



Akreditasi IDI – 4 SKP

# Paralisis Periodik Hipokalemik Familial

**Sudung O. Pardede, Reni Fahrani**Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/  
RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia**ABSTRAK**

Paralisis periodik hipokalemik familial merupakan kelainan yang diturunkan secara autosomal dominan, ditandai dengan serangan episodik berupa kelemahan otot atau paralisis flaksid akibat perpindahan kalium ke ruang intraselular otot rangka. Manifestasi klinis berupa kelemahan atau paralisis episodik yang intermiten pada tungkai, kemudian menjalar ke lengan. Serangan muncul setelah tidur/istirahat dan jarang timbul saat, tetapi dapat dicetuskan oleh, latihan fisik. Diagnosis ditegakkan apabila timbul kelemahan otot disertai kadar kalium plasma yang rendah ( $<3,0$  mEq/L) dan kelemahan otot membaik setelah pemberian kalium. Kelainan EKG dapat berupa pendataran gelombang T, supresi segmen ST, munculnya gelombang U, sampai dengan aritmia berupa fibrilasi ventrikel, takikardia supraventrikular, dan blok jantung. Terapi biasanya simtomatik.

**Kata kunci:** paralisis periodik hipokalemik familial, kelemahan otot, kalium

**ABSTRACT**

Familial hypokalemic periodic paralysis (FHPP) is a rare autosomal dominant-inherited disorder characterized by episodic attacks of muscle weakness or flaccid paralysis due to an enhanced shift of potassium (K) into skeletal cell. Clinical manifestations are episodic and intermittent muscle weakness or paralysis of lower extremities, spreading to upper extremities; usually appear after sleep or on rest, very rare during, but maybe provoked by physical activities. Diagnosis is based on muscle weakness and hypokalemia ( $<3,0$  mEq/L) and gradual improvement after hypokalemia correction. ECG changes shows flattening of T wave, ST segment suppression, U wave, and arrhythmia such as ventricle fibrillation, supraventricular tachycardia, and cardiac block. Management of FHPP are usually symptomatic. **Sudung O. Pardede, Reni Fahrani. Familial Hypokalemic Periodic Paralysis.**

**Key words:** familial hypokalemic periodic paralysis, muscle weakness, potassium

**PENDAHULUAN**

Hipokalemia dapat timbul akibat kurangnya asupan kalium melalui makanan, kehilangan kalium melalui gangguan saluran cerna atau kulit, atau akibat redistribusi kalium ekstraselular ke dalam cairan intraselular.<sup>1</sup> Paralisis periodik hipokalemik (PPH) merupakan salah satu spektrum klinis akibat hipokalemia yang disebabkan oleh redistribusi kalium secara akut ke dalam cairan intraselular. Paralisis periodik hipokalemik dapat terjadi secara familial atau didapat. PPH didapat bisa ditemui pada keadaan tirotoksikosis, disebut *thyrotoxic periodic paralysis*, sedangkan bentuk PPH familial disebut *familial hypokalemic periodic paralysis*.<sup>2</sup>

*Familial hypokalemic periodic paralysis* (paralisis periodik hipokalemik familial, PPHF) merupakan kelainan yang diturunkan secara autosomal dominan, ditandai dengan kelemahan otot atau paralisis flaksid akibat hipokalemia karena proses perpindahan kalium ke ruang intraselular otot rangka.<sup>3</sup> Kelainan ini dapat mengenai semua ras,<sup>3,4</sup> dengan awitan tersering pada usia 10 tahun (periode peripubertas).<sup>3</sup> Risiko PPHF lebih tinggi pada orang Asia dengan rasio laki-laki:perempuan ialah 2:1. Insidens PPHF di Eropa pada tahun 1994 mencapai 1 tiap 100.000 orang. Sebanyak 50% laki-laki dan perempuan pembawa gen tidak memiliki gejala atau hanya gejala ringan.<sup>5,6</sup> Hipokalemia

dan paralisis sering dijumpai di instalasi gawat darurat anak. Penyebab yang mendasarinya perlu dipahami, apakah karena proses redistribusi kalium ke ruang intraselular atau akibat berlebihan ekskresi kalium melalui urin. Kegagalan menentukan penyebab dapat menyebabkan kesalahan tata laksana.<sup>7</sup>

**Etiologi dan Patofisiologi**

Paralisis periodik hipokalemik familial (PPHF) terjadi karena adanya redistribusi kalium ekstraselular ke dalam cairan intraselular secara akut tanpa defisit kalium tubuh total. Kelemahan otot terjadi karena kegagalan otot rangka dalam menjaga potensial istirahat (*resting potential*) akibat adanya mutasi gen

## CONTINUING MEDICAL EDUCATION

CACNL1A3, SCN4A, dan KCNE3,<sup>2,6,8</sup> yakni gen yang mengontrol gerbang kanal ion (*voltage-gated ion channel*) natrium, kalsium, dan kalium pada membran sel otot.<sup>3</sup>

Kadar kalium plasma adalah hasil keseimbangan antara asupan kalium dari luar, ekskresi kalium, dan distribusi kalium di ruang intra- dan ekstraselular. Sekitar 98% kalium total tubuh berada di ruang intraselular, terutama di sel otot rangka. Secara fisiologis, kadar kalium intrasel dipertahankan dalam rentang nilai 120-140 mEq/L melalui kerja enzim Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase. Kanal ion di membran sel otot berfungsi sebagai pori tempat keluar-masuknya ion dari/ke sel otot. Dalam keadaan depolarisasi, gerbang kanal ion akan menutup dan bersifat impermeabel terhadap ion Na<sup>+</sup> dan K<sup>+</sup>, sedangkan dalam keadaan repolarisasi (istirahat), gerbang kanal ion akan membuka, memungkinkan keluar-masuknya ion natrium dan kalium serta menjaganya dalam keadaan seimbang. Mutasi gen yang mengontrol kanal ion ini akan menyebabkan influks K<sup>+</sup> berlebihan ke dalam sel otot rangka dan turunnya influks kalsium ke dalam sel otot rangka sehingga sel otot tidak dapat tereksitasi secara elektrik, menimbulkan kelemahan sampai paralisis. Mekanisme peningkatan influks kalium ke dalam sel pada mutasi gen ini belum jelas dipahami.<sup>2,3</sup> Sampai saat ini, 30 mutasi telah teridentifikasi pada gen yang mengontrol kanal ion. Tes DNA dapat mendeteksi beberapa mutasi; laboratorium komersial hanya dapat mengidentifikasi 2 atau 3 mutasi tersering pada PPHF sehingga tes DNA negatif tidak dapat menyingkirkan diagnosis.<sup>2,3</sup>

### Manifestasi Klinis

Durasi dan frekuensi serangan paralisis pada PPHF sangat bervariasi, mulai dari beberapa kali setahun sampai dengan hampir setiap hari, sedangkan durasi serangan mulai dari beberapa jam sampai beberapa hari. Kelemahan atau paralisis otot pada PPHF biasanya timbul pada kadar kalium plasma <2,5 mEq/L. Manifestasi PPHF antara lain berupa kelemahan atau paralisis episodik yang intermiten pada tungkai, kemudian menjalar ke lengan. Serangan muncul setelah tidur/istirahat dan jarang timbul saat, tetapi dapat dicetuskan oleh, latihan fisik. Ciri khas paralisis pada PPHF adalah kekuatan otot secara berangsur membaik pascakoreksi kalium.<sup>3,4</sup> Otot yang sering terkena adalah

otot bahu dan pinggul; dapat juga mengenai otot lengan, kaki, dan mata. Otot diafragma dan otot jantung jarang terkena; pernah juga dilaporkan kasus yang mengenai otot menelan dan otot pernapasan.<sup>9</sup> Kelainan elektrokardiografi (EKG) yang dapat timbul pada PPHF berupa pendataran gelombang T, supresi segmen ST, munculnya gelombang U, sampai dengan aritmia berupa fibrilasi ventrikel, takikardia supraventrikular, dan blok jantung.<sup>3,10</sup>

### PENDEKATAN DIAGNOSIS

Diagnosis ditegakkan apabila timbul kelemahan otot disertai kadar kalium plasma yang rendah (<3,0 mEq/L) dan kelemahan otot membaik setelah pemberian kalium.<sup>6</sup> Riwayat PPHF dalam keluarga dapat menyokong diagnosis, tetapi ketiadaan riwayat keluarga juga tidak menyingkirkan diagnosis. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan ialah EKG, elektromiografi (EMG), dan biopsi otot. Biopsi otot menunjukkan hasil normal saat di luar serangan, tetapi saat serangan, dapat ditemukan miopati vakuolar, yaitu vakuola retikulum endoplasma otot berdilatasi dengan sitoplasma sel otot penuh terisi glikogen, dan ukuran serat otot bervariasi.<sup>6</sup>

Pemeriksaan kadar kalium urin saat serangan sangat penting untuk membedakan PPHF

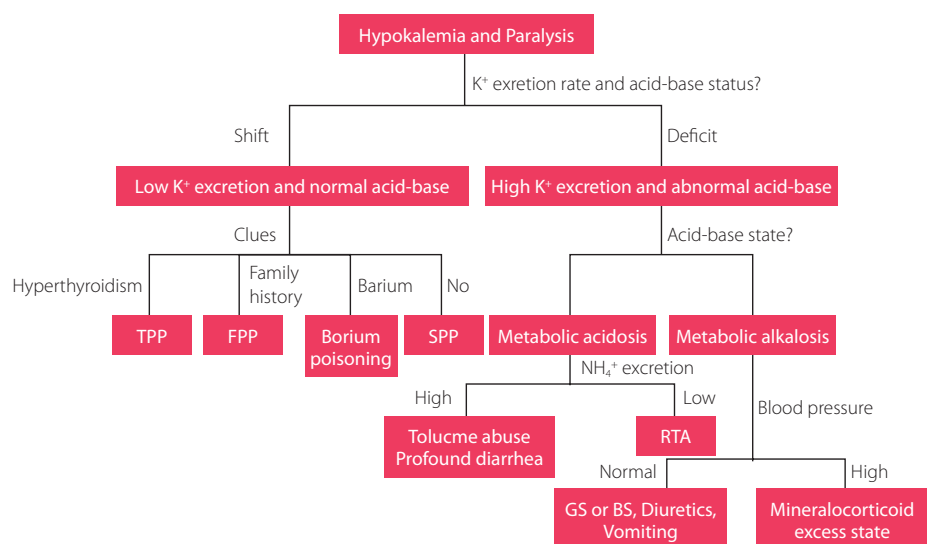
dengan paralisis hipokalemik karena sebab lain, yaitu hilangnya kalium melalui urin. Ekskresi kalium yang rendah dan tidak ada kelainan asam basa merupakan pertanda PPHF. Sebaliknya, pasien dengan ekskresi kalium meningkat disertai kelainan asam basa darah mengarah ke diagnosis non-PPHF.<sup>7</sup>

Pemeriksaan *transtubular potassium concentration gradient* (TPCG) atau *transtubular K<sup>+</sup> concentration ([K<sup>+</sup>]) gradient* (TTKG) digunakan untuk membedakan penyebab PPH, apakah akibat kehilangan kalium melalui urin atau karena proses perpindahan kalium ke ruang intraselular (*channelopathy*).<sup>11</sup> Pemeriksaan TTKG dilakukan saat terjadi serangan. Dalam kondisi normal, ginjal akan merespons hipokalemia dengan cara menurunkan ekskresi kalium untuk menjaga homeostasis. Jika dalam keadaan kalium plasma rendah, tetapi dijumpai ekskresi kalium urin yang tinggi (lebih dari 20 mmol/L), PPH terjadi akibat proses di ginjal.

TTKG dihitung dengan rumus<sup>11</sup>:

$$\frac{[\text{Kadar kalium urin}/(\text{osmolalitas urin}/\text{osmolalitas plasma})]}{\text{Kadar kalium plasma}}$$

Jika TTKG >3, PPH diakibatkan oleh kehilangan kalium melalui ginjal. Namun, jika TTKG <2, PPH terjadi karena proses perpindahan kalium ke ruang intraselular.<sup>4,11</sup>



Gambar 1 Algoritma pendekatan diagnosis PPH<sup>7</sup>

Keterangan:

TPP : thyrotoxic periodic paralysis

FPP : familial periodic paralysis

SPP : sporadic periodic paralysis

RTA : renal tubular acidosis

BS : Bartter syndrome

GS : Gitelman syndrome



Pendekatan pasien hipokalemia dan paralisis dapat dilihat pada gambar 1. Ekskresi kalium urin yang rendah dan asam basa normal mengarah ke PPHF, TPP (*thyrotoxic periodic paralysis*), SPP (*sporadic periodic paralysis*), atau intoksikasi barium. Pada peningkatan ekskresi kalium urin yang disertai kelainan asam basa, perlu dilihat jenis kelainan asam basa yang terjadi. Jika asidosis metabolik, perlu diukur ekskresi  $\text{NH}_4^+$  di urin. Asidosis metabolik dengan peningkatan ekskresi  $\text{NH}_4^+$  dapat dijumpai pada penggunaan toluen dan diare berat, sedangkan asidosis metabolik dengan ekskresi  $\text{NH}_4^+$  rendah dijumpai pada *renal tubular acidosis* (RTA). Jika kelainan asam basa yang terjadi adalah alkalosis metabolik, dilakukan pengukuran tekanan darah. Jika tekanan darah normal, kelainan yang mendasari adalah sindrom Bartter, sindrom Gitelman, efek diuretik, dan vomitus. Jika tekanan darah tinggi, dipikirkan hipokalemia karena kelebihan mineralokortikoid.<sup>7</sup>

#### PENCETUS

Serangan PPH dapat ditimbulkan oleh asupan tinggi karbohidrat, insulin, stres emosional, pemakaian obat tertentu (seperti amfoterisin-B, adrenalin, relaksan otot, beta-bloker, *tranquillizer*, analgesik, antihistamin, antiasma *puff aerosol*, dan obat anestesi lokal).<sup>3,4</sup> Diet tinggi karbohidrat dijumpai pada makanan atau minuman manis, seperti permen, kue, *soft drinks*, dan jus buah. Makanan tinggi karbohidrat dapat diproses dengan cepat oleh tubuh, menyebabkan peningkatan cepat kadar gula darah. Insulin akan memasukkan glukosa darah ke dalam sel bersamaan dengan masuknya kalium sehingga menyebabkan turunnya kadar kalium plasma. Pencetus lainnya adalah aktivitas fisik, tidur, dan cuaca dingin atau panas.<sup>12</sup>

#### TATA LAKSANA

Terapi PPHF biasanya simtomatik, bertujuan menghilangkan gejala kelemahan otot yang disebabkan hipokalemia. Terapi PPHF mencakup pemberian kalium oral, modifikasi diet dan gaya hidup untuk menghindari pencetus, serta farmakoterapi.<sup>3,12</sup> Di beberapa literatur, disarankan pemberian kalium oral dengan dosis 20-30 mEq/L setiap 15-30 menit sampai kadar kalium mencapai normal. Kalium klorida (KCl) adalah preparat pilihan untuk sediaan oral. Suplementasi kalium harus diberikan hati-hati karena hiperkalemia akan timbul saat proses redistribusi trans-selular

kalium berhenti.<sup>3,10</sup>

Pada kasus paralisis hipokalemik berat atau dengan manifestasi perubahan EKG, harus diberikan kalium intravena (IV) 0,5 mEq/kg selama 1 jam, infus kontinu, dengan pemantauan ketat. Pasien yang memiliki penyakit jantung atau dalam terapi digoksin juga harus diberi terapi kalium IV dengan dosis lebih besar (1 mEq/kg berat badan) karena memiliki risiko aritmia lebih tinggi.<sup>9</sup> Faktor-faktor yang harus diperhatikan dalam pemberian kalium ialah kadar kalium plasma, gejala klinis, fungsi ginjal, dan toleransi pasien. Suplementasi kalium dibatasi jika fungsi ginjal terganggu. Pemberian oral lebih aman karena risiko hiperkalemia lebih kecil.<sup>4</sup>

Pemberian asetazolamid, inhibitor anhidrase karbonat, dengan dosis 125-250 mg 2-3 kali sehari pada anak terbukti cukup efektif mengatasi serangan, mengurangi frekuensi serangan, dan mengurangi derajat keparahan. Mekanisme kerja asetazolamid sampai saat ini masih belum jelas, tetapi penelitian terakhir mengungkap bahwa obat ini bekerja dengan menstimulasi langsung *calcium activated K channels* sehingga kelemahan otot berkurang.<sup>2</sup> Spironolakton, dengan dosis 100-200 mg/hari terbukti efektif. Sebuah penelitian acak terkontrol pada tahun 2000 menunjukkan bahwa diklorfenamid dosis 50-200 mg/hari terbukti efektif menurunkan serangan dibandingkan plasebo. Triamteren bermanfaat karena dapat meningkatkan ekskresi natrium dan menahan kalium di tubulus ginjal. Di beberapa negara, *effervescent* kalium sitrat adalah sediaan yang paling efektif dan ditoleransi dengan baik oleh saluran cerna.<sup>4</sup> Belum ada penelitian pada pasien anak yang membandingkan efektivitas asetazolamid, spironolakton, diklorfenamid, dan triamteren, serta belum ada kesepakatan yang jelas di antara para ahli mengenai kapan dianjurkan menggunakan asetazolamid, spironolakton, atau obat lain. Sebagian besar penelitian masih terbatas pada pasien dewasa. Tata laksana utama PPHF pada anak lebih ditekankan pada edukasi dan suplementasi kalium per oral mengingat efek samping farmakoterapi. Penelitian yang berkembang saat ini lebih berfokus pada penelitian biomolekuler untuk mencari dasar kelainan *channelopathy* di tingkat gen, tidak banyak berpusat pada aspek tata laksana. Terapi gen sebagai terapi definitif untuk PPHF saat ini belum ada.<sup>12</sup>

#### PEMANTAUAN MANDIRI

Alat yang dapat dipakai untuk pemantauan mandiri adalah *Cardy Potassium Ion Meter*,<sup>4,13</sup> sebuah alat pengukur kadar kalium saliva. Kadar kalium saliva mencerminkan kadar kalium plasma. Pemantauan mandiri ini bermanfaat untuk deteksi perpindahan (*shift*) kalium, identifikasi faktor pencetus, penyesuaian gaya hidup atau diet, penyesuaian dosis kalium, dan dapat mengurangi risiko timbulnya kelemahan otot.<sup>4</sup>

#### PROGNOSIS DAN KOMPLIKASI

Paralisis periodik hipokalemik familial biasanya berespons baik terhadap terapi. Terapi dapat mencegah kelemahan otot lebih lanjut. Serangan terus-menerus dapat menyebabkan kelemahan otot permanen, tetapi jarang dijumpai pada pasien anak. Komplikasi akut meliputi aritmia jantung, kesulitan bernapas, bicara, dan menelan, serta kelemahan otot progresif. Komplikasi hipokalemia kronis berupa kerusakan ginjal, batu ginjal, nefritis interstisial, dan kista ginjal.<sup>14</sup>

#### PENCEGAHAN

Edukasi pasien sangat penting karena berhubungan dengan gaya hidup, pola makan, dan aktivitas fisik. Mengingat PPHF merupakan penyakit yang diturunkan, diperlukan pula konseling genetik untuk pasangan yang ingin memiliki anak. Sampai saat ini, belum ada alat diagnostik untuk deteksi prenatal.<sup>14</sup>

#### SIMPULAN

Paralisis periodik hipokalemik familial merupakan kelainan yang diturunkan secara autosomal dominan, ditandai dengan serangan episodik berupa kelemahan otot atau paralisis flaksid akibat proses perpindahan kalium ke ruang intraselular. Etiologinya adalah mutasi gen CACNL1A3, SCN4A, dan KCNE3, yaitu gen yang mengontrol *voltage-gated ion channel* pada membran sel otot. *Transtubular K<sup>+</sup> concentration ([K<sup>+</sup>]) gradient* (TTKG) penting dalam pendekatan diagnosis paralisis hipokalemik. Terapi PPHF mencakup pemberian kalium oral serta modifikasi diet dan gaya hidup. Penelitian yang berkembang saat ini lebih berfokus pada penelitian biomolekuler untuk mencari dasar kelainan di tingkat gen, tidak banyak berpusat pada aspek tata laksana. Terapi gen sebagai terapi definitif untuk PPHF hingga saat ini belum ada.

## CONTINUING MEDICAL EDUCATION



### DAFTAR PUSTAKA

1. Tambunan T. Tubulopati. In: Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, Pardede SO, editors. Buku ajar nefrologi anak. Edisi ke-2. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2002. p. 470-89.
2. Palmer BF, Dubose TD. Disorders of potassium metabolism. In: Schrier RW, editor. Renal and electrolyte disorders. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 137-64.
3. Sarnat BH. Neuromuscular disorder. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jensen HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p. 2531-40.
4. Hypokalemia periodic paralysis [Internet]. 2011 [cited 2011 Apr 20]. Available from: <http://www.hkpp.org>.
5. Hypokalemia periodic paralysis [Internet]. 2011 [cited 2011 Apr 18]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000312.htm>.
6. Cannon SC. An expanding view for the molecular basis of familial periodic paralysis. *Neuromuscul Disord.* 2002;12(6):533-43.
7. Lin SH, Chiu JS, Hsu CW, Chau AT. A simple and rapid approach to hypokalemic paralysis. *Am J Emerg Med.* 2003;21:487-91.
8. Stemberg D, Maisonobe T, Jurkat RK, Nicole S, Launay E, Chauveau D, et al. Hypokalaemic periodic paralysis type 2 caused by mutations at codon 672 in the muscle sodium channel gene SCN4A. *Brain.* 2011;124:1091-9.
9. Andrea K, Thomas M. Disorders of water, sodium, and potassium homeostasis. In: Nichols DG, editor. *Roger's textbook of pediatric intensive care.* 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 243-58.
10. Greenbaum L. Pathophysiology of body fluids and fluid therapy. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jensen HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics.* 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 267-77.
11. Lin M, Feng LM, Che DT. Laboratory tests to determine the cause of hypokalemia and paralysis. *Arch Intern Med.* 2004;164:1561-6.
12. Venace SL, Cannon SC, Fialho D, Fountain B, Hanna MG, Ptacek LJ. The primary periodic paralysis: diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Brain.* 2006;129:8-17.
13. Karin MB, Boer D, Zuidema J, Maes RA. Saliva as an analytical tool in toxicology. *Int J Drug Test.* 1999;1(1):1-36.
14. Weiner D, Wingo C. Hypokalemia, consequences, causes, and correction. *J Am Soc Neph.* 1997;23:1179-88.

**CME On Line**

Serap ilmunya, Raih SKP-nya  
[www.kalbemed.com/CME.aspx](http://www.kalbemed.com/CME.aspx)