

Gagal Ginjal Akut Akibat Rhabdomyolisis yang Diinduksi Status Epileptikus

Fahmi Ikhtiar¹, Riskita Fiannisa¹, Ari Wahyuni², Evi Kurniawati³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Anestesi Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Status epileptikus adalah semua jenis serangan epilepsi yang gagal berhenti dan berlangsung selama lebih dari 30 menit. Kondisi ini merupakan salah satu kegawatdaruratan di bidang neurologi. Pada orang dewasa hampir 50% status epileptikus disebabkan oleh penyakit serebrovaskuler akut, hipoksia, gangguan metabolik, dan pengobatan epilepsi yang tidak adekuat. Sedangkan pada anak disebabkan oleh infeksi system saraf pusat, gangguan metabolik, trauma, dan anoksia. Jika kejang tidak berhenti dan berlangsung lama, dapat menyebabkan komplikasi seperti rhabdomyolisis. Rhabdomyolisis adalah sindrom yang dapat mengancam jiwa karena kerusakan sel otot rangka. Sel-sel otot rangka melepaskan zat toksik seperti myoglobin yang akan menyumbat tubulus didalam ginjal, mengganggu ekskresi urin, dan menyebabkan gagal ginjal akut. Diagnosis didasarkan pada gejala dan tanda klinis, dan tes laboratorium. Tanda-tanda awal tidak spesifik. Gejala yang muncul bisa kelemahan otot, peningkatan suhu tubuh dan nyeri otot local atau umum. Tes laboratorium dilakukan untuk mengkonfirmasi diagnosis yaitu melihat jumlah creatin kinase. Insidensi terjadinya gagal ginjal akut akibat rhabdomyolisis sekitar 10% - 40%. Selain itu, obat-obatan antiepilepsi seperti fenitoin pernah dilaporkan memiliki hubungan dengan kondisi gagal ginjal akut.

Kata Kunci : Fenitoin, Mioglobin, Rhabdomyolisis, Status epileptikus

Acute Renal Failure Due to Rhabdomyolysis Induced by Status Epilepticus

Abstract

Status epilepticus is any type of epileptic seizure that fails to stop and lasts for more than 30 minutes. This condition is an emergency in the field of neurology. In adults, almost 50% of status epilepticus is caused by acute cerebrovascular disease, hypoxia, metabolic disorders, and inadequate epilepsy treatment. While in children caused by infection of the central nervous system, metabolic disorders, trauma, and anoxia. If the seizures do not stop and last for a long time, they can lead to complications such as rhabdomyolysis. Rhabdomyolysis is a syndrome that can be life-threatening due to the breakdown of skeletal muscle cells. Skeletal muscle cells release toxic substances such as myoglobin which will clog the tubules in the kidneys, interfere with urinary excretion, and cause acute renal failure. Diagnosis is based on clinical signs and symptoms, and laboratory tests. Early signs are non-specific. Symptoms may include muscle weakness, increased body temperature and local or generalized muscle pain. Laboratory tests are carried out to confirm the diagnosis, namely looking at the amount of creatine kinase. The incidence of acute renal failure due to rhabdomyolysis is around 10% - 40%. In addition, antiepileptic drugs such as phenytoin have been reported to have an association with acute kidney failure.

Keywords: Phenytoin, Myoglobin, Rhabdomyolysis, Status epilepticus

Korespondensi : Fahmi Ikhtiar, alamat Jl. Abdul Muis VIII No 46, Gedung Meneng, Bandar Lampung, hp 081318543563, e-mail : fahmiikhtiar@gmail.com

Pendahuluan

Status epileptikus adalah kejang yang terjadi lebih dari 30 menit atau adanya dua bangkitan atau lebih dimana diantara bangkitan-bangkitan tadi tidak terdapat pemulihan kesadaran.¹ Status epileptikus walaupun jarang dapat menyebabkan rhabdomyolisis yaitu sindrom yang berpotensi mengancam jiwa yang ditandai dengan kerusakan sel otot rangka dan selanjutnya dilepaskan bahan toksik sarkoplasma ke dalam sirkulasi seperti kalium

dan mioglobin, bersama dengan elektrolit dan protein intraseluler lainnya.² Tingkat keparahan penyakit berkisar dari peningkatan serum enzim otot asimtomatik hingga penyakit yang mengancam jiwa berhubungan dengan peningkatan enzim yang ekstrim, ketidakseimbangan elektrolit, dan gagal ginjal akut. Gagal ginjal akut adalah komplikasi paling serius dari rhabdomyolisis dan mungkin mengancam jiwa.³

Isi

Definisi status epileptikus secara umum pada orang dewasa dan anak-anak yang lebih tua (>5 tahun) mengacu pada kejang yang terjadi bersifat kontinyu, berulang dan disertai gangguan kesadaran dengan durasi kejang yang berlangsung lebih dari 30 menit. Status epileptikus adalah keadaan darurat neurologis dengan mortalitas dan morbiditas yang tinggi.⁴ Insiden tahunan status epileptikus di Amerika adalah 18,3 hingga 41 per 100.000 populasi dan di Eropa, 10,3 hingga 17,1 per 100.000 penduduk, insiden status epileptikus mungkin lebih tinggi pada populasi yang berpenghasilan rendah. Dalam setengah kasus, tidak ada riwayat epilepsi dan status epileptikus dipicu oleh beberapa infeksi.⁴ pada orang dewasa hampir 50% kasus status epileptikus disebabkan oleh penyakit serebrovaskuler akut, diikuti oleh hipoksia (13%), gangguan metabolik (15%), dan pemberian obat anti epilepsi yang tidak adekuat (34%). Sedangkan pada anak-anak penyebab status epileptikus akut yang paling sering adalah infeksi sistem saraf pusat (29%), diikuti oleh gangguan metabolik (25%), trauma (17%), dan anoksia (12%).⁵

Rhabdomyolisis adalah sindrom yang berpotensi mengancam jiwa yang ditandai dengan kerusakan sel otot rangka². Gangguan otot rangka ini mengarah pada pelepasan langsung komponen otot intraseluler, termasuk mioglobin, kreatin kinase (CK), aldolase, dan laktat dehidrogenase, serta elektrolit, ke dalam aliran darah dan ruang ekstraseluler. Rhabdomyolisis berkisar dari penyakit asimtomatik dengan peningkatan level creatin kinase hingga kondisi yang mengancam jiwa⁶ Ada delapan kategori rhabdomyolisis yang sering dilaporkan (Tabel 1). Agen eksogen yang dapat menjadi racun bagi otot, terutama alkohol, obat-obatan terlarang, dan obat penurun lipid, adalah penyebab umum nontraumatik. Episode rhabdomyolisis yang berulang sering merupakan tanda dari gangguan metabolisme otot. Rhabdomyolisis akut kadang-kadang berkembang pada pasien dengan miopati struktural ketika mereka melakukan olahraga berat, berada di

bawah anestesi, menggunakan obat-obatan yang beracun bagi otot, atau infeksi virus.⁷

Mekanisme yang terlibat dalam patogenesis rhabdomyolisis adalah cedera langsung sarkolema (misalnya, trauma) atau habisnya ATP dalam miosit, yang menyebabkan peningkatan kalsium intraseluler yang tidak teratur. Kalsium sarkoplasma secara ketat diatur oleh serangkaian pompa, saluran, dan penukar yang mempertahankan level rendah kalsium saat otot istirahat dan memungkinkan peningkatan yang diperlukan untuk pengikatan aktin-miosin dan kontraksi otot.

Tabel 1. Penyebab Rhabdomyolisis⁷

Kategori	Penyebab
Trauma	<i>Crush Syndrome</i>
Penggunaan tenaga berlebih	Olahraga berat, Kejang, <i>Alcohol withdrawal syndrome</i>
Genetik	Gangguan glikogenesis atau glikolisis (myophosphorilase, phosphofruktokinase, dll), Gangguan metabolisme lipid (carnitine pharmitoyl transferase II) , gangguan mitokondria (succinate dehydrogenase)
Infeksi	Influenza A dan B, coxsackie virus, Epstein Barr virus, human immunodeficiency virus primer, legionella species
Perubahan suhu tubuh	Heat Stroke, hipertermi malignan, sindrom neuroleptic malignant, hipotermi
Gangguan metabolic dan elektrolit	Hipokalemia, hipofosfatemia, hipokalsemia, kondisi non-ketotik hiperosmotik, ketoasidosis diabetikum
Obat-obatan dan toksin	Obat penurun lipid (statin, fibrat), alkohol, heroin, kokain
Idiopatik	

Habisnya ATP mengganggu fungsi pompa ini, menghasilkan peningkatan kalsium sarkoplasma yang persisten. menyebabkan kontraksi terus-menerus dan berkurangnya

energi dan aktivasi protease dan fosfolipase netral yang bergantung pada kalsium; hasilnya adalah penghancuran protein myofibrillar, sitoskeletal, dan membran, diikuti oleh pencernaan lisosom. Akhirnya, jaringan myofibrillar rusak, mengakibatkan disintegrasi miosit. Dalam kasus pasien dengan rhabdomyolisis yang disebabkan oleh trauma, hasil cedera tambahan dari reperfusion iskemia dan peradangan oleh neutrofil yang masuk ke otot yang rusak⁷

Rhabdomyolisis adalah sindrom yang berpotensi mengancam jiwa Dengan cedera sarcolemma, isi miosit (mioglobin, enzim dan elektrolit) bocor ke dalam plasma dan urin. Diagnosis didasarkan pada gejala dan tanda klinis, dan tes laboratorium. Tanda-tanda awal tidak spesifik. Gejala yang muncul bisa kelemahan otot, peningkatan suhu tubuh dan nyeri otot local atau umum. Tes laboratorium dilakukan untuk mengkonfirmasi diagnosis mendapatkan kadar serum kreatin kinase (CK) dan myoglobin yang tinggi, dan mioglobinuria yang ditunjukkan oleh *blood test* dipstick positif dengan tidak adanya sel darah merah dalam sedimen urin. Jika rhabdomyolisis tidak dikenali dan tidak diobati, komplikasi parah bahkan fatal seperti: seperti gagal ginjal akut (AKI), hipokalsemia, hiperkalsemia, hipovolemia, nekrosis otot, aritmia, sindrom kompartemen dan koagulasi intravaskular diseminata dapat terjadi. Insiden AKI pada rhabdomyolisis berkisar antara 10% sampai 40%.⁸

Peningkatan creatine kinase adalah laboratorium yang paling sensitive ditemukan pada rhabdomyolisis. Peningkatan CK sering diklasifikasikan berdasarkan derajat ringan, sedang, dan berat. Derajat ringan yaitu kurang dari 10 kali batas atas normal (atau 2.000 IU/L), derajat sedang bernilai 10 hingga 50 kali batas atas normal (atau 2.000 hingga 10.000 IU/L), dan derajat berat lebih besar dari 50 kali lipat batas atas normal (atau lebih besar dari 10.000 IU/L). Risiko gagal ginjal meningkat di atas 5.000 hingga 6.000 IU/L. Penyebab gagal ginjal termasuk nefrotoksitas langsung dari ferrihemate, obstruksi tubulus karena protein, kristal asam urat dan presipitasi mioglobin, dan penurunan aliran darah ginjal sebagai akibat

dari vasokonstriksi ginjal. Mekanisme utama dari kerusakan tubulus ginjal akibat rhabdomyolisis adalah mitokondria memproduksi radikal bebas yang menginduksi peroksidasi lipid^{9,10}

Selama rhabdomyolisis, pemecahan sel otot menyebabkan pelepasan dalam jumlah besar mioglobin ke dalam sirkulasi, menghasilkan konsentrasi mioglobin serum yang tinggi. Meskipun mioglobin memiliki waktu paruh yang pendek, kadar mioglobin serum jauh di atas batas atas normal menunjukkan kerusakan otot yang parah. Bila kadar mioglobin plasma lebih tinggi dari 0,5-1,5 mg/ dL, kapasitas pengikatan haptoglobin tidak mencukupi dan myoglobin diekskresikan dalam urin yang disebut mioglobinuria. Namun, hanya ketika konsentrasi plasma myoglobin mencapai 100 mg/dL yaitu sama dengan penghancuran 200 g jaringan otot, kadar mioglobin dapat merubah urin berwarna seperti teh atau cola. Oleh karena itu, urin seperti teh tidak selalu muncul dalam rhabdomyolisis. Ketika mioglobin disaring oleh glomerulus, mungkin menyumbat tubulus, yang akhirnya mengakibatkan gagal ginjal akut. Tubulus yang tersumbat mungkin mencegah ekskresi mioglobin ke dalam urin, menyebabkan peningkatan mioglobin plasma.⁷

Kelainan elektrolit yang dapat terjadi dengan rhabdomyolisis adalah hiperkalsemia (yang dapat meningkat dengan cepat), hiperfosfatemia, hiperurisemia, asidosis metabolik dengan anion-gap yang tinggi, dan hipermagnesemia terutama bila terdapat gagal ginjal. Kadar fosfat yang tinggi dapat berikatan dengan kalsium, dan pengendapan kalsium-fosfat kompleks dalam jaringan lunak dapat terjadi. Tambahan, hiperfosfatemia menghambat 1 α -hidroksilase, sehingga membatasi pembentukan calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3), bentuk aktif vitamin D. Hiperkalsemia adalah manifestasi awal dari rhabdomyolisis, dan kalium serum kadang-kadang dapat mencapai tingkat yang mengancam jiwa. Hyperuricemia juga biasanya muncul karena pelepasan nukleosida dari otot yang cedera dan dapat berkontribusi pada obstruksi tubulus ginjal karena asam urat tidak larut dan dapat mengendap dalam urin. Hipokalsemia adalah

komplikasi umum dari rhabdomyolisis dan biasanya hasil dari kalsium memasuki sel-sel otot yang iskemik dan rusak dan dari pengendapan kalsium fosfat dengan kalsifikasi pada otot nekrotik. Hiperkalsemia berhubungan dengan pemulihan fungsi ginjal pada gagal ginjal akut akibat rhabdomyolisis dan hasil dari mobilisasi kalsium yang sebelumnya disimpan di otot, normalisasi hiperfosfatemia, dan peningkatan kalsitriol.⁷

Dalam tinjauan literatur, rhabdomyolisis yang diinduksi fenitoin klasik dikaitkan dengan sindrom hipersensitivitas fenitoin, yang merupakan reaksi yang biasanya berkembang dalam waktu tiga minggu hingga tiga bulan setelah memulai pengobatan fenitoin. Sindrom hipersensitivitas fenitoin ditandai dengan demam, ruam, limfadenopati, dan eosinofilia. Pada penelitian lain pasien menderita kejang umum tonik-klonik dan diobati dengan fenitoin IV. Kadar CK serum meningkat hingga mencapai level tertinggi pada hari ke-5 setelah kejang terakhir dan segera menurun setelah menghentikan fenitoin. Rhabdomyolisis adalah komplikasi serius dari fenitoin dan timbal untuk gagal ginjal akut. Jadi, kita harus mempertimbangkan bahwa fenitoin dapat menjadi obat penyebab rhabdomyolisis terutama ketika tingkat CK meningkat meskipun kejang dikendalikan dengan baik oleh terapi fenitoin.¹¹

Penatalaksanaan GGA karena rhabdomyolisis membutuhkan terapi penggantian ginjal dini, dengan 28% -37% kasus yang membutuhkan hemodialisis. Perawatan ini hanya perawatan kuratif, karena menghilangkan mioglobin dari sirkulasi. Rehidrasi intensif dan diuresis alkali paksa juga merupakan bagian penatalaksanaan.¹²

Kejang dapat mengakibatkan rhabdomyolisis dengan menyebabkan jatuh, yang menyebabkan trauma otot dan patah tulang. Kekakuan yang dihasilkan selama kejang tonik-klonik bisa juga menyebabkan cedera otot yang parah.¹² Penjelasan lain adalah berkurangnya klirens asam urat di sirkulasi. Di dalam rhabdomyolisis setelah status epileptikus, sel otot yang rusak mungkin melepaskan purin endogen, yang dimetabolisme menjadi asam urat. Status epileptikus dapat menekan aliran plasma ginjal

dan mengurangi ekskresi asam urat di ginjal, akhirnya mengakibatkan hiperurisemia. Pada hiperurisemia, asam urat yang disaring mungkin lebih terkonsentrasi dan diendapkan di tubulus, yang mungkin memperburuk obstruksi yang disebabkan oleh mioglobin. Deposisi intratubular kristal asam urat dan mioglobin meningkatkan tekanan darah dan menurunkan aliran darah ginjal, yang kemudian memperlambat filtrasi glomerulus dan menyebabkan disfungsi ginjal.¹³

Aktivitas otot yang berlebihan seperti status epileptikus, hasil dalam keadaan di mana produksi ATP tidak dapat mengikuti kebutuhan, kemudian menghabiskan pasokan energy seluler yang menyebabkan gangguan otot membran sel. Terutama tingkat myoglobin pada urin > 300 ng/ml dikaitkan dengan lebih sering terjadinya AKI. Terkadang dibutuhkan terapi pengganti ginjal untuk pengobatan AKI, yang berkembang karena mioglobinuria setelah status epileptikus.⁸

Ringkasan

Status epileptikus berisiko mengalami gagal ginjal akut karena kondisi kejang yang terus menerus dapat menyebabkan rhabdomyolisis dan memperberat kerja ginjal. Selain itu pengobatan dengan antiepilepsi seperti fenitoin dihubungkan dengan peningkatan creatin kinase.

Simpulan

Status epileptikus dapat menyebabkan gagal ginjal akut akibat rhabdomyolisis.

Daftar Pustaka

1. Panayiotopoulos CP. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment.; 2010.
2. Simpson JP, Taylor A, Sudhan N, Menon DK, Lavinio A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury: Creatine kinase as a prognostic marker and validation of the McMahon Score in a 10-year cohort: A retrospective observational evaluation. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(12):906-912.
3. Kula AC, Ulucan E, Hoca E, Ataoğlu HE. Status epilepticus related rhabdomyolysis and acute kidney injury. *Int J Community*

- Med Public Heal. 2019;7(1):353.
4. Nair PP, Kalita J, Misra UK. Status epilepticus: Why, what, and how. *J Postgrad Med.* 2011;57(3):242-252.
 5. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia.* 1998;39(8):833-840.
 6. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J.* 2015;15(1):58-69.
 7. Bosch X, Poch E, Grau J. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *New England Journal Medicine.* 2009;33(361):62-72.
 8. Elmacı AM, Akin F, Aksoy E. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis after status epilepticus: Two pediatric case reports. *J Clin Exp Investig.* 2015;4(4):517-520.
 9. Mishra A, Dave N. Acute renal failure due to rhabdomyolysis following a seizure. *J Fam Med Prim Care.* 2013;2(1):86.
 10. Sudarsanan S, Omar AS, Pattath RA, Al Mulla A. Acute kidney injury associated with rhabdomyolysis after coronary artery bypass graft: A case report and review of the literatures. *BMC Res Notes.* 2014;7(1):1-6.
 11. Kim H, Jo S, Park KW, Han S-H, Lee S-A. A Case of Phenytoin-induced Rhabdomyolysis in Status Epilepticus. *J Epilepsy Res.* 2016;6(1):36-38.
 12. Gupta P, Singh VP, Chatterjee S, Agarwal AK. Acute renal failure resulting from rhabdomyolysis following a seizure. *Singapore Med J.* 2010;51(4):79-80.
 13. Wang L, Hong S, Huang H, Yang M. Rhabdomyolysis following status epilepticus with hyperuricemia: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(26):e11281.