat inap memiliki kadar kalium lebih rendah dari 3,5 mEq/L, dengan 5% pasien memiliki kadar kalium lebih rendah dari 3 mEq/L.

Pada pasien yang menggunakan diuretik non-hemat kalium, hipokalemia dapat ditemukan pada 20-50% pasien. Pasien keturunan Afrika dan wanita lebih rentan, risiko juga ditingkatkan dengan penyakit seperti gagal jantung dan sindroma nefrotik. Kelompok lain dengan insidens tinggi menderita hipokalemia termasuk kelompok dengan gangguan pola makan, insidens berkisar antara 4,6% sampai 19,7%; pasien dengan AIDS di mana sampai 23,1% pasien rawat inap menderita hipokalemia dan juga pasien alkoholik yang berkisar sampai 12,6% dan diduga disebabkan oleh penurunan reabsorpsi kalium pada tubulus ginjal terkait hipomagnesemia.^{4,5,7}

DAMPAK HIPOKALEMIA (DARI SISI MORBIDITAS DAN MORTALITAS)

Hipokalemia biasanya dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas, khususnya oleh karena aritmia atau kematian kardiak mendadak. Meskipun demikian, kontribusi independen hipokalemia terhadap peningkatan morbiditas/mortalitas belum ditetapkan secara konklusif. Pasien yang menderita hipokalemia seringkali mempunyai masalah medis multipel, membuat pemisahan dan kuantifikasi kontribusi hipokalemia sulit dilakukan.

PERMASALAHAN DALAM PENDEKATAN DAN TERAPI HIPOKALEMIA

Hipokalemia dalam situasi-situasi klinis seringkali dilewatkan begitu saja, baik diterapi maupun tidak diterapi, etiologi hipokalemia yang beragam kurang dieksplorasi secara mendalam. Situasi ini menghadapkan pasien pada risiko hipokalemia berulang yang seringkali fatal ataupun meningkatkan morbiditas, padahal dengan menerapkan beberapa langkah sederhana dan terarah sebagian besar kasus hipokalemia dapat ditegakkan dengan meyakinkan. Tinjauan kasus ini akan mencoba mengambil suatu kasus hipokalemia pada pasien muda dengan kecurigaan tubulopati ginjal, dengan fokus pembahasan pada langkah-langkah yang dapat dilakukan dalam menegakkan diagnosis hipokalemia secara sederhana namun terarah dan meyakinkan.

ILUSTRASI KASUS

Anamnesa

Pasien pria usia 17 tahun datang dengan keluhan lemas-lemas memberat sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Lemas pertama kali dirasakan pasien sejak 2 minggu sebelum masuk rumah sakit, dirasakan sebagai kelemahan terutama pada kedua kaki, tidak ada keluhan kelemahan sisi. Pasien terkadang merasakan keram di kaki, timbul tiba-tiba tidak terkait olahraga, menghilang dengan sendirinya. Pasien juga mengeluhkan mual muntah, timbul terkadang, tidak setiap hari, setiap kali muntah sekitar satu gelas aqua (250cc) isi makanan dan cairan. Diare disangkal, penggunaan obat-obatan yang membuat kencing banyak disangkal. Pasien juga terkadang merasakan adanya demam-demam, tidak tinggi, timbul tiba-tiba, menggigil disangkal, sembuh dengan makan obat penurun panas.

Tiga hari sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluhkan lemas memberat, sulit bangun dari tempat tidur, terasa berkunang-kunang dan tidak ada tenaga. Nafsu makan baik, jumlah asupan makanan seperti biasa. Pasien juga mengeluhkan kencing yang sering, sehari bisa 8 kali kencing, terkadang terbangun saat tidur 1-2 kali per malam untuk bangun kencing. Jumlah dan warna setiap kali kencing dilaporkan biasa. Buang air besar tidak ada keluhan, penggunaan pencahar disangkal. Keluhan keram juga masih dirasakan, disertai dengan nyeri otot, terutama pada betis dan lengan atas, memberat saat disentuh, sedikit membaik dengan obat penurun panas.

Riwayat kelainan ginjal sebelumnya disangkal, riwayat lemas dan lumpuh sebelumnya disangkal, riwayat penggunaan obat-obatan sebelumnya selain penurun panas disangkal, riwayat memuntahkan kembali makanan disangkal. Keterlambatan pertumbuhan dan belajar disangkal. Riwayat tekanan darah tinggi, penyakit jantung, diabetes, asma dan kuning disangkal.

Riwayat penyakit keluarga untuk penyakit ginjal, kelainan pertumbuhan, diabetes, jantung, kuning dan asma disangkal. Riwayat keluarga untuk lumpuh dan kelemahan otot sewaktu muda disangkal.

Pasien adalah anak bungsu dari 5 bersaudara, ayah dan ibu masih ada, pembiayaan tunai, saat ini bekerja sebagai pengolah logam di tempat industri motor.

Pemeriksaan fisik

Dari pemeriksaan fisik di dapatkan pasien tampak sakit sedang dengan kesadaran compos mentis, *Glasgow Coma Score* (GCS) 15, tekanan darah 110/60 mmHg, nadi 88 kali/menit, suhu 37,4°C dan pernapasan 20 kali/menit. Tinggi badan 175 cm, berat badan 60 kg kesan normoweight. Mata: konjungtiva tidak pucat dan sklera tidak nampak ikterik. Kedua pupil nampak isokor dengan diameter 3mm, refleks cahaya pupil positif. Telinga Hidung Tenggorokan tidak nampak kelainan. Mukosa bibir nampak basah, lidah nampak bersih. Tekanan vena jugularis 5-2 cmH₂O, tidak teraba pembesaran kelenjar tiroid dan kelenjar getah bening, trakea nampak ditengah.

Pada pemeriksaan dada ditemukan pergerakan dada simetris pada keadaan statis dan dinamis, kedalaman napas sedang, pergerakan inspirasi dan ekspirasi normal. Palpasi paru didapatkan stem fremitus simetris kanan dan kiri, pada perkusi sonor, batas paru hati normal. Pada auskultasi bunyi napas vesikular, tidak terdapat bunyi napas tambahan. Pada pemeriksaan jantung ditemukan iktus kordis tidak terlihat, punctum maksimum teraba pada di lateral linea midclavicularis sinistra setinggi ICS V. Batas kanan jantung linea sternalis dekstra, batas atas setinggi ICS III linea midclavicularis sinistra, batas kiri linea midclavicularis sinistra. Pada auskultasi didapatkan S1 dan S2 regular, murmur tidak ditemukan dan gallop tidak ditemukan.

Pada pemeriksaan abdomen ditemukan abdomen datar, supel, nyeri tekan epigastrium positif, hepar dan lien tidak teraba membesar, tidak ditemukan shifting dullness dan bising usus 4-6 kali per menit. Pada ekstremitas ditemukan akral hangat, capillary refill time <3 detik dan tidak terdapat edema pretibial maupun sakrum.

Pemeriksaan penunjang

Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan hemoglobin 13,9 g/dL; hematokrit 40%; leukosit 9800 sel/mcl (hitung jenis 75/22/3); trombosit 481.000 sel/mcl; MCV 81,4; MCH 28,4; SGOT/SGPT 77/119. Ureum 18 mg/dL; kreatinin 1,0 mg/dL; GDS 103. Natrium/Kalium/Chlorida darah 142/2,14/92. Protein total 6,4; albumin 4,1; globulin 2,3. Bilirubin total 2,6; direk 0,6; indirek 2,00.

Pada pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) ditemukan sinus ritmis, normoaksis, laju QRS 74 kali/menit, gelombang P normal, interval PR 0,16 detik, QS (-), qRs 0,06 detik, interval QT 0,88 (QTc 0,98), perubahan ST (-), T terbalik (-). LVH (-), RVH (-), RBBB (-), LBBB (-). Kesan EKG didapatkan pemanjangan interval QT. Pada pemeriksaan pencitraan, rontgen thoraks PA didapatkan jantung dan paru dalam batas normal.



Gambar 2. EKG lead II pasien saat pertama kali masuk, perhatikan pemanjangan interval QT yang terjadi.

Daftar Masalah

Dari data awal anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang ditegakkan masalah utama adalah hipokalemia simtomatik ec. susp kebocoran ginjal dd/loss gastrointestinal, asidosis tubular ginjal tipe I dan II. Masalah lainnya, peningkatan enzim transaminase dan bilirubin indirek ec. gangguan fungsi hati dd/ rabdomiolisis, hemolisis; sindrom dispepsia fungsional dd/organik.

Perencanaan

Rencana diagnosis pemeriksaan, elektrolit serum, elektrolit urin, osmolaritas urin, osmolaritas plasma, CCT ukur, magnesium serum, kalsium plasma dan urin, urin lengkap. LDH, CK, CK-MB, bilirubin total/direk/indirek ulang, SGOT/SGPT serial, gamma GT, HbsAg, anti HCV, anti HAV. EKG serial.

Rencana terapi awal terdiri dari IVFD NS 500cc + KCl 25 mEq/8jam, UMU balans cairan seimbang, Diet normal 1900 kkal, omeprazol 1 x 40 mg IV, ondansetron 3 x 4 mg IV, lesichol 3 x 300 mg dan paracetamol 500 mg kalau perlu.

Pada perjalanan perawatan koreksi kadar kalium pasien dengan KCl intravena 75 mEq perhari ternyata tidak mencukupi, pemeriksaan kadar kalium serial menunjukkan kadar kalium pasien terus turun dengan kadar kalium terendah sempat mencapai 1,46 mEq/L. Pada saat ini keluhan lemas dan mual pasien memberat, pasien muntah 1 kali pada hari itu. Kram-kram otot masih dirasakan dengan nyeri otot yang memberat, pasien ditemukan memiliki peningkatan dalam kadar LDH yakni 675, kadar CK dan CK-MB tidak tersedia. Terjadi pula peningkatan kadar AST dan ALT, dengan perbandingan yang mulai terbalik (295/125), kadar bilirubin total, direk dan indirek dalam batas normal.

Hasil analisa gas darah dan elektrolit pasien sudah keluar pada hari ke 5 perawatan dan didapatkan hasil sebagai berikut:

- AGD : pH 7,52; pCO₂ 40,2; pO₂ 86,4; HCO₃ 32,5; O₂sat 97,4%.
- Elektrolit serum : Na 130; K 1,46; Cl 95; Mg 1,37.
- Elektrolit urin : Na 129; K 29; Cl 48.
- Osmolaritas plasma : 253 mOsmol/kg.
- Osmolaritas urin : BJ urin 1.020, osmolaritas 600-700 mOsmol/kg.
- TTKG :
$$\begin{aligned} \text{TTKG} &= [\text{Urine K} \div (\text{Urine osmolality} / \text{Plasma osmolality})] \div \text{Plasma K} \\ &= [29 \div (600-700/253)] \div 1,46 \\ &= 7,19-8,3 \end{aligned}$$

Berdasarkan data di atas pasien disimpulkan mengalami kebocoran kalium ginjal, dengan alkalosis metabolik dan TTKG di atas 4, di mana diferensial diagnosis nya termasuk penggunaan diuretik (disangkal), muntah hebat (tidak ada) dan tubulopati ginjal seperti sindrom Gitelman dan Bartter. Pemeriksaan kalsium urin tidak dapat dilakukan, namun berdasarkan epidemiologi, tampilan klinis, usia saat presentasi dan hipomagnesemia pada pasien maka ditegakkan diagnosis sindrom Gitelman dd/Bartter atipikal dengan komplikasi rbdomiolisis dan pemanjangan QT.

Pasien diterapi dengan KCl intravena 25 mEq per 8 jam dalam NS 500cc, ditambah dengan suplementasi kalium lepas lambat (KSR) 3 x 3 tab, magnesium oral dalam bentuk antasida doen 1 x 1 tab dan spironolakton 2 x 100 mg. Pasien dipulangkan pada hari perawatan ke 12 dengan kadar kalium terakhir stabil di 3,6 mEq/L, keluhan minimal dan EKG normal.

Penurunan asupan kalium

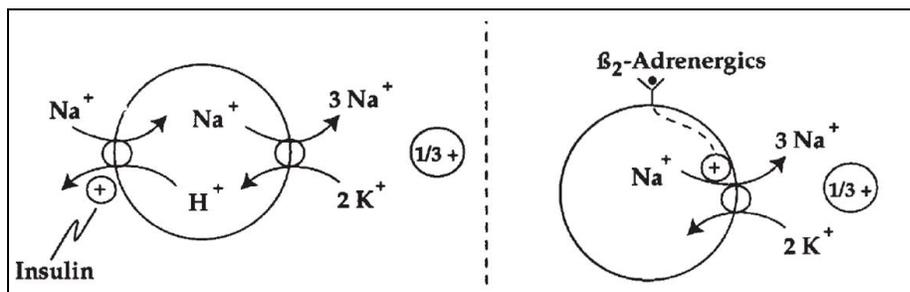
Asupan kalium normal berkisar antara 40-120 mEq per hari, kebanyakan diekskresikan kembali di dalam urin. Ginjal memiliki kemampuan untuk menurunkan ekskresi kalium menjadi 5 sampai 25 mEq per hari pada keadaan kekurangan kalium. Oleh karena itu, penurunan asupan kalium dengan sendirinya hanya akan menyebabkan hipokalemia pada kasus-kasus jarang. Meskipun demikian, kekurangan asupan dapat berperan terhadap derajat keberatan hipokalemia, seperti dengan terapi diuretik atau penggunaan terapi protein cair untuk penurunan berat badan secara cepat.

Peningkatan laju kalium masuk ke dalam sel

Distribusi normal kalium antara sel dan cairan ekstraselular dipertahankan oleh pompa Na-K-ATPase yang terdapat pada membran sel. Pada keadaan tertentu dapat terjadi peningkatan laju kalium masuk ke dalam sel sehingga terjadi hipokalemia transien.

Peningkatan pH ekstraselular, baik alkalosis metabolik atau respiratorik dapat menyebabkan kalium masuk ke dalam sel. Pada keadaan ini ion-ion hidrogen meninggalkan sel untuk meminimalkan perubahan pH ekstraselular; untuk memertahankan netralitas elektrik maka diperlukan masuknya beberapa kalium (dan natrium) masuk ke dalam sel. Secara umum efek langsung ini kecil, oleh karena konsentrasi kalium turun hanya 0,4 mEq/L untuk setiap peningkatan 0,1 unit pH. Meskipun demikian, hipokalemia sering ditemukan pada alkalosis metabolik. Mungkin keadaan ini disebabkan oleh kaitannya dengan kelainan yang menyebabkan alkalosis metabolik tersebut (diuretik, vomitus, hiperaldosteron).

Peningkatan jumlah insulin, insulin membantu masuknya kalium ke dalam otot skeletal dan sel hepatic, dengan cara meningkatkan aktivitas pompa Na-K-ATPase (gambar 3). Efek ini paling nyata pada pemberian insulin untuk pasien dengan ketoasidosis diabetikum atau hiperglikemia nonketotik berat. Konsentrasi kalium plasma juga dapat menurun oleh karena pemberian karbohidrat. Oleh karenanya, pemberian kalium klorida di dalam larutan mengandung dekstrosa pada terapi hipokalemia dapat menurunkan kadar kalium plasma lebih lanjut dan menyebabkan aritmia kardiak.



Gambar 3. Hormon-hormon penyebab perpindahan kalium ke dalam sel, yang terutama adalah insulin dan beta-adrenergik.

Peningkatan aktivitas beta adrenergik, katekolamin, yang bekerja melalui reseptor-reseptor beta 2-adrenergik, dapat membuat kalium masuk ke dalam sel, terutama dengan meningkatkan aktivitas Na-K-ATPase (gambar 1). Sebagai akibatnya, hipokalemia transien dapat disebabkan oleh keadaan-keadaan di mana terjadi pelepasan epinefrin oleh karena stres, seperti penyakit akut, iskemia koroner atau intoksikasi teofilin. Efek yang sama juga dapat dicapai oleh pemberian beta agonis (seperti terbutalin, albuterol atau dopamin) untuk mengobati asma, gagal jantung atau mencegah kelahiran prematur.

Paralisis hipokalemik periodik, kelainan ini jarang ditemui dan disebabkan oleh etiologi yang belum pasti dan ditandai dengan serangan-serangan kelemahan otot potensial fatal atau paralisis yang dapat memengaruhi otot-otot pernapasan. Serangan akut, pada keadaan di mana terjadi aliran kalium masuk ke dalam sel secara tiba-tiba dapat menurunkan kadar kalium plasma sampai serendah 1,5 - 2,5 mEq/L, seringkali dicetuskan oleh istirahat sehabis olah raga, stres, atau makanan tinggi karbohidrat, yang merupakan keadaan-keadaan di mana terjadi pelepasan epinefrin atau insulin. Hipokalemia seringkali disertai dengan hipofosfatemia dan hipomagnesemia.

Serangan berulang dengan kadar kalium plasma normal diantara serangan membedakan antara paralisis periodik dengan paralisis hipokalemik lainnya, seperti yang dapat dijumpai pada beberapa hipokalemia berat oleh karena asidosis tubular ginjal (*renal tubular acidosis*, RTA). Meskipun demikian, kemampuan untuk membedakan antara kelainan-kelainan ini sulit secara klinis.

Peningkatan produksi sel-sel darah, peningkatan akut produksi sel-sel hematopoietik dikaitkan dengan peningkatan ambilan kalium oleh sel-sel baru ini dan mungkin menyebabkan hipokalemia. Hal ini paling sering terjadi pada saat pemberian vitamin B12 atau asam folat untuk mengobati anemia megaloblastik atau *granulocyte-macrophage-colony stimulation factor* (GM-CSF) untuk mengobati netropenia.

Sel-sel yang aktif secara metabolik juga dapat mengambil kalium setelah pengambilan darah. Keadaan ini telah ditemukan pada pasien-pasien leukemia mielositik akut dengan kadar sel darah putih yang tinggi. Pada keadaan ini, pengukuran kadar kalium plasma dapat dibawah 1 mEq/L (tanpa gejala) apabila darah dibiarkan pada suhu ruangan. Hal ini dapat dicegah dengan pemisahan plasma dari sel secara cepat atau penyimpanan darah pada suhu 4°C.

Hipotermia, baik oleh karena kecelakaan atau diinduksi secara sengaja dapat menyebabkan kalium masuk ke dalam sel dan menurunkan kadar konsentrasi kalium plasma sampai di bawah 3,0 sampai 3,5 mEq/L.

Intoksikasi barium, biasanya disebabkan oleh asupan makanan terkontaminasi, dapat menyebabkan hipokalemia dengan menghambat kanal kalium pada membran sel yang biasanya menyebabkan kalium mampu berdifusi ke cairan ekstraselular. Pasien-pasien yang menjalani prosedur radiologik tidak berisiko untuk menderita komplikasi ini, oleh karena barium sulfat yang digunakan tidak masuk ke dalam peredaran sistemik.

Intoksikasi klorokuin, hipokalemia dengan kadar kalium jatuh sampai di bawah 2,0 mEq/L pada keadaan-keadaan berat, merupakan temuan yang sering pada intoksikasi klorokuin akut. Efek ini mungkin dimediasi oleh pergerakan kalium ke dalam sel dan dapat dieksakserbasi oleh pemberian epinefrin yang digunakan untuk membantu mengatasi intoksikasi.

Peningkatan kehilangan gastrointestinal

Kehilangan sekresi gastrik atau intestinal dari penyebab apapun (muntah, diare, laksatif atau drainase tabung) dikaitkan dengan kehilangan kalium dan kemungkinan hipokalemia. Konsentrasi kalium pada kehilangan kalium saluran cerna bawah cukup tinggi (20-50 mEq/L) pada sebagian besar kasus. Sebagai perbandingan, konsentrasi kalium pada sekresi gastrik hanya 5-10 mEq/L; sehingga deplesi kalium pada keadaan ini utamanya disebabkan oleh karena kehilangan urin.

Keadaan berikut ini yang menyebabkan kehilangan kalium urin pada kebocoran asam lambung. Alkalosis metabolik terkait meningkatkan konsentrasi bikarbonat plasma dan oleh karenanya beban bikarbonat pada filtrasi ginjal berada di atas ambang batas reabsorptif. Sebagai akibatnya, lebih banyak natrium bikarbonat dan air yang dihantarkan kepada lokasi sekresi kalium distal dalam kombinasi peningkatan aldosteron terinduksi hipovolemia. Efek netto adalah peningkatan sekresi kalium dan kehilangan kalium urin secara besar-besaran. Pada keadaan ini juga terjadi pengeluaran natrium secara tidak wajar, sehingga hanya rendahnya kadar klorida urin yang menunjukkan adanya deplesi volume.

Kebocoran kalium urin yang diamati pada kehilangan sekresi gastrik biasanya paling jelas pada beberapa hari pertama, setelah itu, kemampuan reabsorpsi bikarbonat meningkat, sehingga terjadi pengurangan kehilangan natrium, bikarbonat dan kalium urin secara signifikan. Pada saat ini, pH urin jatuh dari di atas 7,0 menjadi asam (di bawah 6,0).

Sebaliknya kehilangan dari saluran cerna bagian bawah (terutama karena diare) biasanya dikaitkan dengan kehilangan bikarbonat dan asidosis metabolik. Meskipun demikian, beberapa pasien dengan diare faktisiosa atau penggunaan laksatif berlebihan dapat mengalami hipokalemia dengan metabolik alkalosis.

Hipokalemia oleh karena kehilangan saluran cerna bagian bawah paling sering terjadi pada saat kehilangan timbul dalam jangka waktu lama, seperti pada adenoma vilosa atau tumor pensекреksi peptida intestinal vasoaktif (VIPoma). Pada beberapa kasus, meskipun demikian, peningkatan kehilangan faeses tidak dapat menjelaskan semua defisit kalium. Subyek normal biasanya mendapatkan asupan kalium sekitar 80 mEq per hari. Ekskresi kalium normal harus turun di bawah 15-25 mEq/hari pada keadaan defisit kalium. Oleh karenanya, kehilangan faeses (biasanya sekitar 10 mEq/hari) harus melewati 55-65 mEq/hari untuk dapat menginduksi hipokalemia. Banyak pasien hipokalemik mempunyai kadar ekskresi kalium faeses yang lebih rendah, sehingga mengindikasikan bahwa faktor-faktor lain (seperti penurunan asupan dan mungkin ekskresi kalium urin terinduksi hiperaldosteronisme) juga memainkan peranan penting.

Peningkatan kehilangan urin

Ekskresi kalium urin sebagian besar dikendalikan oleh sekresi kalium di nefron distal, terutama oleh sel-sel prinsipal di tubulus koledokus kortikal. Proses ini dipengaruhi oleh dua faktor: aldosteron dan hantaran air serta natrium distal. Aldosteron berpengaruh sebagian melalui perangsangan reabsorpsi natrium, pemindahan natrium kationik membuat lumen menjadi elektronegatif relatif, sehingga mendorong sekresi kalium pasif dari sel tubular ke lumen melalui kanal-kanal spesifik kalium di membran luminal.

Dengan demikian, kebocoran kalium urin umumnya memerlukan peningkatan antara kadar aldosteron atau aliran distal, sementara parameter lainnya normal atau juga meningkat. Pada sisi lain, hiperaldosteronisme terkait hipovolemia biasanya tidak menyebabkan hipokalemia, oleh karena penurunan aliran distal terkait (sebab adanya peningkatan reabsorpsi proksimal, sebagian dipengaruhi oleh angiotensin II) mengimbangi efek stimulasi aldosteron.

Diuretik, jenis apapun yang beraksi pada daerah proksimal lokasi sekresi kalium, asetazolamid, diuretik ansa henle dan tiazid, akan meningkatkan hantaran distal dan juga, lewat induksi penurunan volume, mengaktifasi sistem renin-angiotensin-aldosteron. Sebagai akibatnya, ekskresi kalium urin akan meningkat, menyebabkan hipokalemia apabila kehilangan ini lebih besar dari asupan (diagram 1).

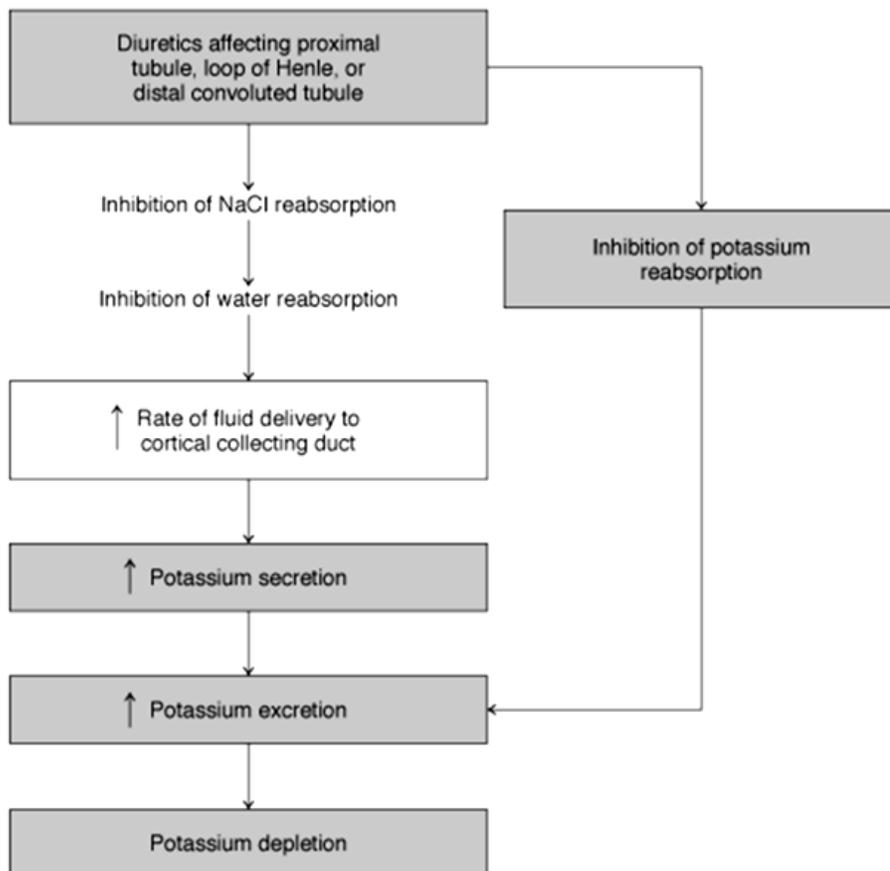


Diagram 1. Efek diuretik terhadap penurunan kadar kalium di dalam darah.

Kelebihan mineralokortikoid primer, kebocoran kalium urin dapat juga merupakan ciri dari keadaan hipersekreksi primer mineralokortikoid, seperti adenoma adrenal penghasil aldosteron. Pasien-pasien ini hampir selalu hipertensif, dan diagnosis diferensialnya meliputi terapi diuretik pada pasien dengan hipertensi dan penyakit renovaskular, di mana terjadi peningkatan sekresi renin yang pada akhirnya meningkatkan pelepasan aldosteron.

Anion tak-terserap, gradien elektronegatif lumen yang diciptakan oleh reabsorpsi natrium di tubulus koledokus kortikal sebagian ditekan oleh reabsorpsi klorida. Namun demikian, terdapat beberapa keadaan klinis dimana natrium berada di nefron distal dalam jumlah yang banyak oleh karena adanya anion tak-terserap, termasuk bikarbonat pada vomitus atau asidosis tubular ginjal tipe 2, beta-hidroksibutirat pada ketoasidosis diabetikum, hipurat setelah penggunaan toluen atau turunan penisilin. Pada keadaan-keadaan ini, sebagian besar natrium akan diserap kembali ditukar dengan kalium, sehingga menghasilkan ekskresi kalium yang meningkat. Sebagai contoh, konsentrasi kalium plasma dilaporkan sampai di bawah 2 mEq/L pada seperempat pasien dengan metabolik asidosis terinduksi toluen.

Efek anion tak terserap paling nyata pada saat terjadi kehilangan cairan bersamaan. Pada keadaan ini, penurunan hantaran klorida distal dan peningkatan sekresi aldosteron keduanya meningkatkan sekresi kalium.

Asidosis metabolik, peningkatan kehilangan kalium lewat urin juga dapat timbul pada beberapa bentuk asidosis metabolik, melalui mekanisme yang kurang lebih sama dengan di atas. Pada ketoasidosis diabetikum sebagai contoh, hiperaldosteronisme terinduksi hipovolemia dan beta-hidroksibutirat berperan sebagai anion tak-terserap semua dapat berkontribusi kepada kehilangan kalium.

Kebocoran kalium juga dapat timbul pada asidosis tubular ginjal tipe 1 (distal) dan 2 (proksimal). Pada kedua keadaan ini, derajat kehilangan kalium tersamar oleh kecenderungan asidemia untuk menggerakkan kalium keluar dari sel. Oleh karenanya, konsentrasi kalium plasma lebih tinggi daripada yang seharusnya terjadi dibandingkan dengan kehilangan kalium. pada beberapa pasien, konsentrasi kalium plasma dapat normal atau bahkan meningkat, walaupun koreksi asidemia akan menyingkapkan keadaan keseimbangan kalium sebenarnya.

Hipomagnesemia, timbul pada sampai 40% pasien dengan hipokalemia. Pada banyak kasus, seperti pada terapi diuretik, vomitus atau diare terdapat kehilangan kalium dan magnesium secara bersamaan. Kemudian, hipomagnesemia juga dapat meningkatkan kehilangan kalium urin lewat suatu mekanisme yang belum dipastikan, kemungkinan terkait dengan peningkatan jumlah kanal kalium yang terbuka.

Menentukan apakah ada hipomagnesemia sangat penting, oleh karena hipokalemia seringkali tidak dapat dikoreksi sampai defisit magnesium dapat diterapi. Keberadaan hipokalsemia seringkali menjadi petunjuk penting adanya depleksi magnesium.

Nefropati dengan kebocoran garam, penyakit-penyakit ginjal dikaitkan dengan penurunan reabsorpsi natrium di tubulus proksimal, ansa henle atau distal dapat menyebabkan hipokalemia melalui

mekanisme yang mirip dengan diuretik. Keadaan ini dapat dijumpai pada sindroma Bartter atau Gitelman, penyakit tubulointerstitial (seperti nefritis interstitial oleh karena sindrom Sjogren atau Lupus)), hiperkalsemia dan juga trauma tubular terinduksi lisozim pada pasien dengan leukemia. Peningkatan asupan kalium oleh sel leukemik juga dapat berkontribusi pada penurunan konsentrasi kalium plasma.

Poliuria, orang normal, pada keadaan kekurangan kalium, dapat menurunkan konsentrasi kalium sampai 5 – 10 mEq/L. Namun apabila produksi urin sampai melebihi 5-10 L/hari, maka kehilangan kalium wajib dapat di atas 50-100 mEq per hari. Permasalahan ini paling mungkin terjadi pada keadaan polidipsia primer, di mana produksi urin dapat meningkat selama jangka waktu lama. Derajat poliuria yang sama juga dapat dijumpai pada diabetes insipidus sentral, namun biasanya pasien dengan keadaan ini cepat mencari bantuan medis segera setelah poliuria dimulai.

Peningkatan pengeluaran keringat

Pengeluaran keringat harian biasanya dapat diabaikan, oleh karena volumenya rendah dan konsentrasi kalium hanya berkisar antara 5 – 10 mEq/L. Namun pada pasien-pasien yang berolahraga pada iklim panas dapat mengeluarkan keringat sampai 10 L atau lebih per hari, sehingga menyebabkan penurunan kadar kalium bila kehilangan ini tidak digantikan. Kehilangan kalium dari keringat juga dapat terjadi pada fibrosis kistik. Ekskresi kalium urin juga dapat berkontribusi, oleh karena pelepasan aldosteron ditingkatkan baik oleh olahraga ataupun kehilangan volume.

Dialisis

Meskipun pasien dengan penyakit ginjal tahap akhir biasanya meretensi kalium dan cenderung hiperkalemia, hipokalemia dapat terjadi pada pasien-pasien dengan dialisis kronik. Kehilangan kalium lewat dialisis dapat mencapai 30 mEq per hari pada pasien dengan dialisis peritoneal kronik. Keadaan ini dapat menjadi penting apabila terjadi penurunan asupan atau bila terjadi kehilangan gastrointestinal bersamaan.

MANIFESTASI KLINIK HIPOKALEMIA^{7,8,9,10}

Derajat manifestasi cenderung seimbang dengan keberatan dan lama hipokalemia. Gejala biasanya tidak timbul sampai kadar kalium berada di bawah 3,0 mEq/L, kecuali kadar kalium turun secara cepat atau pasien tersebut mempunyai faktor-faktor yang memperberat seperti kecenderungan aritmia karena penggunaan digitalis. Gejala biasanya membaik dengan koreksi hipokalemia.

Kelemahan otot berat atau paralisis, kelemahan otot biasanya tidak timbul pada kadar kalium di atas 2,5 mEq/L apabila hipokalemia terjadi perlahan. Namun, kelemahan yang signifikan dapat terjadi dengan penurunan tiba-tiba, seperti pada paralisis hipokalemik periodik, meskipun penyebab kelemahan pada keadaan ini mungkin lebih kompleks.

Pola kelemahan kurang lebih mirip dengan yang diamati pada hiperkalemia, biasanya dimulai dengan ekstremitas bawa, meningkat sampai ke batang tubuh dan ekstremitas atas serta dapat memburuk sampai pada titik paralisis.

Hipokalemia juga dapat menyebabkan hal berikut ini: kelemahan otot pernapasan yang dapat begitu berat sampai menyebabkan kegagalan pernapasan dan kematian. Keterlibatan otot-otot pencernaan, menyebabkan ileus dan gejala-gejala yang diakibatkannya seperti distensi, anoreksia, mual dan vomitus. Kram, parestesia, tetani, nyeri otot dan atrofi.

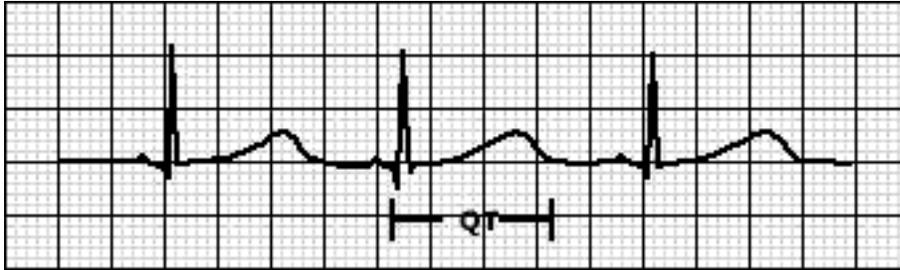
Aritmia kardiak dan kelainan EKG, beberapa tipe aritmia dapat dilihat pada pasien dengan hipokalemia. kelainan ini termasuk denyut atrial dan ventrikel prematur, bradikardia sinus, takikardia atrial atau *junctional* paroksismal, blok atrioventrikular sampai kepada takikardi atau fibrilasi ventrikel. Hipokalemia menghasilkan perubahan-perubahan karakteristik pada EKG. Biasanya dapat ditemukan depresi segmen ST, penurunan amplitudo gelombang T dan peningkatan amplitudo gelombang U yang timbul setelah akhir gelombang T (gambar 4). Gelombang U seringkali dapat dilihat pada lead prekordial V4 sampai V6.



Gambar 4. Gambaran khas gelombang U yang dapat dilihat pada akhir gelombang T, terutama dapat ditemukan pada lead V4-6.

Terdapat variabilitas yang besar dalam konsentrasi kalium aktual terkait dengan progresivitas perubahan EKG. Pada suatu penelitian terkontrol terapi tiazid (hidroklorotiazid 50mg/hari) terdapat peningkatan sampai dua kali lipat dalam kejadian aritmia ventrikular pada pasien-pasien dengan konsentrasi kalium di bawah 3,0 mEq/L.¹¹

Sebagai tambahan, beberapa faktor komorbid seperti iskemia koroner, digitalis, peningkatan aktivitas beta-adrenergik dan kekurangan magnesium dapat menyebabkan aritmia, setidaknya dua terakhir dapat menyebabkan penurunan kadar kalium lebih lanjut. Efek yang sama dapat dilihat pada terapi bronkodilator dengan agonis beta adrenergik. Penurunan kadar magnesium yang diinduksi diuretik dapat menyebabkan aritmia, terutama pada pasien-pasien yang juga diterapi dengan obat-obatan penyebab pemanjangan interval QT (gambar 5), sebuah kombinasi yang dapat menyebabkan torsade de pointes. Hipomagnesemia juga dapat menyebabkan peningkatan kehilangan kalium urin dan menurunkan kadar kalium plasma.



Gambar 5. Pemanjangan QT, dapat menjadi salah satu gambaran EKG pada penderita dengan hipokalemia. Interval QT terkoreksi dapat dihitung dengan membagi interval QT (0,6 s) dengan akar interval RR (0,84 s) sehingga pada EKG ini QTc adalah 0,65 s.

Rhabdomyolisis, penurunan kadar kalium berat (kurang dari 2,5 mEq/L) dapat menyebabkan kram otot, rhabdomyolisis dan mioglobinuria. Pelepasan kalium dari sel otot secara normal menyebabkan terjadinya vasodilatasi dan peningkatan aliran darah ke otot selama olah raga. Penurunan pelepasan kalium oleh karena hipokalemia berat dapat menurunkan aliran darah ke otot sebagai respons olah raga.

Kelainan ginjal, hipokalemia dapat menginduksi beberapa kelainan ginjal yang kebanyakan dapat dipulihkan dengan perbaikan kadar kalium. keadaan-keadaan ini termasuk gangguan kemampuan konsentrasi urin (dapat timbul sebagai nokturia, poliuria dan polidipsia), peningkatan produksi amonia renal oleh karena asidosis intraselular, peningkatan reabsorpsi bikarbonat renal dan juga nefropati hipokalemik. Hipokalemia dapat menyebabkan polidipsia yang berkontribusi terhadap poliuria.

Patogenesis gejala

Gejala neuromuskular dan kardiak yang diinduksi oleh hipokalemia terkait dengan perubahan pembentukan aksi potensial. Kemudahan untuk membentuk aksi potensial (disebut eksitabilitas membran) terkait oleh besaran potensial membran istirahat dan juga keadaan aktivasi kanal membran natrium; pembukaan kanal-kanal natrium ini yang menyebabkan terjadinya difusi pasif natrium ekstraselular ke dalam sel merupakan langkah pertama dalam proses ini. Menurut rumus Nernst, potensial membran istirahat terkait dengan rasio konsentrasi kalium intraselular terhadap ekstraselular. Penurunan konsentrasi kalium plasma akan meningkatkan rasio ini dan oleh karenanya menghiperpolarisasi membran sel (membuat potensial istirahat menjadi lebih elektronegatif). Keadaan ini meningkatkan permeabilitas natrium, yang meningkatkan eksitabilitas membran.

Sebagai tambahan terhadap peningkatan otomatisitas kardiak ini (terkait eksitabilitas membran), hipokalemia juga menunda repolarisasi ventrikular. Hal ini memperpanjang durasi periode refrakter relatif dan mempredisposisi terjadinya aritmia re-entrans.

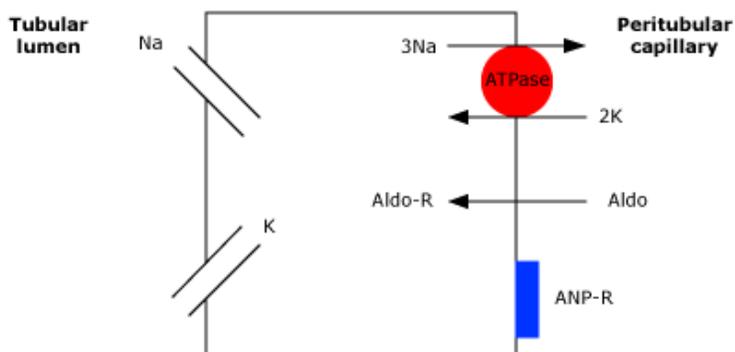
Efek hipokalemia terhadap ginjal sebagian terkait dengan penurunan ekspresi aquaporin-2, kanal antidiuretik sensitif hormon, gangguan terhadap transpor natrium-kalium pada ansa henle dan peningkatan asidosis intraselular oleh karena keluarnya kalium dari sel diikuti dengan masuknya H⁺ ke dalam sel untuk mempertahankan elektroneutralitas.

Respons urin

Subyek normal, pada keadaan penurunan kadar kalium, dapat menurunkan ekskresi kalium urin dibawah 25-30 mEq/hari; nilai di atas kadar ini menggambarkan paling tidak adanya kontribusi kebocoran kalium urin. Pengukuran acak kadar kalium urin juga dapat dilakukan, namun mungkin kurang akurat bila dibandingkan dengan pengukuran selama 24 jam. Sangat mungkin terjadi kehilangan ekstrarenal apabila kadar kalium urin kurang dari 15 mEq/L (kecuali pasien tersebut sangat poliurik). Nilai yang lebih tinggi, meskipun demikian, tidak harus mengindikasikan adanya kebocoran kalium apabila volume urin menurun. Sebagai contoh, kadar kalium urin 40 mEq/L menggambarkan adanya konservasi kalium yang sesuai sebesar 20 mEq/hari apabila volume urin hanya 500cc.

Meskipun demikian, kebocoran kalium dapat diminimalisasi atau bahkan tersamar apabila hantaran natrium dan air ke lokasi sekresi kalium distal menurun oleh karena dehidrasi. Oleh karenanya, ekskresi kalium urin harus di atas 30-40 mEq/hari untuk menghindari permasalahan ini.

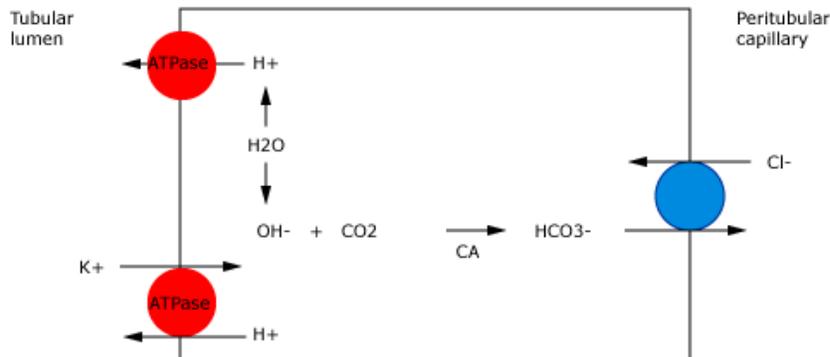
Kebanyakan kalium terfiltrasi diserap kembali di dalam tubulus proksimal dan ansa Henle, sebagian besar kalium yang diekskresi dihasilkan dari sekresi oleh sel prinsipal di tubulus koledokus kortikal dan medular luar. Respons terhadap depresi kalium dua kali lipat: penurunan sekresi kalium oleh sel prinsipal (diperantarakan oleh reduksi konsentrasi kalium di dalam sel, gambar 6) dan peningkatan reabsorpsi kalium aktif oleh pompa H-K-ATPase di dalam membran luminal sel interkalasi tipe A di dalam tubulus koledokus kortikal (gambar 7). Pompa-pompa ini, yang diaktivasi oleh hipokalemia, menyerap kalium dan mensekresikan hidrogen. Penurunan pelepasan hidrogen dan konsentrasi kalium sel tubular oleh karena hipokalemia memerantari paling tidak sebagian dari adaptasi tubular ini.



Gambar 6. Penurunan sekresi kalium di sel prinsipal, diperantarai oleh penurunan kadar kalium intraselular.

Konsentrasi kalium urin yang dapat dicapai dengan hipokalemia berkisar antara 5 – 15 mEq/L, nilai yang lebih tinggi dibandingkan kemampuan untuk mengeliminasi natrium dari urin pada keadaan dehidrasi. Kebocoran kalium minimal ini dengan penurunan kadar kalium dapat menggambarkan

kebocoran kalium pasif keluar dari sel-sel koledokus medular interna ke arah gradien konsentrasi yang menguntungkan melalui kanal kation non-selektif di dalam membran luminal.



Gambar 7. Peningkatan reabsorpsi kalium aktif oleh pompa H-KATPase di dalam membran luminal oleh sel interkalasi tipe A di dalam tubulus koledokus.

Diagnosis

Setelah ekskresi kalium urin dapat diukur, beberapa kemungkinan diagnosis harus dipertimbangkan pada pasien hipokalemia dengan penyebab yang belum jelas:

- Asidosis metabolik dengan ekskresi kalium rendah, pada pasien asimtomatik, menandakan adanya kehilangan gastrointestinal bawah oleh karena adanya penyalahgunaan laksatif atau adenoma vilosa.
- Asidosis metabolik dengan kebocoran kalium paling sering disebabkan oleh ketoasidosis diabetikum, atau asidosis tubular renal tipe 1 dan 2.
- Nefropati dengan kebocoran garam juga dapat menghasilkan temuan yang sama, seperti insufisiensi ginjal bertanggung jawab terhadap asidemia.
- Alkalosis metabolik dengan ekskresi kalium rendah disebabkan oleh karena vomitus (sering pada bulimia yang berusaha untuk menurunkan berat badan) atau penggunaan diuresis (di mana koleksi urin diperoleh setelah efek diuresis sudah hilang).
- Alkalosis metabolik dengan kebocoran kalium dan tekanan darah normal seringkali disebabkan oleh vomitus, diuretik atau sindroma Bartter. Pada keadaan ini, pengukuran kadar klorida urin seringkali membantu, rendah pada vomitus saat ekskresi natrium dan kalium urin secara relatif tinggi oleh karena kebutuhan mempertahankan elektronetralitas saat kelebihan bikarbonat diekskresi. Kemungkinan ini dapat ditentukan di sisi tempat tidur dengan kadar pH yang lebih dari 7,0 apabila terdapat bikarbonaturia signifikan.
- Alkalosis metabolik dengan kebocoran kalium dan hipertensi menandakan adanya terapi diuretik pada pasien dengan hipertensi, penyakit renovaskular atau disebabkan oleh karena beberapa kelainan kelebihan mineralokortikoid primer.

Salah satu cara yang mudah dan cepat untuk mengevaluasi tenaga pengendali sekresi kalium netto adalah rumus gradien konsentrasi kalium transtubular (*transtubular kalium concentration*)

gradient/TTKG). Rumus TTKG merupakan rasion antara konsentrasi ion kalium di dalam lumen duktus koligentes dengan kapiler peritubular atau plasma (diagram 2). Validitas pengukuran ini tergantung pada tiga asumsi:

1. Sedikit solut yang direabsorpsi oleh duktus koledokus medular,
2. Ion kalium tidak disekresikan atau direabsorpsi di duktus koledokus medular, dan
3. Osmolalitas cairan di duktus koledokus terminal diketahui.

Reabsorpsi atau sekresi ion kalium di dalam duktus koledokus medular jarang terjadi, kecuali pada keadaan penurunan atau kelebihan kalium hebat. Pada saat hormon ADH bekerja (osmolaritas urin > osmolaritas plasma), osmolaritas di bagian terminal duktus koledokus sama dengan plasma dan konsentrasi ion kalium pada nefron distal dapat diperkirakan dengan membagi konsentrasi ion kalium urin dengan rasio antara osmolalitas plasma dan urin.

$$\text{TTKG} = [\text{Urine K} \div (\text{Urine osmolality} / \text{Plasma osmolality})] \div \text{Plasma K}$$

Hipokalemia dengan TTKG di atas 4 menandakan adanya kehilangan kalium renal oleh karena peningkatan sekresi kalium distal. Kadar renin dan aldosteron plasma seringkali membantu untuk membedakan antara beberapa penyebab hiperaldosteronisme. Bikarbonaturia dan adanya anion lainnya yang tak dapat diserap juga meningkatkan TTKG dan menyebabkan kebocoran kalium ginjal.

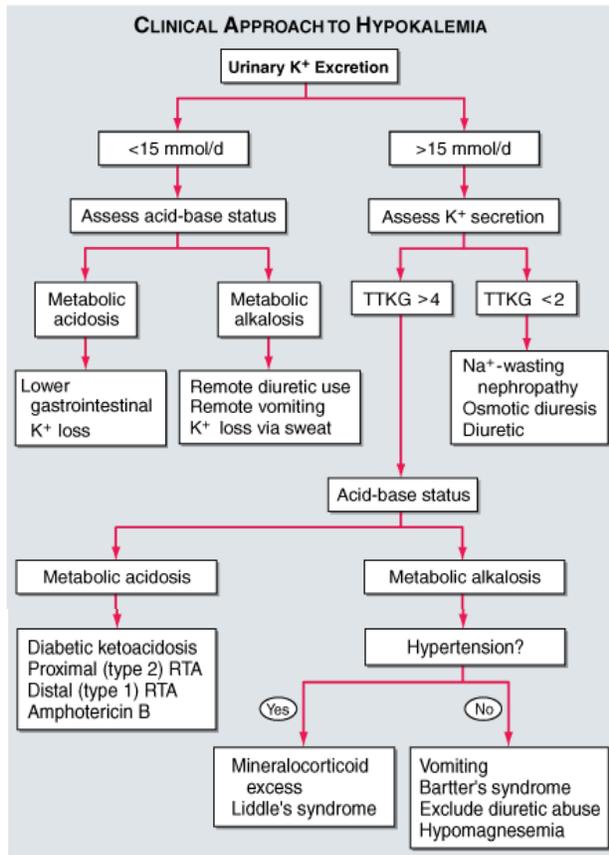


Diagram 2. Pendekatan diagnosis hipokalemia dengan menggunakan TTKG.

Alkalosis metabolik dan hipokalemia tak terjelaskan: Vomitus; diuretik; sindrom Gitelman atau Bartter

Alkalosis metabolik dan hipokalemia tak terjelaskan (termasuk eksklusi kelebihan mineralokortikoid primer) biasanya disebabkan oleh salah satu dari tiga kelainan ini: vomitus hebat dan diinduksi sendiri (seperti pada keadaan anoreksia nervosa atau bulimia); penyalahgunaan diuretik dan sindrom Gitelman atau Bartter pada pasien yang tidak hipertensif. Kehilangan cairan gastrointestinal bawah oleh karena penyalahgunaan laksatif atau adenoma vilosa biasanya tidak dipertimbangkan pada diagnosis banding ini oleh karena keadaan-keadaan ini biasanya dikaitkan dengan asidosis metabolik. Namun demikian, untuk alasan yang belum dapat dimengerti dengan baik, beberapa dari pasien ini dapat datang dengan asidosis metabolik.

Kelainan-kelainan ini seringkali dapat dibedakan dengan pemeriksaan fisik teliti untuk tanda-tanda vomitus provokatus dan juga dengan pengukuran konsentrasi klorida urin. Sebagai perbandingan, aktivitas renin plasma dan sekresi aldosteron sama-sama meningkat pada tiga keadaan normotensif di atas (vomitus, diuretik dan sindrom Gitelman atau Bartter) sehingga hanya mempunyai sedikit kegunaan diagnostik.

Menginduksi muntah dengan menyucukkan jari ke belakang tenggorokan dapat menyebabkan beberapa temuan patognomonik. Termasuk ulkus, kalus dan jaringan ikat pada punggung tangan, erosi gigi oleh karena paparan kronik terhadap sekresi asam lambung dan pipi tembam akibat hipertrofi kelenjar saliva.

Sekresi klorida urin

Sekresi klorida urin biasanya sangat rendah pada pasien dengan vomitus dan alkalosis metabolik. Pasien-pasien ini harus mengalami deplesi cairan, oleh karena retensi natrium terkait diperlukan untuk memertahankan alkalosis.

Apabila natrium dapat dengan mudah diekskresi, maka alkalosis dapat dengan mudah dikoreksi oleh ekskresi natrium bikarbonat. Pada keadaan ini kombinasi hipovolemia dan hipokloremia (oleh karena kehilangan HCl pada sekresi lambung) menyebabkan retensi klorida; sehingga sebagai akibatnya kadar klorida urin harus berada di bawah 25 mEq/L. Sebagai perbandingan, pasien dengan kelebihan mineralokortikoid biasanya euvolemik dan ekskresi klorida seimbang dengan asupan, yang pada diet biasa, menghasilkan konsentrasi klorida urin di atas 40 mEq/L. Nilai dengan penggunaan diuretik berlebihan biasanya bervariasi: tinggi pada saat efek diuretik masih bekerja, namun rendah (oleh karena deplesi volume) apabila efek diuretik sudah berhenti.

Oleh karenanya, konsentrasi klorida urin pada pasien dengan alkalosis metabolik tak terjelaskan dan hipokalemia biasanya menggambarkan adanya vomitus atau penggunaan terapi diuretik sebelumnya, pada kasus jarang temuan yang sama dapat diinduksi oleh kehilangan klorida dan air dari adenoma vilosa atau dari sekresi cairan abnormal pada fibrosis kistik. Perbedaan antara vomitus dan terapi diuretik hanya dapat dibedakan apabila temuan karakteristik pada vomitus provokatus dapat ditemukan, adanya pemeriksaan penyaring untuk diuretik positif atau apabila konsentrasi klorida urin

tinggi pada pemeriksaan berikutnya (oleh karena diuretik bekerja) sementara pasien tetap mengalami alkalosis metabolik. Perbedaan antara vomitus dengan adenoma vilosa (mengasumsikan pasien terus menyangkal) memerlukan pemeriksaan dengan kolonoskopi atau enema barium.

Konsentrasi klorida urin tinggi, dipihak lain, menandakan adanya penggunaan terapi diuretik terus menerus atau sindrom Gitelman/Bartter. Kelainan-kelainan ini tidak dapat dibedakan tanpa adanya riwayat penggunaan diuretik atau pemeriksaan penyaring urin untuk diuretik positif, oleh karena semuanya memiliki manifestasi klinis dan patogenesis yang identik. Sindrom Bartter disebabkan oleh karena adanya gangguan transpor natrium klorida di bagian ascendens ansa Henle (tempat kerja diuretik ansa Henle) dan sindrom Gitelman disebabkan oleh karena kelainan transpor natrium klorida di tubulus distal (tempat kerja diuretik tipe tiazid). Sindrom Gitelman biasanya kelainan yang ditemukan pada dewasa.

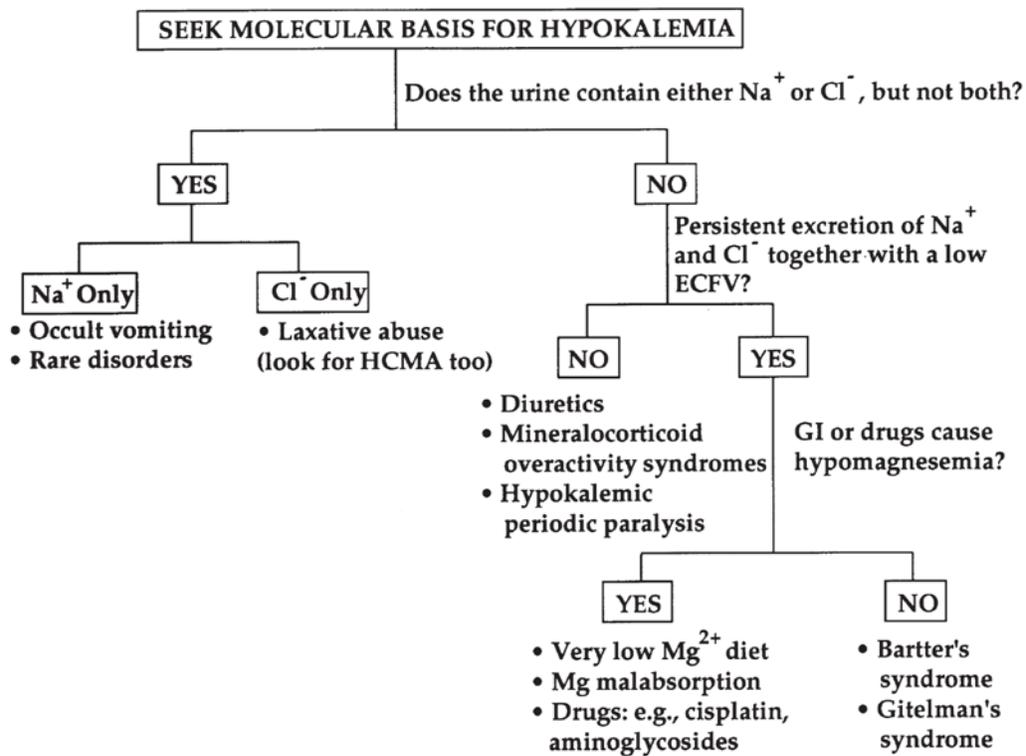


Diagram 3. Diagnosis diferensial penyebab hereditas hipokalemia. Langkah awal digunakan untuk menyingkirkan penyebab umum hipokalemia yang mungkin di sangkal pasien. Temuan ekskresi natrium dan klorida walaupun dengan penurunan volume cairan ekstraselular menyempitkan diagnosis banding ke arah apakah ada hipomagnesemia atau tidak, apabila tidak ada kehilangan gastrointestinal atau obat-obatan yang menyebabkan hipomagnesemia maka sindrom Gitelman dan Bartter mungkin menjadi penyebab.

PENDEKATAN TERAPI HIPOKALEMIA

Evaluasi

Penilaian pasien, memantau EKG dan kekuatan otot diindikasikan untuk menilai akibat fungsional hipokalemia. Pada kadar kalium di bawah 2,5 mEq/L, kelemahan otot berat atau perubahan elektrokardiografik signifikan dapat mengancam jiwa dan memerlukan terapi segera. Terapi segera diindikasikan apabila terdapat perubahan EKG atau kelainan neuromuskular perifer.

Defisit kalium, tidak terdapat perbedaan jelas antara konsentrasi kalium serum dengan cadangan kalium tubuh total, sehingga defisit kalium total pada pasien hipokalemia oleh karena kehilangan kalium hanya dapat diperkirakan. Pada pasien dengan hipokalemia kronik, defisit kalium 200 – 400 mEq diperlukan untuk menurunkan kadar kalium serum sebesar 1 mEq/L. Pada saat kadar kalium jatuh sampai kurang lebih 2 mEq/L, kehilangan kalium lebih jauh tidak akan mengakibatkan hipokalemia lebih jauh oleh karena adanya pelepasan kalium dari cadangan selular.

Perkiraan ini mengasumsikan bahwa terdapat distribusi normal kalium di antara sel dan cairan ekstraselular, dengan kata lain tidak ada kelainan asam basa bersamaan. Keadaan paling sering di mana perkiraan ini tidak berlaku adalah ketoasidosis diabetikum atau hiperglikemia nonketotik dan pada keadaan lain seperti paralisis hipokalemik periodik.

Pada ketoasidosis diabetikum, hiperosmolaritas, defisiensi insulin dan mungkin juga asidemia menyebabkan pergerakan kalium keluar dari sel. Sebagai akibatnya, pasien dengan kelainan ini mungkin mempunyai kadar kalium total meningkat atau normal pada saat presentasi, meskipun memiliki defisit kalium berat oleh karena kehilangan dari urin dan saluran cerna. Pada keadaan ini, suplementasi kalium biasanya dimulai pada saat konsentrasi kalium serum mencapai 4,5 mEq/L atau lebih rendah, mengingat pemberian insulin dan cairan seringkali menyebabkan penurunan kadar kalium serum secara cepat.

Terapi

Sediaan kalium, kalium klorida baik oral maupun intravena secara umum lebih disukai dibandingkan kalium sitrat atau bikarbonat, terutama pada pasien dengan alkalosis metabolik oleh karena terapi diuretik, vomitus dan hiperaldosteronisme. Pada keadaan lain, kalium sitrat atau bikarbonat seringkali disukai pada pasien dengan hipokalemia dan asidosis metabolik. Keadaan di atas paling sering terjadi pada asidosis tubular ginjal dan keadaan diare kronik.

Kalium klorida oral dapat diberikan dalam bentuk kristal, cairan atau dalam bentuk tablet lepas lambat. Kristal pengganti garam mengandung antara 50-65 mEq tiap sendok teh, secara umum sediaan ini aman, dapat ditoleransi dengan baik dan lebih murah dibandingkan dengan sediaan lain sehingga dapat menjadi pilihan apabila biaya menjadi salah satu faktor pertimbangan. Sebagai bandingan cairan kalium klorida seringkali tidak enak dan tablet lepas lambat pada keadaan-keadaan tertentu dapat menyebabkan lesi ulseratif atau stenotik pada saluran cerna oleh karena akumulasi kalium konsentrasi tinggi. Beberapa makanan juga dapat digunakan untuk membantu meningkatkan kadar kalium, walaupun kurang efektif dibandingkan dengan bentuk lain (lampiran 1).

Terapi intravena, kalium klorida dapat diberikan secara intravena untuk pasien yang tidak dapat makan atau sebagai tambahan terapi orap pada pasien dengan hipokalemia simptomatik berat. Pada sebagian besar pasien, kalium intravena diberikan sebagai tambahan cairan infus dengan konsentrasi 20-40 mEq per liter cairan lewat vena perifer. Konsentrasi sampai 60 mEq/liter juga dapat digunakan, namun biasanya konsentrasi setinggi ini akan menyakitkan bagi pasien.

Cairan salin lebih direkomendasikan daripada dekstrosa, oleh karena pemberian dekstrosa akan menyebabkan penurunan kadar kalium transien sebesar 0,2-1,4 mEq/L. Efek ini dapat menginduksi aritmia pada pasien-pasien dengan risiko seperti pemakaian digitalis dan diperantarai oleh pelepasan insulin akibat dekstrosa, yang akan mendorong kalium ke dalam sel dengan meningkatkan aktivitas pompa Na-K-ATPase selular.

Pada pasien yang tidak dapat menoleransi jumlah cairan besar, larutan dengan konsentrasi lebih tinggi (200-400 mEq/L) dapat diberikan lewat vena-vena besar apabila pasien tersebut mengalami hipokalemia berat.

Kehilangan berkelanjutan dan keadaan setimbang, rekomendasi penggantian kalium di bawah mengasumsikan tidak adanya kehilangan berkelanjutan (mis. Vomitus, diare, isapan nasogastrik, terapi diuretik) dan pasien tidak mempunyai kondisi kebocoran kalium kronik seperti dengan terapi diuretik, aldosteronisme primer atau penyakit Gitelman. Pada pasien-pasien dengan kehilangan berkelanjutan, laju pemberian kalium yang direkomendasikan di bawah harus disesuaikan dengan laju kehilangan kalium untuk menghasilkan laju pemulihan kalium yang diinginkan.

Pasien-pasien stabil dengan terapi diuretik kronik (dengan dosis tetap), aldosteronisme primer atau sindrom Gitelman biasanya tidak mengalami hipokalemia progresif karena peningkatan kehilangan kaliumnya cepat diimbangi dengan retensi kalium terpicu hipokalemia, sehingga menetapkan keadaan kesetimbangan baru di mana luaran kalium menyamai asupan kalium, meskipun terdapat kadar kalium plasma yang lebih rendah dari normal. Pada pasien-pasien ini, pemberian koreksi kalium biasa akan memberikan peningkatan kalium serum secara ringan. Segera setelah kadar kalium meningkat, retensi kalium terpicu hipokalemia akan menurun dan sebagian besar kalium yang diberikan akan diekskresi di urin.

Koreksi hipokalemia pada pasien-pasien ini biasanya memerlukan diuretik hemat kalium. sebuah antagonis mineralokortikoid seperti spironolakton atau eplerenon lebih disukai dibandingkan dengan penyekat kanal natrium (amilorid, triamteren) pada pasien-pasien dengan aldosteronisme primer oleh karena penghambatan efek kelebihan aldosteron di hati merupakan tujuan tambahan.

Kewaspadaan, kombinasi diuretik hemat kalium dengan suplementasi kalium harus digunakan dengan hati-hati untuk mencegah overkoreksi dan hiperkalemia. Hal ini dapat menjadi masalah untuk pasien dengan gagal jantung sedang berat dan berat, di mana beberapa faktor dapat berkerja bersama untuk menurunkan kadar ekskresi kalium (penurunan perfusi ginjal oleh karena penurunan luaran jantung, terapi dengan penghambat ACE dan terapi dengan antagonis aldosteron seperti spironolakton atau eplerenon).

Hipokalemia ringan sedang, sebagian besar pasien mempunyai konsentrasi kalium serum antara 3,0 sampai 3,5 mEq/L; pada derajat penurunan kalium seperti ini biasanya tidak memberikan gejala apapun, kecuali untuk pasien dengan penyakit jantung (terutama bila mendapatkan digitalis atau bedah jantung) atau pada pasien-pasien dengan sirosis lanjut.

Terapi pada keadaan ini ditujukan ke arah penggantian kalium yang hilang dan menangani permasalahan mendasar (seperti vomitus dan diare). Pengobatan biasanya dimulai dengan 10-20 mEq/L kalium klorida diberikan 2 – 4 kali perhari (20-80 mEq/hari), tergantung kepada keberatan hipoklaemia dan juga apakah akut atau kronik. Pemantauan kalium serial penting untuk menentukan apakah diperlukan terapi lanjut, dengan frekuensi pemantauan tergantung derajat keberatan hipokalemia.

Hipokalemia berat, kalium harus diberikan lebih cepat pada pasien dengan hipokalemia berat (kadar kalium <2,5 sampai 3,0 mEq/L) atau simtomatik (aritmia, kelemahan otot berat). Meskipun demikian, kehati-hatian harus dilakukan pada saat memberikan kalium pada pasien dengan kelainan penyerta, yang akan membuat kalium masuk ke dalam sel dan memperberat hiperglikemia. Dua contoh utama adalah terapi insulin pada ketoasidosis diabetik atau hiperglikemia nonketotik dan terapi bikarbonat pada asidosis metabolik.

Terapi kalium paling mudah diberikan peroral. Konsentrasi kalium serum dapat naik dengan cepat sekitar 1-1,5 mEq/L setelah dosis oral 40-60 mEq/L dan sekitar 2,5-3,5 mEq/L setelah terapi 135-160 mEq/L; kadar kalium kemudian akan turun kembali ke arah nilai dasar oleh karena sebagian besar kalium eksogen akan diambil oleh sel. Pasien dengan kadar kalium serum 2 mEq/L sebagai contoh, mungkin memiliki defisit kalium antara 400-800 mEq/L.

Oleh karenanya, kalium klorida dapat diberikan secara oral dengan dosis 40-60 mEq/L, tiga sampai empat kali sehari. Apabila dapat ditoleransi, harus diberikan terus menerus sampai konsentrasi kalium serum terus berada di atas 3,0 sampai 3,5 mEq/L dan/atau gejala membaik; selanjutnya dosis dan frekuensi pemberian dapat dikurangi untuk mencegah iritasi lambung. Selama koreksi, pemantauan kadar kalium serum diperlukan untuk memastikan suplementasi kalium dilanjutkan sampai cadangan tubuh dipenuhi dan menghindari hiperkalemia. Selama terapi kronik, kadar kalium serum harus dipantau antara 3 sampai 4 bulan atau bila diperlukan secara klinis.

Terapi intravena, kalium klorida dapat diberikan intravena sebagai tambahan terapi pengganti oral pada pasien dengan hipokalemia berat simtomatik. Keterbatasan utama untuk terapi intravena termasuk risiko kelebihan cairan pada pasien risiko tinggi dan hiperkalemia karena koreksi berlebihan.

Perlunya terapi kalium intravena agresif terutama pada pasien-pasien dengan ketoasidosis atau hiperkalemia nonketotik yang datang dengan hipokalemia oleh karena kehilangan kalium berat. Terapi dengan kalium dan insulin akan memperberat hipokalemia. Sisi baiknya, pada pasien-pasien ini juga mempunyai kekurangan cairan, sehingga terapi kalium klorida 40-60 mEq/L dalam ½ NS dapat diberikan untuk perbaikan cairan dan kalium, dengan risiko rendah kongesti pulmonar pada keadaan ini.

Meskipun NS merupakan cairan utama yang dipakai pada keadaan ketoasidosis diabetikum atau hiperglikemia nonketotik, penambahan kalium akan membuat cairan ini hipertonic (oleh karena kalium

juga aktif secara osmotik), oleh karenanya menghambat pemulihan hiperosmolaritas yang terutama bertanggung jawab untuk gejala neurologis pada kelainan ini. Pada sisi lain, kombinasi 40-60 mEq/L kalium dalam ½ NS mempunyai kadar osmotik setara dengan normal salin.

Pemberian kalium intravena yang direkomendasikan berkisar antara 10-20 mEq/jam; pemberian dengan laju yang lebih tinggi mempunyai risiko tinggi hiperkalemia. Meskipun demikian, pemberian sebanyak 40-100 mEq/jam dapat diberikan pada pasien-pasien tertentu dengan paralisis atau aritmia mengancam jiwa. Pada keadaan ini, larutan mengandung 200-400 mEq kalium per liter telah digunakan; pada praktiknya larutan dengan konsentrasi 100-200 mEq/L lebih sering digunakan. Konsentrasi setinggi ini harus disiapkan sebagai larutan 10-20 mEq/L kalium dalam 100 cc cairan untuk menghindari pemberian kalium intravena dalam jumlah besar secara tidak sengaja. Apabila konsentrasi tinggi digunakan, usaha-usaha untuk menjaga keamanan harus dilakukan dengan pemberian menggunakan pompa infus. Larutan kalium dengan konsentrasi lebih dari 60 mEq/L seringkali nyeri dan harus diberikan lewat vena sentral.

Pemantauan efek fisiologis hipokalemia berat (kelainan EKG, kelemahan otot atau paralisis) penting, terutama apabila koreksi cepat digunakan (lebih dari 20 mEq/jam). Segera setelah permasalahan ini tidak lagi berat, laju penggantian kalium harus diturunkan (10 sampai 20 meQ/jam) atau diganti hanya dengan koreksi oral, bahkan bila terjadi hipokalemia persisten.

Pemberian kalium intravena secara cepat mempunyai potensi bahaya. Pada keadaan redistribusi kalium, bahkan dengan laju pemberian lambat dapat menyebabkan hiperkalemia. Suatu laporan pada pasien dengan paralisis periodik tirotoksik (kadar kalium dasar 2,0 mEq/L) pada 40% pasien, pemberian kalium dengan laju 10 mEq/jam (80 mEq/L) menyebabkan terjadinya hiperkalemia (>5,5 mEq/L) pada 40% pasien, yang dikomplikasi dengan perubahan EKG pada separuh pasien.

Hipomagnesemia, hipokalemia merupakan kejadian umum pada pasien dengan hipomagnesemia, terjadi pada kurang lebih separuh kasus. Hipokalemia pada keadaan ini relatif refrakter terhadap suplementasi kalium dan memerlukan koreksi defisit magnesium.

SINDROM GITELMAN DAN BARTTER^{14,15,16,17,18}

Sindrom Bartter dan Gitelman (juga disebut hipomagnesemia-hipokalemia tubular dengan hipokalsiuria) merupakan suatu kelainan autosomal resesif dengan kelainan-kelainan metabolik khas. Kelainan ini termasuk hipokalemia, alkalosis metabolik, hiperreninemia, hiperplasia aparatus jukstaglomerular (sumber renin di ginjal), hiperaldosteronisme dan pada beberapa pasien hipomagnesemia.

Sindrom Bartter dan Gitelman berbeda dengan aldosteronisme primer dalam dua cara: pasien tidak hipertensif dan aktivitas plasma renin meningkat, tidak tersupresi dengan ekspansi volume terkait aldosteron. Prevalensi berkisar antara 1 per 1.000.000 untuk Bartter dan 1 per 40.000 untuk Gitelman. Meskipun demikian prevalensi heterozigot bisa sebesar 1% populasi.

Patogenesis dan manifestasi klinis

Defek primer pada sindrom Bartter dan Gitelman adalah gangguan salah satu transporter yang terlibat pada reabsorpsi natrium klorida pada ansa Henle dan tubulus distal (tabel 1). Bukti tak langsung mendukung hipotesis ini diperoleh dari pengamatan bahwa kemampuan untuk mendilusi urin secara seragam menurun pada pasien-pasien ini, sedangkan kemampuan untuk mengonsentrasi lebih baik pada pasien dengan sindrom Gitelman. Baik tungkai asendens anse Henle maupun tubulus distal sama-sama mengabsorpsi natrium klorida tanpa air, sehingga menurunkan osmolalitas cairan tubular di bawah plasma; ekskresi cairan dilut ini memerlukan ketiadaan ADH untuk mencegah reabsorpsi air di tubulus koligentes.

Defek tubular pada transpor natrium klorida dipikirkan memulai sekuens berikut ini, yang hampir sama dengan yang dilihat pada asupan kronik diuretik ansa atau tipe tiazid. Kehilangan garam awal menghasilkan kekurangan cairan, kemudian mengaktifasi sistem renin-angiotensin-aldosteron. Kombinasi hiperaldosteronisme dan peningkatan aliran distal (oleh karena defek reabsorptive) meningkatkan sekresi kalium dan hidrogen pada lokasi sekretorik pada tubulus koligentes, kemudian menyebabkan hipokalemia dan alkalosis metabolik.

Tabel 1. Perbedaan antara sindrom Gitelman dan Bartter.

	Bartter's syndrome	Gitelman's syndrome
Localization of defect	Ascending limb of Henle	Distal tubule
Age of presentation	Prenatal, during infancy, early childhood	Mostly late childhood or at adult age
Biochemical differences	Serum magnesium may be decreased	Serum magnesium decreased
	Urinary excretion of calcium increased or normal	Urinary excretion of calcium reduced
Molecular differences	Na-K-2Cl cotransporter (NKCC2) or apical K channel (ROMK) or basolateral Cl channel (ClCNKB) in thick ascending limb of Henle	Na-Cl cotransporter in the distal tubule
Functional studies	Concentrating capacity severely impaired	Concentrating capacity normal or slightly impaired
	GFR may be normal, decreasing or declining	GFR is normal

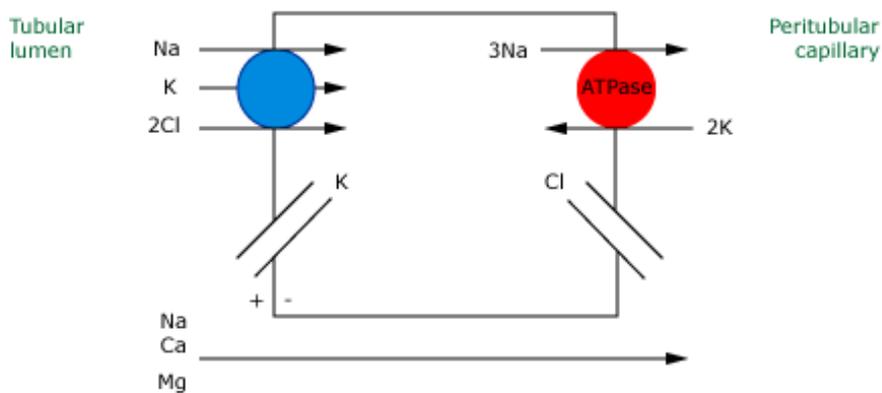
Adapted from Monnens, L, Bindels, R, Grunfeld, JP. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:1617.

Oleh karena adanya kecenderungan kebocoran garam ginjal, pasien dengan sindrom Bartter dan Gitelman mempunyai tekanan darah yang lebih rendah dibandingkan dengan populasi umum. Penyebab lain dari tekanan darah rendah pada sindrom Bartter adalah pelepasan prostaglandin vasodilator

(prostaglandin E2 dan prostasiklin). Tekanan darah yang lebih rendah juga dilihat pada bentuk heterozigot kedua kelainan.

Sindrom Bartter

Sindrom Bartter klasik umumnya timbul pada usia dini, seringkali namun tidak selalu, dikaitkan dengan retardasi pertumbuhan dan mental. Sebagai tambahan hipokalemia dan alkalosis metabolik, kelainan seperti poliuria, polidipsia dan penurunan kemampuan konsentrasi juga sering didapatkan. Ekskresi kalsium urin juga sering meningkat dan konsentrasi magnesium plasma juga antara normal atau menurun ringan pada sebagian besar pasien. Temuan-temuan urin ini sesuai dengan defek prime reabsorpsi natrium klorida pada tungkai asendens ansa Henle; segmen ini memainkan peranan sentral untuk menciptakan gradien arusbalik yang diperlukan untuk mengekskresikan urin terkonsentrasi dan juga kalsium serta magnesium yang direabsorpsi secara pasif pada daerah ini (gambar 8).



Gambar 8. Transpor ion pada ansa Henle.

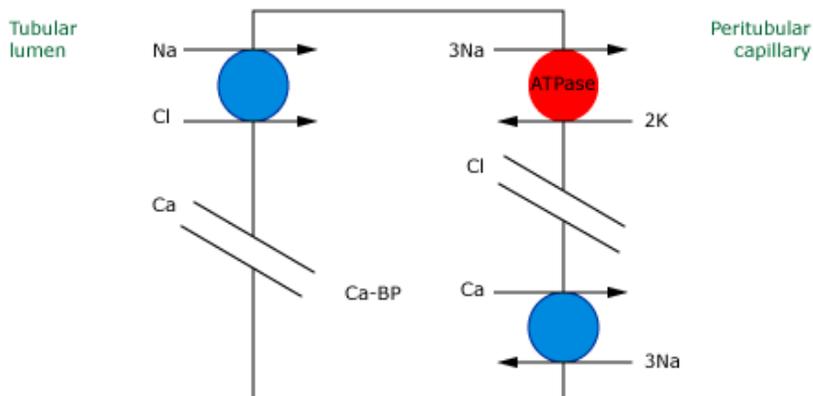
Pengamatan tidak langsung ini dikonfirmasi dengan temuan defek genetik pada sindrom Bartter utamanya melibatkan banyak transporter pada tungkai ascendens tebal. Proses transpor aktif natrium klorida pada segmen ini dimediasi pada membran luminal oleh kotransporter Na-K-2Cl sensitif terhadap diuretik ansa, yang menyebabkan masuknya natrium klorida ke dalam sel tubular dan oleh kanal kalium yang menyebabkan kalium tereabsorpsi kembali bocor ke dalam lumen untuk kotranspor Na-K-2Cl lanjutan; pada membran basolateral, kanal klorida mengijinkan klorida yang telah masuk ke dalam sel untuk keluar dan kembali ke dalam sirkulasi sistemik.

Sindrom Bartter dapat terjadi sebagai akibat defek gen dari salah satu transporter ini, menggambarkan pentingnya fungsi terintegrasi dalam transpor ansa. Kelainan pada kotransporter Na-K-2Cl, kanal kalium luminal dan kanal klorida membran basolateral dikenal sebagai sindrom Bartter tipe I, II dan III.

Sindrom Gitelman

Sindrom Gitelman merupakan suatu kelainan resesif autosomal yang lebih ringan dari sindrom Bartter dan seringkali tidak terdiagnosis sampai akhir masa kanak-kanak bahkan dewasa. Meskipun demikian sindrom ini biasanya simtomatik dan dapat mengakibatkan manifestasi klinis serius, seperti: Kram yang dapat berat dan melibatkan tangan serta kaki sering diamati pada hampir semua pasien, sebagian disebabkan oleh hipokalemia dan hipomagnesemia. Pasien juga dapat datang dengan tetani (kurang lebih 10% pasien) terutama apabila terjadi gangguan terkait dalam absorpsi magnesium (vomitus, diare). Kelemahan berat juga diamati pada beberapa pasien dan juga tekanan darah yang lebih rendah dari normal, konsisten dengan kebocoran garam ginjal. Poliuria dan nokturia ditemukan pada 50-80% pasien, dapat juga disertai dengan kecanduan garam yang mengindikasikan disebabkan oleh kehilangan garam dan air. Kemampuan konsentrasi biasanya dapat dipertahankan, karena fungsi di tungkai asendens medular relatif utuh. Beberapa pasien dapat datang dengan awitan penyakit dini disertai dengan retardasi pertumbuhan.

Pasien dengan sindrom Gitelman mempunyai mutasi dalam gen yang mengkode kotransporter Na-Cl sensitif tiazid pada tubulus distal, yang seringkali menyebabkan gangguan rute selular kotransporter (gambar 9). Gangguan pada transporter ini dapat menyebabkan baik kebocoran magnesium dan juga seringkali penurunan ekskresi kalsium, serupa dengan yang diinduksi oleh terapi tiazid dan berlawanan dengan hiperkalsiuria yang dijumpai pada sindrom Bartter klasik.



Gambar 9. Sistem kotransporter pada tubulus distal.

Peranan prostaglandin

Prostaglandin, yang mampu menstimulasi pelepasan renin secara langsung, berkontribusi terhadap kelainan elektrolit pada sindrom Bartter, seperti ditunjukkan pada peningkatan ekskresi prostaglandin urin dan kemampuan dari inhibitor sintesis prostaglandin membalikkan sebagian besar perubahan biokimia serta hormonal, dengan perkecualian gangguan primer reabsorpsi natrium.

Sebagai perbandingan, ekskresi prostaglandin nampaknya normal dan penggunaan inhibitor sintesis prostaglandin hanya memberikan sedikit manfaat dalam sindrom Gitelman. Perbedaan ini

serupa dengan perubahan respons terhadap pemberian diuretik. Diuretik ansa (seperti sindrom Bartter) meningkatkan ekskresi prostaglandin urin, paling tidak lewat peningkatan sintesis prostaglandin di tungkai asendens tebal. Diuretik tiazid (sama seperti sindrom Gitelman) menghasilkan hanya sedikit peningkatan sekresi prostaglandin atau tidak sama sekali.

Diagnosis

Diagnosis pada keadaan yang kurang lebih sama ini berdasarkan pada eksklusi kelainan lain. Vomitus dan penggunaan diuretik berlebihan adalah dua sebab utama lainnya dari hipokalemia dan alkalosis metabolik pada pasien normotensif. Pengukuran kadar renin dan aldosteron tidak berguna, karena pada semua kondisi ini terdapat hipersekresi renin. Meskipun demikian, vomitus dikaitkan dengan kadar klorida urin yang rendah (<20 mEq/L, baik oleh karena hipovolemia dan hipokloremia) dan pada beberapa pasien terdapat temuan klinis karakteristik seperti jaringan ikat pada punggung tangan dan erosi gigi oleh karena paparan terhadap asam lambung.

Diagnosis penyalahgunaan diuretik dapat dikonfirmasi (saat tidak ada riwayat positif) hanya dengan pemeriksaan urin untuk diuretik. Konsentrasi klorida urin bervariasi, tinggi apabila diuretik masih aktif sampai rendah bila sudah tidak bekerja. Pasien dengan sindrom Bartter atau Gitelman cenderung euvolemik, dengan ekskresi klorida sesuai dengan asupan. Efek netto dari konsentrasi klorida urin adalah di atas 40 mEq/L.

Kemampuan untuk membedakan beberapa tipe sindrom Gitelman dari Bartter dapat sulit, oleh karena adanya variasi fenotip klinis dan tumpang tindih usia presentasi klinis. Oleh karena gen-gen penyebab sindrom Gitelman dan Bartter telah ditemukan dan digambarkan, maka diagnosis genetik dari kedua kelainan ini mungkin. Meskipun demikian, analisis demikian hanya terdapat pada beberapa laboratorium penelitian oleh karena besarnya ukuran sebagian besar gen yang bertanggung jawab, banyaknya mutasi yang dikenali dan ketiadaan penanda spesifik gen, heterogenitas intrafamilial serta harganya yang mahal.

Terapi

Kelainan tubular pada sindrom Bartter dan Gitelman tidak dapat diperbaiki, sebagai akibatnya terapi harus seumur hidup dan bertujuan untuk meminimalkan peningkatan prostaglandin aldosteron sekunder. Kombinasi antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dan diuretik hemat kalium (spironolakton atau amilorid, dengan dosis 300-400 mg per hari untuk menyekat sempurna sekresi kalium distal) dapat meningkatkan konsentrasi kalium plasma ke arah normal, mengkoreksi alkalosis metabolik dan hipomagnesemia secara parsial.

Perbaikan yang sama pada gambaran keadaan elektrolit dapat dicapai dengan penggunaan penyekat ACE yang menurunkan produksi angiotensin II dan aldosteron. Meskipun demikian, penurunan akut kadar angiotensin II dapat menyebabkan hipotensi simtomatik pada beberapa kasus, permasalahan ini seringkali sementara dan dapat diminimalisasi dengan penggunaan dosis awal rendah.

Sebagian besar pasien membutuhkan suplementasi kalium dan magnesium oral, oleh karena terapi obat biasanya tidak efektif penuh. Meskipun demikian, pemulihan kadar magnesium dan kalium normal seringkali sulit dicapai. Diare seringkali membatasi dosis magnesium yang dapat diberikan dan magnesium yang diserap cenderung untuk kembali diekskresikan di urin. Sebagai tambahan, pasien dengan gangguan transpor pada ansa Henle mempunyai reabsorpsi kalium dan juga natrium serta klorida pada lokasi tersebut. Pada keadaan ini, menyekat sekresi kalium distal dengan amilorid dan atau penyekat ACE tidak akan membalikan permasalahan reabsorpsi di ansa, menyebabkan kebocoran kalium persisten. Hipomagnesemia juga dapat berperan terhadap kehilangan kalium lewat suatu mekanisme yang belum pasti.

KOMPLIKASI DAN PROGNOSIS²⁰

Komplikasi

Komplikasi kardiovaskular merupakan penyebab paling signifikan untuk morbiditas dan mortalitas karena hipokalemia. meskipun hipokalemia telah diimplikasikan pada terjadinya beberapa aritmia ventrikel dan atrial, yang paling banyak mendapatkan perhatian adalah aritmia ventrikel. Peningkatan kerentanan terhadap aritmia kardiak dapat terjadi pada hipokalemia dengan keadaan berikut:

- Gagal jantung kongestif
- Penyakit jantung iskemik mendasar atau infark miokard akut
- Terapi agresif untuk hiperglikemia, seperti pada keadaan ketoasidosis diabetikum
- Terapi digitalis
- Terapi metadon
- Sindrom Conn

Asupan kalium rendah juga telah diimplikasikan sebagai faktor risiko untuk hipertensi dan atau kerusakan target organ hipertensi. Hipokalemia merubah reaktivitas vaskular, kemungkinan oleh karena efek mediator kalium terhadap ekspresi reseptor adrenergik, reseptor angiotensin dan mediator relaksasi vaskular. Hasilnya adalah peningkatan vasokonstriksi dan gangguan relaksasi, yang mungkin memainkan peranan dalam terbentuknya beberapa sekuelae klinis beragam, seperti kejadian iskemik sentral atau rbdomiolisis.

Kelemahan otot, penekanan refleks tendon dalam dan bahkan paralisis flasid dapat menjadi komplikasi hipokalemia. rbdomiolisis dapat diprovokasi, terutama pada keadaan olahraga berat. Meskipun demikian rbdomiolisis juga sering dilihat sebagai komplikasi hipokalemia berat, pada hiperaldosteronisme primer walaupun tanpa olahraga.

Gangguan fungsi ginjal seringkali terjadi pada hipokalemia akut atau kronik, termasuk diabetes insipidus nefrogenik, alkalosis metabolik oleh karena gangguan ekskresi bikarbonat dan peningkatan pembentukan amonia, dan juga degenerasi kistik serta jaringan ikat interstisial.

Hipokalemia menurunkan pergerakan usus, menyebabkan ileus, juga merupakan faktor pencetus ensefalopati hepatic pada sirosis. Hipokalemia juga mempunyai efek ganda pada regulasi glukosa, dengan menurunkan pelepasan insulin dan sensitivitas insulin perifer.

Hipokalemia juga mempunyai banyak peranan di dalam sistem organ yang beragam, yang pada akhirnya akan menyebabkan penyakit kardiovaskular, seperti:

- Defisiensi kalium berperan dalam kejadian hipertensi.
- Gangguan dalam metabolisme glukosa oleh karena gangguan pelepasan kalium dan sensitivitas perifer menyebabkan gangguan metabolisme lipid dan disfungsi endotel, sehingga meningkatkan risiko aterosklerosis.
- Kombinasi disfungsi endotel dan sel otot polos vaskular meningkatkan vasokonstriksi, sehingga meningkatkan kemungkinan iskemia organ target.
- Terapi hipertensi dengan diuretik tanpa memperhatikan homeostasis kalium dapat mengekskerbasi terjadinya kerusakan organ target dengan mengakibatkan kelainan metabolik.
- Pasien-pasien ini mempunyai risiko lebih tinggi untuk hipokalemia letal pada keadaan-keadaan penuh stres seperti infark miokardial, syok septik atau ketoasidosis diabetikum.

Prognosis

Prognosis hipokalemia tergantung pada penyebabnya. Serangan akut oleh karena diare mempunyai prognosis yang baik. Sedangkan hipokalemia karena kelainan kongenital mempunyai prognosis yang jauh lebih buruk oleh karena seringkali terapi tidak berhasil.

DISKUSI KASUS

Pada kasus ini pasien datang dengan gejala kelemahan tungkai bawah dan atas, dengan predominan tungkai bawah, gejala yang seringkali menjadi gejala utama pasien dengan hipokalemia. Namun demikian gejala ini tetap tidak spesifik, sehingga diperlukan pemeriksaan laboratorium untuk dapat membantu menegakkan permasalahan pada pasien ini. Pertimbangan selain hipokalemia yang harus dimasukkan ke dalam diferensial sangatlah luas, mulai dari infeksi, gangguan elektrolit, hormonal sampai keganasan. Tidak adanya diare, muntah berat dan penggunaan obat-obatan juga mempersulit penyusunan diagnosa banding pada pasien ini.

Pasien dengan hipokalemia dapat datang dengan gejala yang beragam, namun pada dasarnya tanda dan gejala yang ditimbulkan berasal dari kelainan dalam potensial aksi sel. Dua kelompok besar otot sangat terpengaruh oleh karena peningkatan potensial aksi dalam sel ini, yakni otot skelet dan otot jantung. Pada otot skelet peningkatan potensial aksi ini membuat otot menjadi lebih mudah terangsang, sehingga sering terjadi kram bahkan sampai ke arah rhabdomyolisis. Selain itu hipokalemia juga membuat suplai darah ke otot menurun yang memperberat keadaan rhabdomyolisis. Pada otot jantung hipokalemia memperpanjang masa refrakter relatif, yang diterjemahkan menjadi pemanjangan interval QT dan mempredisposisikan otot jantung terhadap aritmia ventrikel yang dapat fatal.^{2,12}

Pemeriksaan fisik pada pasien ini juga tidak memberikan tanda-tanda yang jelas hanya ditemukan adanya nyeri tekan pada otot yang dicurigai sebagai akibat dari rhabdomyolisis. Pemeriksaan penunjang seperti elektrokardiogram sangat membantu untuk melihat kemungkinan penyebab kelemahan pada pasien ini, di mana didapatkan adanya interval QT yang memanjang. Interval QT yang memanjang dapat disebabkan oleh beberapa kelainan elektrolit seperti hipokalemia dan hipokalsemia, harus juga disingkirkan kemungkinan penggunaan obat-obatan ataupun keracunan yang dapat menyebabkan pemanjangan interval QT. Selain itu pemanjangan interval QT juga dapat terjadi pada beberapa sindrom familial, namun lebih sering mengenai wanita usia muda sehingga tidak menjadi pertimbangan utama pada pasien ini.^{8,10}

Dari pemeriksaan laboratorium didapatkan adanya kadar kalium yang sangat rendah yakni 2,14 mEq/L, sesuai dengan gambaran klinis dan EKG pasien. Hipokalemia pada pasien ini kemudian dieksplorasi dengan menggunakan pemeriksaan analisa gas darah, urinalisa, elektrolit urin dan plasma serta osmolaritas plasma yang diperiksa secara bersamaan. Pemeriksaan ini harus dilakukan secara bersamaan agar kita dapat menghitung TTKG, yang penting untuk menegakkan diagnosis banding dari hipokalemia. Pada pasien ini, dengan memperkirakan osmolaritas urin dari BJ urin antara 600-700 mOsmol, didapatkan TTKG lebih dari 4. Nilai TTKG lebih dari 4 menunjukkan adanya kebocoran kalium dari urin, oleh karena kemampuan ginjal untuk meretensi kalium menurun.

Penurunan kemampuan ginjal meretensi kalium dapat dibagi menjadi dua sesuai dengan kelainan asam basa yang menyertai. Asidosis metabolik menyertai hipokalemia dari asidosis tubular renal, ketoasidosis diabetikum dan penggunaan amfoterisin B. Alkalosis metabolik dibagi terlebih dahulu menjadi dua kelompok besar, sesuai dengan status tekanan darah, pasien hipertensif diduga memiliki

kelainan hiperaldosteronisme sedangkan normotensif kemungkinan menderita vomitus berat, penggunaan diuretik atau sindrom Gitelman dan Bartter.^{2,8,10,11,12}

Pada pasien ini, yang mempunyai alkalosis metabolik, ditegakkan diagnosis sindrom Gitelman dan Bartter, oleh karena tidak adanya riwayat penggunaan diuretik dan juga muntah berat, walaupun pasien juga ada muntah-muntah namun tidak signifikan. Pemeriksaan ekskresi klorida pada pasien ini juga menyingkirkan kemungkinan vomitus berat sebagai penyebab hipokalemia, di mana hasil yang didapatkan adalah 48 mEq/L. Ekskresi klorida pada pasien dengan muntah hebat ditekan sampai kurang dari 25 mEq/L oleh karena adanya bikarbonaturia, sebagai ion negatif, sehingga meningkatkan reabsorpsi klorida di tubulus distal. Selain itu pH urin yang 7,0 juga menyingkirkan adanya bikarbonaturia, yang lazim terjadi pada pasien dengan muntah berat sebagai respons dari kehilangan ion H⁺ dalam jumlah besar.

Pemeriksaan lanjutan setelah kita mengarahkan kecurigaan ke sindrom Gitelman dan Bartter adalah kadar magnesium plasma dan kalsium urin. Pada sindrom Gitelman akan terdapat hipomagnesemia pada sebagian besar kasus, beberapa literatur menyebutkan sekitar 80%, sedangkan pada sindrom Bartter walaupun dapat terjadi hipomagnesemia juga namun tidak sebanyak pada Gitelman. Penyebab hipomagnesemia ini masih belum diketahui secara pasti. Pada sindrom Gitelman yang dapat menjadi pembeda pasti dengan sindrom Bartter adalah adanya hipokalsiuria, di mana pada Gitelman oleh karena adanya efek mirip tiazid yang memblok kanal kalsium di tubulus koledokus menyebabkan kadar kalsium urin rendah. Sedangkan pada sindrom Bartter, ekskresi kalsium di urin tidak mengalami hambatan karena kelainan yang terjadi pada ansa Henle. Pada pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan kadar kalsium urin oleh karena keterbatasan prasarana.^{14,16}

Tatalaksana pada pasien dengan sindrom Gitelman dan Bartter pada dasarnya sama, yakni suplementasi kalium, magnesium dan penggunaan diuretik hemat kalium serta NSAID untuk membantu meretensi kalium. Pada pasien ini pada awalnya diberikan penggantian kalium lewat jalur intravena dengan laju 25 mEq dalam NS 500 cc tiap 8 jam dan kalium oral 3x1 tab. Setelah terapi selama 48 jam ternyata kadar kalium pasien malah mengalami penurunan, setelah sebelumnya sedikit meningkat, menjadi 1,4 mEq/L sehingga diberikan suplementasi kalium oral tambahan sebesar 3x2 tab. Penurunan ini dapat dimengerti, karena peningkatan kadar kalium pada saat koreksi di dalam plasma akan mengubah kesetimbangan aliran kalium antara ekstra dan intraselular. Kalium yang diberikan intravena akan dipakai terlebih dahulu untuk mengisi cadangan kalium intraselular yang sudah menurun, sehingga seakan-akan terjadi penurunan kadar kalium plasma.^{14,16,17,18}

Hasil magnesium plasma yang rendah, yang dapat berkontribusi terhadap hipokalemia, juga disuplementasi dengan pilihan jatuh kepada pemberian antasida dengan 1x1 tab. Pilihan kepada antasida dilakukan oleh karena kesulitan dalam menemukan sediaan magnesium sulfat oral, sehingga kandungan magnesium hidroksida dalam antasida diharapkan mampu memberikan suplementasi yang adekuat. Sampai saat ini masih belum ditemukan proses yang dapat menerangkan keterkaitan antara hipomagnesemia dengan hipokalemia.

Pasien juga kami berikan spironolakton oral dengan dosis 2 x 100 mg untuk membantu menghambat ekskresi kalium di tubulus koledokus. Pertimbangan pemberian NSAID, dalam hal ini indometasin, sempat dilakukan namun oleh karena pasien ini kami utamakan diagnosis Gitelman maka pemberian NSAID ditunda mengingat komplikasi jangka panjang dari penggunaan NSAID lama. Pada sindrom Gitelman sendiri pemberian NSAID ditengarai tidak akan memberikan manfaat banyak, oleh karena pada sindrom ini ekskresi prostaglandin tidak banyak meningkat, berbeda dengan sindrom Bartter di mana terjadi peningkatan ekskresi secara signifikan.^{19,20}

Pasien dipulangkan pada perawatan hari ke 12 dengan kadar kalium stabil, kadar terakhir adalah 3,6 mEq/L dengan manifestasi nyeri otot dan kelainan EKG sudah normal. Pasien dianjurkan untuk kontrol dengan hasil elektrolit, CK, SGOT dan SGPT sebulan kemudian untuk memantau keberhasilan terapi. Pada pasien dengan sindrom Gitelman dan Bartter, literatur menyarankan pemantauan setiap dua bulan sekali, oleh karena biasanya setelah mencapai kadar kesetimbangan maka pengendalian kadar kalium tidak akan menghadapi kendala yang berarti. Namun pasien memang harus mengerti mengenai gejalanya, sehingga bila timbul gejala-gejala awal dari hipokalemia bisa segera diantisipasi dengan baik.^{18,20}

KESIMPULAN

Hipokalemia merupakan kelainan yang sering ditemukan pada kondisi perawatan pasien di rumah sakit, namun sampai sekarang masih sering dianggap sebagai kelainan komorbid belaka. Usaha-usaha untuk meningkatkan diagnosis etiologik hipokalemia harus dilakukan mengingat kesederhanaan dari pendekatan dan pentingnya pengenalan keadaan hipokalemia dengan risiko tinggi.

Pendekatan diagnosis hipokalemia dengan TTKG dapat diterapkan untuk menegakkan diagnosis etiologik hipokalemia. Penghitungan TTKG yang sederhana dan penggabungan dengan kondisi asam basa serta status tekanan darah pasien dapat menegakkan sebagian besar kasus hipokalemia dengan meyakinkan.

Sindrom Gitelman dan Bartter, meskipun jarang ditemukan, tetap merupakan kelainan penyebab hipokalemia yang penting untuk dikenali. Hal ini dikarenakan kemudahan dalam terapi dan potensi untuk menyelamatkan pasien dari kondisi hipokalemia fatal seperti aritmia kardiak dan paralisis.

Terapi sindrom Gitelman dan Bartter pada dasarnya terdiri atas suplementasi kalium, magnesium dan penggunaan spironolakton serta NSAID pada kasus-kasus yang dinilai perlu untuk disuplementasi. Pemantauan selama dua bulan sekali dinilai mencukupi untuk melihat perkembangan dari terapi pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Harvey TC. Addison's disease and the regulation of potassium: the role of insulin and aldosterone. *Med Hypotheses*. 2007;69(5):1120-6.
2. Greenlee M, Wingo CS, McDonough AA, Youn JH, Kone BC. Narrative review: evolving concepts in potassium homeostasis and hypokalemia. *Ann Intern Med*. May 2009;150:619-625. Greenfeld D, Mickley D, Quinlan DM, Roloff P.
3. Hypokalemia in outpatients with eating disorders. *Am J Psychiatry*. 152(1):60-3.
4. Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, et al. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch Intern Med*. Mar 14 2005;165(5):561-6.
5. Elisaf M, Liberopoulos E, Bairaktari E, Siamopoulos K. Hypokalaemia in alcoholic patients. *Drug Alcohol Rev*. 21(1):73-6.
6. Sitprija V. Altered fluid, electrolyte and mineral status in tropical disease, with an emphasis on malaria and leptospirosis. *Nat Clin Pract Nephrol*. Feb 2008;4(2):91-101. [Medline].
7. Rose, BD, Post, TW, Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 836-856.
8. Malluche et.al. Hyperkalemia, hypokalemia and metabolic alkalosis. In Clinical Nephrology, Dialysis and Transplantation Ch.I-2, Lexington, 1999, pp. 1-44.
9. Gennari, FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998; 339:451.
10. Rose, BD, Post, TW, Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed, McGraw-Hill, New York, 2001, pp. 857-863.
11. Siegel, D, Hulley, SB, Black, DM, et al. Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and arrhythmias in hypertensive men. *JAMA* 1992; 267:1083.
12. Assadi. Diagnosis of hypokalemia: A problem solving approach to clinical cases. *IJKD* 2008;2:115-22.
13. Singer, GG, Brenner, BM. Fluid and Electrolyte Disturbances. In: Fauci AS, et al. editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. Ed 17. McGrawHill, New York, 2008. P. 282-5
14. Kurtz, I. Molecular pathogenesis of Bartter's and Gitelman's syndromes. *Kidney Int* 1998; 54:1396.
15. Roser M, Eibl M, et al. Grand Rounds: Gitelman Syndrome. *Hypertension* 2009;53:893-897.
16. Knoers NV, Levtchenko E. Gitelman Syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008, 3:22.
17. Bettinelli A, Tossetto C, et al. Electrocardiogram with prolonged QT in Gitelman syndrome. *Kidney International* 2002, 62:580-4.
18. Amirlak I, KP Dawson. Bartter's Syndrome: An Overview. *Q J Med* 2000; 93:207-215.
19. Rose BD. Gitelman and Bartter Syndromes. In: Post TW, Stern RH - Up To Date 17.1, 2009.
20. Lederer E, Ouseph R, Ford L. Hypokalemia. Downloaded from www.emedicine.medscape.com, updated August 5th 2009.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Daftar makanan dengan kadar kalium tinggi.

Highest content (>25 meq/100 g)	High content (>6.2 meq/100 g)
Dried figs	Vegetables
Molasses	Spinach
Seaweed	Tomatoes
Very high content (>12.5 meq/100 g)	Broccoli
Dried fruits (dates, prunes)	Winter squash
Nuts	Beets
Avocados	Carrots
Bran cereals	Cauliflower
Wheat germ	Potatoes
Lima beans	Fruits
	Bananas
	Cantaloupe
	Kiwis
	Oranges
	Mangos
	Meats
	Ground beef
	Steak
	Pork
	Veal
	Lamb

Adapted from Gennari, FJ. *N Engl J Med* 1998; 339:451.