

DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA RENAL TUBULAR ASIDOSIS TIPE 1 PADA PASIEN DENGAN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK

Elim Jusri¹, Yenny Kandarini², Gede Wira Mahadita³

^{1,2,3}Program Studi Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah., Denpasar, Bali, Indonesia
e-mail: elimjusri@yahoo.co.id

Abstrak

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun yang menyerang beberapa sistem tubuh dengan berbagai manifestasi klinis, perjalanan penyakit, dan prognosis. Manifestasi klinisnya dapat melibatkan hampir semua sistem organ termasuk muskuloskeletal, kulit dan mukosa, ginjal, neuropsikiatri, paru-paru, jantung, pembuluh darah, gastrointestinal, okular, obstetrik, endokrin, dan hematologi. SLE dapat terjadi dengan berbagai derajat kelainan tubulus. Inflamasi tubulus, atrofi tubulus, inflamasi interstisial dan fibrosis dilaporkan pada 50-70% pasien SLE. Kami telah melaporkan kasus seorang wanita 27 tahun dengan asidosis tubulus ginjal (RTA) tipe 1 yang memiliki lupus eritematosus sistemik. RTA adalah sekelompok kelainan fungsi ginjal yang ditandai dengan gangguan ginjal dalam reabsorpsi HCO₃⁻ dan ekskresi asam (H⁺). Pemberian kortikosteroid dan immunosupresan, koreksi asidosis metabolik dengan natrium bikarbonat, dan suplementasi kalium merupakan modalitas utama terapi pada pasien SLE dengan RTA tipe-1.

Kata Kunci: Hipokalemia, Lupus Eritematosus Sistemik, Renal Tubular Asidosis

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease affecting several body systems with a variety of clinical manifestations, course of disease, and prognosis. Its clinical manifestations can involve almost all organ systems including musculoskeletal, skin and mucosa, kidney, neuropsychiatry, lung, heart, blood vessels, gastrointestinal, ocular, obstetric, endocrine, and haematology. SLE can occur with a variety of degrees of tubular abnormalities. Tubular inflammation, tubular atrophy, interstitial inflammation and fibrosis are reported in 50-70% of patients with SLE. We have reported a case of a 27-year-old female with renal tubular acidosis (RTA) type 1 who has systemic lupus erythematosus. RTA is a group of abnormalities of the renal function, characterized by renal impairment in the reabsorption of HCO₃⁻ and excreting acid (H⁺). The administration of corticosteroids and immunosuppressants, correction of metabolic acidosis with sodium bicarbonate, and potassium supplementation are the main modalities of therapy in patients with SLE with RTA type-1.

Keywords: *Systemic Lupus Erythematosus, Renal tubular acidosis, Hypokalaemia*

PENDAHULUAN

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun yang melibatkan beberapa sistem tubuh dengan gambaran manifestasi klinis, perjalanan penyakit, dan prognosis yang beragam. LES ditandai dengan pembentukan autoantibodi patogenik terhadap asam nukleat dan protein

pengikatnya yang disebabkan oleh intoleransi terhadap komponen tubuh sendiri (*self-intolerance*).¹

Lupus eritematosus sistemik memiliki manifestasi klinis yang melibatkan hampir seluruh sistem organ dari muskuloskeletal, kulit dan mukosa, ginjal, neuropsikiatri, paru, jantung, pembuluh darah, gastrointestinal, okular, obstetrik, endokrin, dan hematologi.

Manifestasi ginjal berupa *Renal tubular acidosis* (RTA) merupakan komplikasi yang jarang dari LES. Pada umumnya, gejala-gejala lain mendahului gejala-gejala kelainan ginjal yang bersifat asimtomatik. RTA tipe 1 merupakan jenis RTA yang sering didapatkan pada penderita LES.^{1,2}

Ginjal berfungsi mempertahankan keseimbangan asam basa dengan cara reabsorpsi bikarbonat (HCO_3^-) dan ekskresi ion H^+ . Tiga mekanisme utama yang mengatur keseimbangan asam basa yaitu reabsorpsi HCO_3^- di tubulus proksimal, produksi ammonia di tubulus proksimal, dan sekresi ion H^+ dalam bentuk asam titrasi dan ammonia di tubulus distal. Bila salah satu mekanisme terganggu akan terjadi asidosis.³

Renal tubular acidosis adalah suatu sindrom klinik yang disebabkan gangguan reabsorpsi bikarbonat (HCO_3^-) di tubulus proksimal atau gangguan pengasaman urine (sekresi ion H^+) di tubulus distal dan ditandai oleh asidosis metabolik *hiperkloremik*, anion gap plasma yang normal dan fungsi glomerulus normal yang merupakan suatu kelompok kelainan fungsional ginjal yang ditandai dengan gangguan ginjal dalam mereabsorpsi HCO_3^- dan mengekskresikan asam (H^+). Secara klinis, pada RTA ditandai dengan metabolik asidosis dengan nilai anion gap yang normal. Kondisi RTA dibagi menjadi tiga tipe yakni RTA proximal (tipe 2), RTA distal (tipe 1 dan 4) dan RTA gabungan proximal-distal (tipe 3).^{1,2,4}

Renal tubular acidosis pertama kali dilaporkan pada anak oleh Lightwood dan Butler serta pertama kali dilaporkan pada dewasa oleh Baines. RTA baru dikenal sebagai kelainan tubulus ginjal berupa gangguan reabsorpsi HCO_3^- atau gangguan sekresi ion H^+ oleh Albright pada tahun 1946. Gejala klinik RTA umumnya non-spesifik sehingga sering lolos dari diagnosis dan terlambat atau tidak mendapat pengobatan.⁴⁻⁶

Keterlibatan glomerulus (*Glomerular involvement*) sebagai manifestasi keterlibatan ginjal pada LES merupakan kondisi yang sangat sering dilaporkan, Akan tetapi,

keterlibatan struktur interstitial (*interstitial involvement*), sebagai contoh adalah RTA, adalah kondisi yang jarang dilaporkan pada kasus LES. Pada penelitian yang dilakukan oleh Li, dkk, di Chang Gung Memorial Hospital, selama rentang waktu dari tahun 1978 hingga tahun 2003, dilaporkan 6 pasien dengan LES yang mengalami RTA.⁷ Sementara itu, beberapa laporan kasus menyampaikan bahwa RTA merupakan manifestasi pertama yang muncul pada LES.^{2,8} Penelitian Rawla, dkk menyebutkan bahwa dari 33 kasus RTA pada pasien LES, 8 kasus datang dengan kondisi RTA tanpa memiliki diagnosis LES sebelumnya, dimana selanjutnya diagnosis LES ditegakkan setelah dilakukan *follow-up* terhadap kondisi RTA tersebut.² Berdasarkan prevalensi yang rendah serta banyaknya kekosongan dalam literatur terkait RTA pada LES, maka laporan kasus ini akan membahas tentang diagnosis dan tatalaksana RTA tipe 1 pada pasien LES.

ILUSTRASI KASUS

Seorang wanita usia 27 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah dengan keluhan lemas sejak 1 minggu terakhir, memberat sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Lemas tidak membaik dengan perubahan posisi dan istirahat. Keluhan memberat setiap harinya sehingga pasien sulit beraktifitas. Lemas dirasakan diseluruh tubuh, terutama pada kedua kaki dan tidak ada keluhan kelemahan sesisi.

Pasien juga mengeluhkan mual tapi tidak setiap hari, muntah dikatakan tidak ada. Nafsu makan menurun sejak 1 hari sebelum pasien masuk rumah sakit. Tidak ada keluhan demam, batuk ataupun sesak. Pasien juga mengeluhkan nyeri pada pinggang kanan yang dirasakan hilang timbul yang sudah dirasakan sekitar 1 tahun. Jumlah dan warna setiap kali kencing dikatakan biasa. Buang air besar tidak ada keluhan, penggunaan pencahar disangkal. Riwayat kontak dengan pasien covid-19 dan

riwayat bepergian keluar kota dikatakan tidak ada. Pasien saat ini rutin berobat di Rumah Sakit Swasta sejak didiagnosis dengan LES tahun 2015 dan mendapatkan pengobatan metilprednisolon 1 x 4 mg, imuran 1 x 50 mg, KSR 1 x 600 mg. Pasien memiliki riwayat hypokalemia berulang sejak 2 tahun terakhir. Riwayat batu pada ginjal kanan diketahui sejak maret 2019, pasien sudah berobat dipoli Urologi RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah.

Riwayat kelainan ginjal sebelumnya disangkal, riwayat lemas dan lumpuh sebelumnya disangkal, riwayat penggunaan obat-obatan sebelumnya disangkal. Riwayat tekanan darah tinggi, penyakit jantung, diabetes, asma dan kuning disangkal. Riwayat penyakit keluarga untuk penyakit ginjal, diabetes, jantung, kuning dan asma disangkal. Riwayat keluarga dengan LES disangkal. Saat ini memiliki 3 orang anak, riwayat persalinan anak pertama dan kedua normal dan anak ketiga dengan seksio sesarea. Pasien saat ini bekerja sebagai bidan di Puskesmas dan masih aktif bekerja sampai sekarang,

Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien dalam keadaan sakit sedang, kesadaran composmentis dengan tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 98 kali permenit, suhu 36.7⁰ C, respirasi 20 kali permenit. Pada pemeriksaan fisik mata anemis pada kedua konjungtiva tidak ada, pada pemeriksaan THT didapatkan normal, leher tidak didapatkan adanya tanda kaku kuduk. Pada pemeriksaan thoraks didapatkan suara nafas vesikuler pada kedua lapang paru, tidak didapatkan rhonki dan wheezing, sedangkan pada pemeriksaan jantung juga didapatkan dalam batas normal. Pada pemeriksaan abdomen didapatkan normal. Pada pemeriksaan ekstremitas

didapatkan kesan motorik dan sensorik normal.



Gambar 1. Foto Pasien

Pada pemeriksaa laboratorium tanggal 6 Juni 2020 didapatkan leukosit 8,97x10³/μL, hemoglobin 14.57 g/dL, limfosit 1.11 x 10³/μL, trombosit 301.30 x 10³/μL, SGOT 40.6 U/L, SGPT 79.50 U/L, BUN 22.00 mg/dL, SC 0.74 mg/dl, asam urat 3.5 mg/dl, magnesium 2.91 mg/dl, albumin 3,90 g/dl. Pada pemeriksaan urinalisis tanggal 7 Juni 2020 didapatkan pH 6.50, keruh +, leukosit (2+) 250, protein (1+) 30, nitrit negatif, leukosit sedimen 16, eritrosit sedimen 1. Hasil pemeriksaan Osmolaritas plasma 286 mOsm/kg, Osmolaritas urin 220.27 mOsmol/kg, Anion gap (AG) serum 1.9 mEq/L, Urinary anion gap : 47.2 mmol/L (Positif) *Transtubular potassium gradient* (TTKG) 12.96.

Tabel 1. Hasil analisa gas darah, elektrolit serum dan urin pasien saat MRS tanggal 6 Juni 2020 didapatkan hasil sebagai berikut :

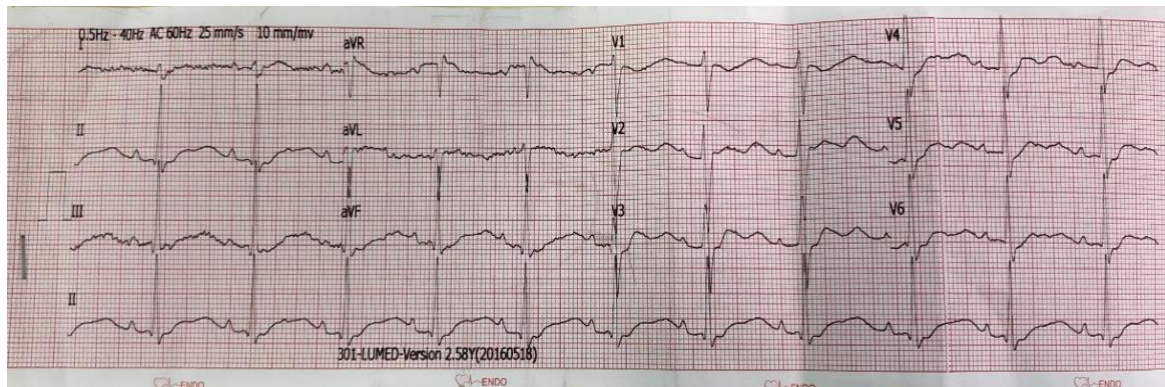
AnalisiS Gas Darah + Elektrolit	Hasil	Nilai Rujukan
Ph	7,30	7.35-7.45
Pco2	31,6 mmhg	35-35 mmhg

pO ₂	141,0 mmhg	80-100 mmhg
Beeef	-11.3	mmol/L
HCO ₃ ⁻	15,1 mmol/L	22-26 mmol/L
SO ₂ c	98,6 %	95-100 %
Natrium	137 mmol/L	136-145 mmol/L
Kalium	1,37 mmol/L	3.5-5.10 mmol/L
Chlorida	120 mmol/L	96-108 mmol/L

Elektrolit Urin	Hasil	Nilai Rujukan
Natrium (Na) - Urine 24 Jam	198 mmol/24 jam	30.00 - 300.00
Kalium (K) - Urine 24 Jam	46.89 mmol/24 jam	25.00 - 100.00
Klorida (Cl) Urine 24 Jam	197.70 mmol/24 jam	85 - 170
Kalsium (Ca) Urine 24 Jam	8.03 mmol/24 jam	2.5 - 8.00
Kalium (K) - Urine Sewaktu	16.67 mmol/L	20.00 - 80.00
Natrium (Na) - Urine Sewaktu	67.00 mmol/L	54.00 - 150.00
Glukosa Cairan Tubuh	2 mg/dL	
Urine Urea Nitrogen	316.4	

Pada pemeriksaan Elektrokardiogram saat masuk Rumah Sakit tanggal 6 Juni 2020 ditemukan irama sinus, normoaksis, laju QRS 76 kali/menit, gelombang P normal, interval PR 0,16 detik, QS (-), qRs 0,06 detik,

perubahan ST (-), T terbalik (-), Gelombang U (+). LVH (-), RVH (-), RBBB (-), LBBB(-). Kesan EKG didapatkan normal sinus rhytm + Hipokalemia.



Gambar 2. Elektrokardiogram

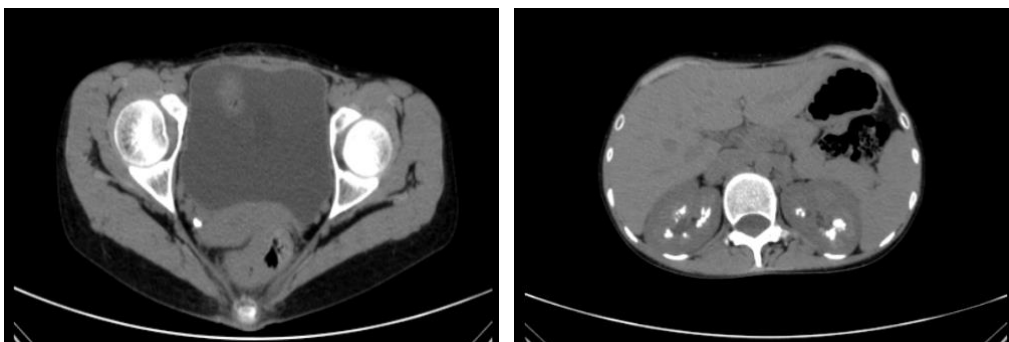


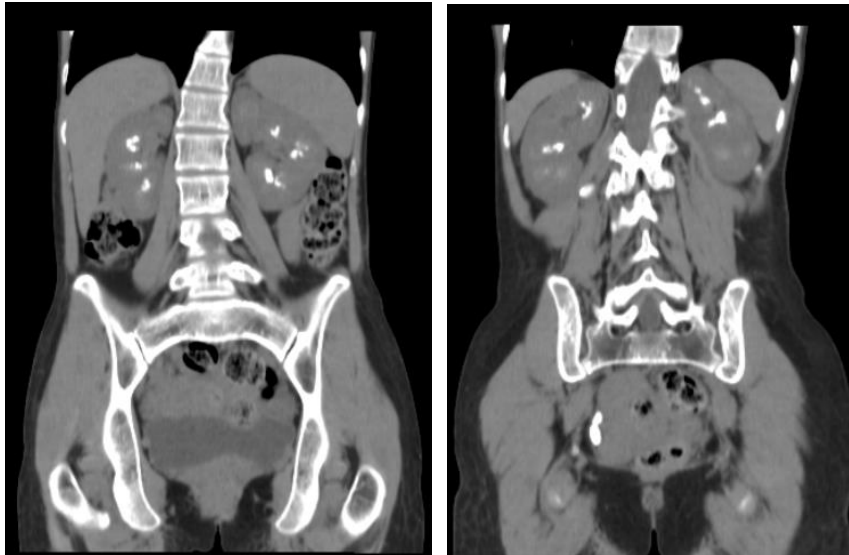
Gambar 3. Foto Thorax AP dan BOF

Pemeriksaan foto thorax AP tanggal 6 Juni 2020 (Gambar 3) didapatkan cor : besar dan bentuk kesan normal, CTR 44%, Pulmo tak tampak konsolidasi/ nodul, Corakan bronchovaskuler normal. Hasil BOF tanggal 6 Juni 2020 tampak bayangan multiple radioopaque yang terproyeksi setinggi CV L1-3 kanan dan CV TH12-L3 kiri. Tampak pula bayangan radioopaque berbentuk tubular yang terproyeksi pada cavum pelvis sisi kanan, dengan kesan Nephrolithiasis bilateral dan susp vesicolithiasis dd/ batu UVJ kanan.

Hasil CT Scan Stonography-tanpa kontras pada tanggal 5 Maret 2019 (Gambar

4), Ginjal kanan didapatkan sistem *pelviocalyceal* melebar, tampak kalsifikasi multiple pada medulla ren kanan. Tampak pula batu pada *ureteropelvic junction* dengan densitas 1245 HU dan ukuran kurang lebih 1.3 x 0.6 x 1 cm, pada ginjal kiri sistem *pelviocalyceal* tidak melebar, tidak tampak batu/massa/kista. Kesan *Medullary nephrocalcinosis* bilateral, batu *ureteropelvic junction* kanan yang mengakibatkan hidronefrosis ringan kanan.





Gambar 4. MSCT Scan Stonography-Tanpa Kontras

PEMBAHASAN

Pada kasus ini, pasien dirawat selama 5 hari dengan gejala awal berupa kelemahan tungkai bawah yang berulang yang dirasakan semakin memberat. Selama perawatan pasien ini dikonsultasikan kesejawat Nefrologi, Rematologi dan Urologi untuk konfirmasi diagnostik dan tatalaksana lanjut. Pasien terdiagnosis LES sejak tahun 2015 dengan ANA-IF dengan hasil positif (titer > 1/320) dan ANA Profil dengan *anti-dsDNA antibody* positif dua (+2). Pasien dengan gejala awal berupa kelemahan tungkai bawah berulang yang berhubungan dengan hipokalemia berat dengan asidosis metabolik terkompensasi dengan *anion gap* serum yang normal, pH urin 6,50, anion gap urin positif disertai TTKG yang tinggi 12.96 (TTKG>4) yang menunjukkan peningkatan sekresi kalium pada tubulus distal dimana hal ini menunjukkan penyebab hilangnya kalium dari ginjal yang konsisten dengan patofisiologi RTA tipe 1.

Tatalaksana secara umum pada pasien ini adalah dengan mengatasi hipokalemia dengan pemberian kalium oral ataupun intravena. Pilihan terapi pada pasien RTA tipe I berupa terapi substitusi suplemen KCl (1mmol/kg/day). Pasien direncanakan untuk pemasangan CVC dengan pemberian KCL 75 mEq namun pasien menolak saat berada di

UGD. Pasien ini diberikan koreksi secara intravena 50 meq dengan indikasi hipokalemia berat (<2 mmol/L) dan pasien mengalami perbaikan bermakna secara klinis dan laboratorium setelah pemberian KCl intravena dari sejawat Nefrologi selama 3 hari, dari sejawat Rematologi pasien diterapi dengan pemberian Metilprednisolon 62.5 mg tiap 24 jam selama 3 hari dan imuran 50 mg tiap 24 jam oral. Pada hari keempat terapi metil diberikan dengan dosis 16 mg tiap 12 jam oral, tidak ada tanda *flare up* lupus pada pasien ini dengan mex sledai 2 (arthritis). Rencana dari sejawat Urologi masih menunggu jadwal untuk dilakukan tindakan perkutaneus nefrolitotomi (PNL) dextra dan DJ Stent dextra dan akan dijadwalkan melalui poli Urologi.

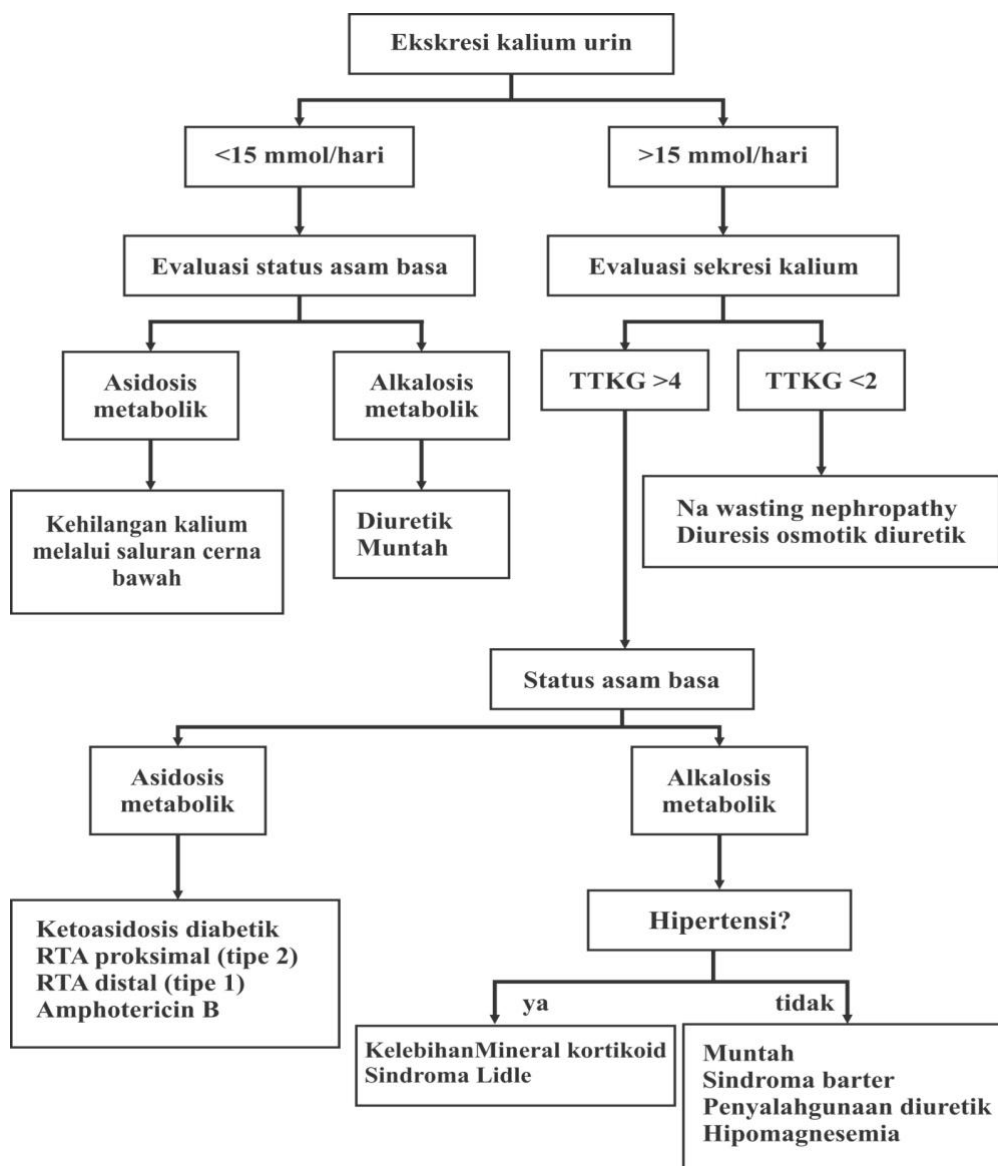
Pasien dengan kondisi hipokalemia yang tidak disebabkan oleh *urinary loss* akan mampu menurunkan ekskresi kalium sehingga konsentrasi kalium urine akan berada di bawah batas normal (<25-30 mEq/24 jam). Pada kondisi RTA maka dapat diperkirakan akan terjadi peningkatan ekskresi kalium, akan tetapi pada keadaan hipokalemia, keseimbangan antara kedua faktor tersebut mungkin menyebabkan total ekskresi kalium menjadi dalam batas normal. Berbeda dengan natrium yang dapat direabsorpsi hampir seluruhnya (~100%), sekitar 10-15 mEq kalium akan

hilang tiap 24 jam. Oleh karena itu, ahli berpendapat apabila terdapat konsentrasi kalium >15 mEq/24 jam pada individu dengan hipokalemia yang secara klinis signifikan, dapat mengarahkan pada kemungkinan adanya kondisi kehilangan kalium abnormal akibat gangguan fungsi ginjal normal (*renal loss*).⁸

Hasil MSCT Scan Stonography-Tanpa Kontras Ginjal kanan didapatkan sistem *pelviocalyceal* melebar, tampak kalsifikasi multiple pada medulla ren kanan. Tampak pula batu pada *ureteropelvic junction* dengan densitas 1245 HU dan ukuran kurang lebih 1.3 x 0.6 x 1 cm, pada ginjal kiri sistem *pelviocalyceal* tidak melebar, tidak tampak batu/ massa/ kista. Kesan *Medullary nephrocalcinosis* bilateral, Batu *ureteropelvic junction* kanan yang mengakibatkan

hidronefrosis ringan kanan yang juga mendukung diagnosis RTA tipe-1 pada kasus ini. Asidosis metabolik kronis menyebabkan disolusi mineral tulang yang kemudian menyebabkan ekskresi kalsium dan fosfat urin meningkat disertai berkurangnya reabsorpsi pada lumen tubulus². Ekskresi ion-ion tersebut diperberat dengan kadar alkalis pada lumen tubulus pada penderita RTA tipe-1. Solubilitas kalsium dan fosfat pada keadaan urin yang alkalis menyebabkan pembentukan batu atau kalsifikasi.^{2,4}

Langkah selanjutnya adalah mengevaluasi ekskresi kalium ginjal untuk mengetahui apakah hipokalemia disebabkan kehilangan melalui ginjal atau bukan ginjal dengan pendekatan diagnosis menggunakan TTKG dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar 5. Pendekatan Diagnosis Hipokalemia dengan Menggunakan TTKG

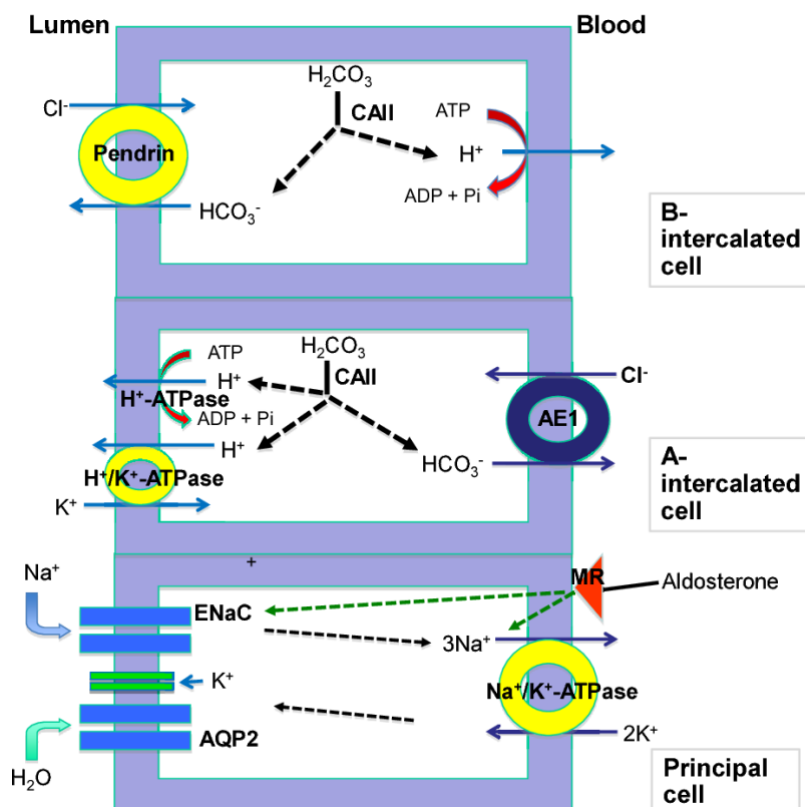
Salah satu manifestasi yang muncul pada LES adalah gangguan fungsi ginjal. Gangguan fungsi ginjal akibat LES yang pernah dilaporkan sebagian besar berupa sindroma nefritik maupun sindroma nefrotik.⁹ Pada laporan kasus ini, dengan sedimen urin didapatkan leukosit 16/LPB, protein uria (+1) 30 mg/dl, kreatinin serum 0.74 mg/dl, tekanan darah 120/80 mmHg, belum menunjukkan manifestasi klinis gangguan fungsi ginjal berupa nefritis lupus.

Kasus LES yang berkaitan dengan RTA termasuk jarang. Suatu *systematic review* yang dilaksanakan pada 2018 untuk mencari pasien

LES dengan RTA, memperoleh hasil 26 artikel laporan kasus dengan total 33 pasien LES yang mengalami RTA. Sebanyak 27 kasus merupakan RTA tipe 1, sedangkan 6 kasus merupakan RTA tipe IV. Sebanyak 13 kasus LES terdiagnosis lebih dulu sebelum RTA ditegakkan, 9 kasus RTA terdiagnosis lebih dulu sebelum LES ditegakkan, dan 11 kasus LES dan RTA terdiagnosis bersamaan.² Laporan kasus oleh Prasad dkk mengenai seorang wanita 30 tahun penderita LES yang datang dengan keluhan utama kelemahan otot berulang pada ekstremitas atas dan bawah. Setelah dilakukan evaluasi, diketahui pasien

mengalami hipokalemia, hiperkloremik metabolik asidosis, dan pH urin 7,5. Pasien selanjutnya didiagnosis dengan RTA tipe 1 sekunder akibat LES. Manifestasi klinis RTA yang muncul sebagian besar berupa kelemahan dan paralisis otot berkaitan dengan

hipokalemia.¹⁰ Duktus koligens memiliki peran utama dalam homeostasis asam-basa sistemik dengan ekskresi asam dan basa. Tubulus koligens kortikalis terdiri dari 3 tipe sel yang berbeda, lihat gambar 6.¹¹



Gambar 6. Regulasi Asam Basa pada Nephron Distal.¹¹

1. Sel-sel interkalatus B, yang mensekresi HCO_3^- (basa). Sel-sel interkalatus B terutama ditemukan pada duktus koligens kortikalis dan hampir tidak ditemukan pada duktus koligens medulla. Sel-sel interkalatus B mensekresi HCO_3^- ke dalam lumen duktus koligens kortikalis sebagai pengganti Cl^- luminal, terutama oleh pendrin exchanger Cl^- / HCO_3^- apikal. Asam intraseluler yang dihasilkan setelah sekresi HCO_3^- pada sel interkalatus B diangkut ke dalam membran darah oleh H^+ -ATPase basolateral.
2. Sel-sel interkalatus A, yang mensekresi H^+ (asam). Sel-sel interkalatus A yang ditemukan sepanjang kortikalis dan medulla duktus koligens. Sel-sel interkalatus A

mensekresi asam (H^+) terutama oleh H^+ -ATPase apikal (dan H^+ / K^+ -ATPase), menghasilkan HCO_3^- baru di bawah kontrol CAII sitosolik. HCO_3^- yang dihasilkan diangkut ke darah sebagai pengganti 3 ion klorida (Cl^-) oleh Cl^- / HCO_3^- exchanger basolateral, termasuk kidney anion 3 exchanger 1 (AE1). H^+ yang disekresikan oleh sel interkalatus A disangga oleh *titratable acids* (terutama fosfat) dan amonia (NH_3 untuk menghasilkan NH_4^+), yang sesuai dengan produksi asam harian. Meskipun jumlah fosfat urin tetap, kadar NH_4^+ urin bervariasi karena distimulasi oleh *Systemic acidemia* (dan hipokalemi).

3. Sel-sel prinsipalis, yang mereabsorpsi Na^+ dan air dan sekresi ion potassium (K^+). Sekresi H^+ oleh H^+ -ATPase diatur oleh aktivitas *epithelial sodium channel* (ENaC) dalam sel-sel prinsipalis dan oleh angiotensin II, aldosteron, dan *calcium sensing receptor*.

Renal tubular asidosis tipe I, disebut juga RTA tipe distal dapat disebabkan oleh berbagai penyakit autoimun, termasuk LES.¹² Karakteristik RTA tipe I adalah adanya asidosis sistemik disertai dengan ketidakmampuan untuk mengasamkan urin sampai pH <5,5. RTA tipe I sering terjadi

bersama dengan banyak penyakit lain, dimana masing-masing dengan patofisiologi yang beragam. Secara umum, RTA tipe I dibagi menjadi empat berdasarkan mekanisme patofisiologisnya. Keempat pembagian tersebut diantaranya, gangguan voltase, gangguan sekresi H^+ , gangguan gradien H^+ , dan gangguan pembentukan/generasi amonium. Terkait dengan RTA tipe I sekunder akibat penyakit autoimun diduga terjadi akibat gangguan sekresi ion H^+ .⁶

Tabel 2. Karakteristik Renal Tubular Asidosis^{2,13}

RTA	RTA tipe 1	RTA tipe 2	RTA tipe 4
Basic defect	Rusaknya sekresi H^+	Kurangnya reabsorpsi HCO_3^-	Kurangnya sekresi hormone atau resistensi aldosteron
Lokasi	Distal	Proksimal	Distal
Kalium serum	Rendah	Rendah	Tinggi
Fungsi ginjal	Normal atau mendekati normal	Normal atau mendekati normal	Menurun (PGK stage 3,4 atau 5)
Ph urine	Tinggi >5.3	Rendah <5.3	Biasanya <5.3
HCO_3^- serum	10 - 20 mmol/L	16 - 18 mmol/L	16 - 22 mmol/L
pCO ₂ urine (mmHg)	< 40	< 40	> 70
Urinary anion gap	Positif	Negatif	Positif
Sitrat urine	Rendah	Tinggi	Rendah
Komplikasi nonelektrolit	Nefrokalsinosis dan batu ginjal	Ricket atau osteomalasia	Tidak ada

Sintesis dan sekresi proton pada tubulus bagian distal dilakukan oleh sel-sel alfa interkalatus. Terdapat beberapa komponen sel yang berperan, diantaranya enzim intraseluler CAII (carbonic anhydrase II) merupakan enzim yang berperan penting dalam mengkatalisasi reaksi yang mengarah ke pembentukan proton dan ion bikarbonat. Transporter proton H^+ -ATPase, yang berada pada sisi apikal membrane sel serta transporter ion bikarbonat AE1, yang berfungsi mengangkut ion bikarbonat di sisi basolateral membrane sel. Gangguan pada salah satu bagian-bagian dari ketiga komponen utama tersebut diduga mengganggu proses sekresi proton yang dapat menyebabkan gambaran

klinis RTA tipe I.⁶ Fungsi gangguan transporter untuk sekresi proton sering dikaitkan dengan penyakit autoimun seperti sindrom Sjogren dan LES.¹⁴

Lupus eritematosus sistemik dapat disertai berbagai variasi derajat kelainan tubular. Inflamasi tubular, atrofi tubular, inflamasi interstisial dan fibrosis dilaporkan terjadi pada 50-70% pasien dengan LES.¹⁹ Kelainan tubulus pada LES terutama diawali dengan deposisi kompleks imun yang kemudian menginduksi kaskade inflamasi termasuk aktivasi komplemen, aktivasi sel-sel inflamasi intrinsik ginjal, dan merangsang kemotaksis sel-sel inflamasi.²⁰ Deposisi kompleks imun dan infiltrasi limfositik ini

terjadi pada membran basalis tubulus dan terjadi pembentukan antibodi terhadap membran basalis tubulus sehingga menyebabkan nefritis tubulo-interstisial yang dominan dijumpai pada penyakit-penyakit autoimun^{7,21}. Beberapa studi melaporkan adanya kemungkinan nefritis tubulo-interstisial tanpa disertai dengan perubahan glomerulus pada LES.⁷ Hal ini dapat menjelaskan penderita RTA dengan fungsi ginjal yang normal, seperti pada kasus ini

Mekanisme yang memicu RTA tipe 1 pada penderita LES diduga berupa gangguan fungsi pompa H⁺ ATPase pada sel alfa interkalatus.¹⁵ Pada kasus RTA tipe 1 yang berkaitan dengan LES, ginjal tidak mampu mensekresi H⁺ secara adekuat sehingga terjadi asidosis metabolik yang disertai pH urin >5.5, hipokalemia, dan gap anion pada urin.¹⁰ Mekanisme pasti penyebab gangguan tubular pada penderita LES yang menyebabkan RTA belum diketahui. Penelitian awal pada tahun 1970 mencoba melakukan biopsi pada ginjal, didapatkan deposisi immunoglobulin di sekitar tubuli nefron yang sugestif menyebabkan gangguan fungsi tubuli.¹⁶ Gangguan pompa H⁺ diduga bukan karena berkurangnya H⁺ATPase, tapi akibat gangguan fungsi H⁺ATPase. Hal ini karena ketika dilakukan pewarnaan dengan antibody H⁺ATPase pada pasien RTA tipe 1 dengan LES diperoleh jumlah yang relatif normal.³

Terapi hipokalemi tergantung pada kelainan yang mendasari, rendahnya kadar kalium dan risiko yang bisa terjadi pada pasien. Suplementasi kalium bisa diberikan secara oral maupun parenteral. Pemberian oral lebih aman dari pada secara IV, karena masuk ke sirkulasi lebih lambat. Hipokalemia ringan dapat diberikan kalium oral. Sedangkan hipokalemia sedang sampai berat, simptomatis atau pasien yang tidak bisa peroral dapat diberikan kalium intravena melalui drip. Pemberian 40-60 mmol/L dapat meningkatkan kadar Kalium sebesar 1-1,5 meq/L. Pemberian Kalium intravena diberikan dalam larutan KCl dengan kecepatan 10-20 mmol/jam.¹⁷

Pada keadaan dengan EKG yang abnormal, KCl diberikan dengan kecepatan 40-100 meq/L. KCl dilarutkan dalam NaCl isotonik dengan perbandingan 20 mmol KCl dalam 100 ml NaCl isotonik melalui vena besar. Jika melalui vena perifer, KCl maksimal 60 mmol dilarutkan dalam NaCl isotonik 1000 ml. Bila melebihi kadar ini, dapat menimbulkan rasa nyeri dan sklerosis vena. Drip intravena tidak dianjurkan memakai larutan glukosa karena dapat mengakibatkan kalium masuk kedalam sel. Dosis untuk berat badan <40 kg : 0.25 meq/L x kg x jam x 2 jam, sedangkan berat badan >40 kg : 10-20 meq/L x 2 jam.^{17,18}

Pada pasien LES pengobatan dengan kortikosteroid dan atau immunosupresan dapat memperbaiki klinis RTA. Pemberian 16 mg metilprednisolon dan *hydroxychloroquine* 200 mg per hari disertai pemberian sodium bikarbonat dan suplementasi kalium (KCl) memberikan respon yang baik dengan perbaikan hipokalemia selama pemantauan. Pasien sudah mendapat metilprednisolon 2 x 8 mg, imuran 1 x 50 mg, KSR 2 x 600 mg. Respon terapi saat ini baik dengan perbaikan asidosis metabolik.

KESIMPULAN

Telah dilaporkan seorang pasien perempuan muda usia 27 tahun penderita LES datang dengan kelemahan otot berulang pada ekstremitas atas dan bawah. Setelah dilakukan evaluasi, diketahui pasien mengalami hipokalemia, asidosis metabolik terkompensasi, dan pH urin 6,50. Pasien selanjutnya didiagnosis dengan RTA tipe 1 sekunder akibat LES. Manifestasi klinis RTA yang muncul sebagian besar berupa kelemahan dan paralisis otot berkaitan dengan hipokalemia dengan klinis dan hasil pemeriksaan penunjang yang mendukung diagnosis RTA tipe 1 disertai hipokalemia berat pada seorang penderita lupus eritematosus sistemik. RTA merupakan suatu kelompok kelainan fungsional yang ditandai dengan gangguan ginjal dalam mereabsorpsi

HCO₃⁻ dan mengekskresikan asam (H⁺). Diagnosis RTA tipe 1 dapat ditegakkan berdasarkan klinis dan pemeriksaan laboratorium. Dengan demikian dapat diberikan penanganan sedini mungkin mencegah progresifitas kerusakan ginjal maupun organ lain pada penderita LES. RTA dapat muncul mendahului gejala-gejala LES beberapa tahun lebih awal atau dapat sebagai komplikasi pasien LES yang sudah didiagnosis sebelumnya. Pemberian kortikosteroid, imunosupresan, koreksi asidosis metabolik dengan sodium bikarbonat dan suplementasi kalium merupakan modalitas utama terapi pada penderita LES dengan RTA tipe 1.

REFERENSI

1. Perhimpunan Rematologi Indonesia. *Diagnosis Dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik*. Jakarta; 2019.
2. Reddy P. Clinical approach to renal tubular acidosis in adult patients. *Int J Clin Pract*. 2011;65(3):350-360. doi:10.1111/j.1742-1241.2009.02311.x
3. Bastani B, Underhill D, Chu N, Nelson RD, Haragsim L, Gluck S. Preservation of intercalated cell H⁺-ATPase in two patients with lupus nephritis and hyperkalemic distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(7):1109-1117.
4. Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P, et al. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
5. Lim S. Approach to hypokalemia. *Acta Med Indones*. 2007;39(1):56-64.
6. Both T, Zietse R, Hoorn EJ, et al. Everything you need to know about distal renal tubular acidosis in autoimmune disease. *Rheumatol Int*. 2014;34(8):1037-1045. doi:10.1007/s00296-014-2993-3
7. Li SL, Liou LB, Fang JT, Tsai WP. Symptomatic renal tubular acidosis (RTA) in patients with systemic lupus erythematosus: an analysis of six cases with new association of type 4 RTA. *Rheumatology*. 2005;44(9):1176-1180. doi:10.1093/rheumatology/keh705
8. Rastegar A. Attending Rounds: Patient with Hypokalemia and Metabolic Acidosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2516-2521. doi:10.2215/cjn.04150511
9. Akin D, Ozmen S. Type 4 renal tubular acidosis in a patient with lupus nephritis. *Iran J Kidney Dis*. 2014;8(1):73-75.
10. Prasad D, Agarwal D, Malhotra V, Beniwal P. Renal tubular dysfunction presenting as recurrent hypokalemic periodic quadriparesis in systemic lupus erythematosus. *Indian J Nephrol*. 2014;24(5):315-317. doi:10.4103/0971-4065.133019
11. Soleimani M, Rastegar A. *Pathophysiology of Renal Tubular Acidosis: Core Curriculum 2016*. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(3):488-498. doi:10.1053/j.ajkd.2016.03.422
12. Weiner ID, Linas SL, Wingo CS. *Disorders of Potassium Metabolism*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007. doi:10.1016/b978-0-323-05876-6.00009-5
13. Battle D, Haque SK. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(10):3691-3704. doi:10.1093/ndt/gfs442
14. Espinosa A, Hennig J, Ambrosi A, et al. Anti-Ro52 autoantibodies from patients with Sjögren's syndrome inhibit the Ro52 E3 ligase activity by blocking the E3/E2 interface. *J Biol Chem*. 2011;286(42):36478-36491. doi:10.1074/jbc.M111.241786
15. Fang J-T, Chen Y-C. Systemic lupus erythematosus presenting initially as hydrogen ATPase pump defects of distal renal tubular acidosis. *Renal Failure*. 2000;22(5):647-652.

- doi:10.1081/jdi-100100906
16. Pasternack A, Linder E. Renal tubular acidosis: an immunopathological study on four patients. *Clin Exp Immunol.* 1970;7(1):115-123.
 17. Alwi I. *Panduan Praktik Klinis (Prosedur Dibidang Ilmu Penyakit Dalam)*. Jakarta: *Interna Publishing*; 2017.
 18. Basu G, Sudhakar G, Mohapatra A. Renal tubular acidosis. *Clin Queries Nephrol.* 2013;2(4):166-178. doi:10.1016/j.cqn.2013.11.006
 19. Carruana RJ, Buckalew VM Jr. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine* 1988;67:84–99
 20. Davidson A, Bertheir C, Kretzler M. Pathogenetic Mechanism in Lupus Nephritis In: Wallace DJ, Hanh BH, Isenberg D, Shen N, Vollenhoven RFV, Weisman MH, editors. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 8th edition. China: Elsevier Saunders; 2013. p. 237
 21. Kaur R, Mohan G. Systemic lupus erythematosus presenting as hypokalemic periodic paralysis secondary to distal renal tubular acidosis. *J of Evolution of Med and Dent Sci.* 2014; 3 (19): 5108-5111. Palmer BF, Alpern RJ