

GANGGUAN GINJAL AKUT AKIBAT RHABDOMIOLISIS

¹Nurina Hasanatuludhhiyah, ¹Achmad Basori, ²Suhartati

¹Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

²Departemen Biokimia Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is the most serious complication of rhabdomyolysis, a syndrome characterized by skeletal muscle destruction causing leakage of myoglobin and other intracellular protein as well as electrolytes into circulation. Due to its light molecular weight, myoglobin is readily filtered by the glomerus, and enters renal tubules, which may cause acute kidney injury with myoglobinuria. It is also characterized by significant increase of serum creatine kinase (CK) as well as electrolyte abnormalities. This review is intended to elucidate the mechanisms involved in pathogenesis of rhabdomyolysis induced AKI, which is related with its clinical as well as laboratory manifestations. This is used as a basis to determine correct diagnosis and management. The basic mechanisms in the pathogenesis of rhabdomyolysis induced AKI include: 1) renal vasoconstriction and ischemia induced by the release of several mediators which promote vasoconstriction including endothelin-1 and vasopressin which is triggered by activation of sympathetic system and rennin angiotensin aldosterone (RAA) system to compensate hypovolemia. Additionally TNF- α , thromboxane A₂, and F₂ Isoprostane are also generated in inflammatory response to muscle injury, endothelial dysfunction as well as oxidative injury, 2) formation of myoglobin cast, which is precipitation of myoglobin-Tamm Horsfal protein complex producing obstruction of distal tubules, 3) direct cytotoxic effect of myoglobin on proximal tubules through oxidative injury generated by Fenton Reaction and myoglobin redox cycling. It is concluded that rhabdomyolysis induced AKI is produced by renal ischemia, tubular obstruction and oxidative injury on tubular cells.

Keywords: Acute kidney injury, rhabdomyolysis, myoglobin, renal vasoconstriction, oxidative injury

ABSTRAK

Gangguan ginjal akut (GGA) merupakan penyulit terberat dari rhabdomiolisis, suatu sindrom yang ditandai kerusakan otot rangka dan mengakibatkan mioglobin dan elektrolit masuk ke dalam sirkulasi. Karena berat molekulnya yang rendah, mioglobin dapat menembus glomerulus dan masuk tubulus ginjal, menimbulkan GGA dengan manifestasi mioglobinuri. Selain itu, ditemukan kenaikan tajam Creatine kinase (CK) serum dan abnormalitas elektrolit. Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk menguraikan mekanisme patogenesis GGA akibat rhabdomiolisis, yang terkait dengan manifestasi klinis dan laboratorisnya, sebagai dasar untuk penegakan diagnosis dan tata laksana yang tepat. Mekanisme patogenesis GGA akibat rhabdomiolisis meliputi: 1) vasokonstriksi dan iskemi ginjal yang disebabkan pelepasan mediator yang bersifat vasokonstriktor antara lain endotelin-1 dan vasopresin yang dipicu aktivasi sistem saraf simpatik dan renin angiotensin aldosteron (RAA) sebagai kompensasi terhadap hipovolemia. Selain itu, pelepasan TNF- α , serta thromboxane A₂ dan F₂ Isoprostane yang dipicu respons inflamasi akibat kerusakan otot maupun disfungsi endotel serta perlukaan oksidatif, 2) pembentukan cast mioglobin, yang merupakan presipitasi kompleks mioglobin dengan protein Tamm Horsfal yang memicu obstruksi pada tubulus distal, 3) efek sitotoksik langsung mioglobin pada tubulus proksimal melalui perlukaan oksidatif yang dipicu reaksi Fenton dan siklus redoks mioglobin. Sebagai kesimpulan GGA akibat rhabdomiolisis disebabkan oleh iskemi ginjal, obstruksi tubulus dan perlukaan oksidatif terhadap sel tubulus.

Kata kunci: Gangguan ginjal akut, rhabdomiolisis, mioglobin, vasokonstriksi ginjal, perlukaan oksidatif

Korespondensi: Nurina Hasanatuludhhiyah, Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131, Jawa Timur, telp 031-5020251, email: nurina-h@fk.unair.ac.id

Latar belakang

Rhabdomyolisis merupakan sindrom yang ditandai oleh kerusakan otot rangka, yang mengakibatkan mioglobin dan protein intraselular lainnya serta elektrolit masuk ke dalam sirkulasi (Bagley, *et al.*, 2007; Bosch, *et al.*, 2009). Beragam penyebab telah dikaitkan dengan sindrom ini, antara lain perlukaan otot yang disebabkan trauma, luka bakar, sengatan listrik maupun gangguan metabolik seperti ketoasidosis diabetik ataupun gangguan elektrolit, kemudian peningkatan aktivitas otot misalnya pada olah raga berlebihan dan status kejang, begitu pula obat-obatan dan toksin hingga infeksi (Bagley, *et al.*, 2007; Cervellin, *et al.*, 2010). Statin, yang tercatat sebagai obat yang paling banyak diresepkan pada 2015 ini, beserta obat hipolipidemik lainnya yaitu Niasin dan Fibrat, dikenal memiliki efek samping rhabdomyolisis (Khan & Ibrahim, 2009; Katzung, 2012; Brown, 2015). Meski dikatakan jarang terjadi, efek samping ini dapat berakibat fatal dan berujung kematian. Perlu dicermati bahwa risiko rhabdomyolisis semakin meningkat dengan penggunaan kombinasi beberapa obat hipolipidemik dan pada pasien tua dengan diabetes ataupun gangguan hepar dan gangguan ginjal (Bagley, *et al.*, 2007; Katzung, 2012).

Rhabdomyolisis dapat menimbulkan penyulit gangguan ginjal akut (GGA) (Bosch, *et al.*, 2009; Cervellin, *et al.*, 2010). Gangguan ginjal akut yang diakibatkan rhabdomyolisis cukup sering ditemukan, yakni sekitar 8 hingga 15% dari seluruh kasus GGA (Boutaud & Roberts, 2011). Insidens GGA pada rhabdomyolisis yang pernah dilaporkan berkisar antara 13 hingga 50% (Melli, *et al.*, 2005; Bosch, *et al.*, 2009).

Gangguan ginjal akut menjadi penyebab kematian utama pada rhabdomyolisis yang diakibatkan trauma maupun non trauma (Lima, *et al.*, 2008). Meskipun terapi untuk kondisi ini banyak mengalami perkembangan, angka mortalitasnya masih cukup tinggi (Huerta-Alardin, *et al.*, 2005; Bagley, *et al.*, 2007). De Meijer, *et al.*, melaporkan angka mortalitas 59% pada penderita GGA akibat rhabdomyolisis yang dirawat di unit perawatan intensif (de Meijer, *et al.*, 2003). Mortalitas pada penderita trauma berat yang mengalami GGA akibat rhabdomyolisis adalah sekitar 20% (Mohaupt, 2003). *Traumatic rhabdomyolysis* atau disebut juga *crush injury* dengan penyulit GGA merupakan kondisi yang sering dijumpai pada bencana alam seperti gempa bumi, tanah longsor maupun bencana terorisme

dan kecelakaan lalu lintas. Secara keseluruhan, risiko GGA pada penderita trauma akibat gempa bumi mencapai 25%, dan banyak di antaranya yang memerlukan hemodialisis (Sever, *et al.*, 2006). Penegakan diagnosis dan penatalaksanaan gangguan ginjal akut akibat rhabdomyolisis perlu didasari oleh pemahaman komprehensif mengenai patogenesisnya. Artikel ini bertujuan untuk memaparkan patogenesis gangguan ginjal akut akibat rhabdomyolisis yang terkait dengan manifestasi klinis dan laboratorisnya. Pada artikel ini akan dipaparkan mekanisme patogenesis gangguan ginjal akut yang disebabkan rhabdomyolisis beserta manifestasi klinis dan laboratorisnya.

Diskusi

Manifestasi Klinis dan Laboratoris Gangguan Ginjal Akut Akibat Rhabdomyolisis

Gangguan ginjal akut yang terkait dengan mioglobinuria merupakan penyulit yang terberat dari rhabdomyolisis traumatik maupun non traumatik (Bosch, *et al.*, 2009). Bywaters dan Beall pertama kali mengemukakan kasus GGA yang diakibatkan rhabdomyolisis pada tahun 1941 sesudah keduanya mengikuti perkembangan klinis dari empat korban yang mengalami GGA selama pengeboman London pada 1940. Meskipun keduanya telah mengaitkan GGA dengan rhabdomyolisis sebagai akibat dari kompresi, mereka belum mengemukakan mekanisme patogenesis yang mendasari observasi tersebut. Beberapa dekade kemudian ditemukan bahwa efek nefrotoksik dari mioglobin yang dilepaskan oleh sel otot rusak yang berperan terhadap kerusakan ginjal (Chatzizisis, *et al.*, 2008).

Penderita rhabdomyolisis akut biasanya menunjukkan supernatan urin yang berwarna merah kecoklatan dengan *cast* granular berpigmen, beserta CK (*Creatine kinase*) serum yang meningkat secara bermakna. Tidak ada nilai ambang tertentu dari CK serum yang memprediksi peningkatan risiko GGA (Bosch, *et al.*, 2009). Risiko GGA pada rhabdomyolisis biasanya rendah apabila kadar CK kurang dari 15.000 hingga 20.000 U per liter (de Meijer, *et al.*, 2003; Bosch, *et al.*, 2009).

Penentuan mioglobinuria berdasarkan pemeriksaan urin dipstik yang menunjukkan hasil positif untuk darah namun tidak ada sel darah merah di dalam sedimen. Hasil positif semu ini terjadi karena uji dipstik tidak dapat membedakan antara mioglobin dengan hemoglobin (Melli, *et*

al., 2005). Mioglobin merupakan faktor patogenik pada GGA yang diinduksi rhabdomyolisis namun jarang diukur secara langsung dalam urin atau plasma (Bosch, *et al.*, 2009).

Gangguan ginjal akut yang terkait dengan rhabdomyolisis seringkali menyebabkan kenaikan kreatinin plasma yang lebih cepat daripada tipe GGA lainnya. Rasio urea nitrogen terhadap kreatinin darah yang rendah seringkali dijumpai pada penderita rhabdomyolisis. Gangguan ginjal akut yang diakibatkan rhabdomyolisis seringkali menyebabkan oliguria dan terkadang anuria (Bosch, *et al.*, 2009). Gambaran khas lainnya dari GGA pada rhabdomyolisis adalah fraksi ekskresi sodium yang rendah (<1%), meskipun gambaran ini tidak selalu ditemukan. Kondisi ini mungkin mencerminkan bahwa vasokonstriksi praglomerulus dan oklusi tubulus lebih dominan daripada nekrosis tubulus (Corwin, *et al.*, 1984). Ekskresi sodium fraksional merupakan ukuran dari persentase sodium terfiltrasi yang diekskresikan ke dalam urin. Apabila sudah terjadi nekrosis tubulus akut iskemik atau toksik, sodium urin maupun ekskresi fraksional sodium mengalami peningkatan (Bosch, *et al.*, 2009). Abnormalitas elektrolit yang terjadi sebagai akibat pelepasan komponen sel seringkali menyertai dan menentukan tingkat keparahan GGA pada rhabdomyolisis. Abnormalitas elektrolit tersebut meliputi hiperkalemia, hiperfosfatemia, hiperurisemia, asidosis metabolik dengan anion-gap yang tinggi dan hipermagnesemia (Bagley, *et al.*, 2007; Bosch, *et al.*, 2009).

Dapat ditemukan kadar fosfat yang tinggi, di mana fosfat dapat berikatan dengan kalsium sehingga terjadi deposisi kompleks kalsium-fosfat dalam jaringan lunak. Selain itu, hiperfosfatemia dapat menghambat 1α -hidroksilase, sehingga menghambat pembentukan kalsitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃), bentuk vitamin D yang aktif. Hiperkalemia merupakan manifestasi awal dari rhabdomyolisis. Hiperurisemia juga terjadi disebabkan pelepasan nukleosida dari otot yang rusak dan dapat mengakibatkan obstruksi tubulus. Hipokalsemia merupakan penyulit rhabdomyolisis yang sering terjadi dan biasanya disebabkan kalsium yang memasuki sel otot yang iskemik dan rusak serta akibat dari presipitasi kalsium fosfat dengan kalsifikasi pada otot nekrotik. Hiperkalsemia yang disebabkan pemulihan fungsi ginjal bersifat khas pada GGA yang diinduksi rhabdomyolisis dan disebabkan mobilisasi kalsium yang sebelumnya terdeposit di dalam otot,

normalisasi hiperfosfatemia dan peningkatan kalsitriol (Bosch, *et al.*, 2009)

Mekanisme Perlukaan Ginjal Akibat Rhabdomyolisis

Mekanisme rhabdomyolisis yang mengakibatkan perlukaan ginjal masih belum jelas. Meski demikian, berbagai penelitian menunjukkan peranan dari (a) Vasokonstriksi dan iskemi ginjal; (b) pembentukan *cast* mioglobin pada tubulus distal, dan (c) Efek sitotoksik langsung mioglobin terhadap sel epitel tubulus proksimal melalui jejas oksidatif (Chatzizisis, *et al.*, 2008; Bosch, *et al.*, 2009). Hipovolemia dan pH urin yang asam akibat asidosis metabolik merupakan faktor penyerta yang memperberat efek nefrotoksik dari mioglobin (Sandhu, *et al.*, 2000; Chatzizisis, *et al.*, 2008).

Mioglobin

Mioglobin berperan penting pada patogenesis GGA yang diinduksi rhabdomyolisis (Chatzizisis, *et al.*, 2008; Bosch, *et al.*, 2009). Mioglobin adalah protein peptida tunggal yang terdiri dari 153 asam amino dengan berat molekul *Mr* 17 800, yang bergabung dengan gugus haem prostetik tunggal. Mioglobin berikatan dengan oksigen dan menyokong pengirimannya ke lokasi metabolisme oksidatif di dalam sel otot dalam kondisi tekanan oksigen yang rendah. Konsentrasi mioglobin di dalam sel otot adalah sekitar $1\pm 2\%$ dari berat basah otot, dan ditemukan lebih tinggi pada atlet yang terlatih (Beetham, 2000).

Mioglobin difiltrasi secara bebas oleh glomerulus, kemudian masuk ke dalam sel epitel tubulus melalui endositosis, dan selanjutnya dimetabolisme. Protein ini ditemukan dalam urin hanya jika kadar ambang ginjal sebesar 0,5 s/d 1,5 mg mioglobin per desiliter terlampaui. Apabila kadar mioglobin serum mencapai 100 mg/dl, kondisi ini ditandai dengan urin yang berwarna coklat kemerahan (Bosch, *et al.*, 2009).

Vasokonstriksi dan iskemi ginjal

Nekrosis otot menimbulkan akumulasi cairan intravaskular ke dalam jaringan yang rusak tersebut dan mengakibatkan hipovolemia. Hipovolemia menyebabkan aktivasi sistem saraf simpatik dan sistem renin-angiotensin-aldosteron, sehingga meningkatkan produksi molekul vasokonstriktor (misal endothelin I, vasopresin), dan menghambat produksi vasodilator prostaglandin. Kerusakan otot memicu pelepasan endotoksin dan sitokin ke dalam sirkulasi sistemik, yang juga memicu vasokonstriksi (Chatzizisis, *et al.*, 2008; Bosch, *et al.*, 2009).

Mediator lain, yaitu Thromboxane-A₂ dan F₂-Isoprostane, yang dilepaskan akibat perlukaan oksidatif maupun inflamasi pada disfungsi endotel juga berperan menimbulkan vasokonstriksi renal (Bosch, *et al.*, 2009). Mioglobin yang dilepaskan dari sel otot rusak dapat mendegradasi NO, yang merupakan vasodilator endogen paling poten (Neto, *et al.*, 1988; Chatzizisis, *et al.*, 2008; Bosch *et al.*, 2009). Proses di atas mengakibatkan iskemi ginjal yang menyebabkan penurunan ATP (Chatzizisis, *et al.*, 2008).

Pelepasan tromboplastin jaringan dari sel otot mati dapat memicu koagulopati intravaskular dan mengakibatkan pembentukan mikrotrombi multipel di dalam parenkim ginjal sehingga menyebabkan iskemi ginjal (Bellomo, *et al.*, 2005; Chatzizisis, *et al.*, 2008). Penurunan ATP akibat iskemi dapat memperbesar efek toksik mioglobin pada sel epitel tubulus proksimal. Kondisi ini mengakibatkan perubahan morfologi dan fungsional pada sel, yang mengubah permeabilitas membran, sehingga memudahkan *heme* masuk ke dalam sel (Devarajan, 2005; Chatzizisis, *et al.*, 2008).

Pembentukan *cast* mioglobin pada tubulus distal

Cast mioglobin di dalam tubulus distal merupakan gambaran yang sering ditemukan pada GGA mioglobinurik. Mioglobin terkonsentrasi di sepanjang tubulus, suatu proses yang dipicu oleh hipovolemia dan vasokonstriksi ginjal. Mioglobin tersebut mengalami presipitasi bila berinteraksi dengan protein Tamm-Horsfall (Bosch, *et al.*, 2009).

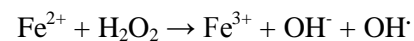
Pembentukan *cast* tergantung pada konsentrasi mioglobin dalam praurin. Semakin luas kerusakan otot, konsentrasi mioglobin serum semakin tinggi, sehingga semakin banyak yang terfilter pada glomerulus. Peningkatan konsentrasi mioglobin dalam praurin beserta pH urin yang asam dapat memperbesar akumulasi mioglobin di dalam tubulus distal, yang beserta asam urat serta fosfat yang dilepaskan dari sel otot rusak menyebabkan pembentukan *cast*. *Cast* tersebut beserta sel tubulus mati yang menumpuk di lumen mengakibatkan obstruksi tubulus distal (Gonzalez, 2005; Chatzizisis, *et al.*, 2008; Bosch, *et al.*, 2009). Obstruksi tubulus distal mengakibatkan peningkatan tekanan intraluminal yang dapat menyebabkan penurunan *glomerular filtration rate* (GFR) (Cervellin, *et al.*, 2010). Selain itu, kondisi ini mengakibatkan peningkatan konsentrasi mioglobin intra tubulus serta

reabsorpsinya oleh sel tubulus proksimal sehingga dapat memperberat nekrosis tubulus akut (Chatzizisis, *et al.*, 2008).

Efek sitotoksik langsung mioglobin terhadap sel epitel tubulus proksimal

Mioglobin merupakan protein heme yang mengandung besi dalam bentuk fero (Fe²⁺), yang diperlukan untuk mengikat molekul oksigen. Meski demikian, molekul oksigen dapat memicu oksidasi Fe²⁺ menjadi feri (Fe³⁺), yang kemudian melepaskan radikal hidroksil. Proses oksidatif ini dapat diatasi molekul antioksidan intrasel. Meski demikian, pelepasan mioglobin pada rhabdomyolisis mengakibatkan pembentukan spesies oksigen reaktif yang tidak terkendali, dan radikal bebas yang terbentuk menyebabkan perlukaan sel. Mioglobin dapat mengakibatkan perlukaan oksidatif pada ginjal melalui dua mekanisme. Pertama, pelepasan besi dari mioglobin yang mengkatalis reaksi fenton. Kedua, peroksidasi lipid yang diinduksi siklus redoks mioglobin (Boutaud & Roberts, 2011).

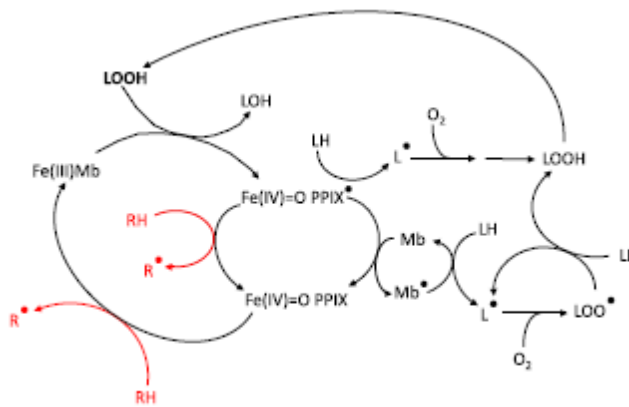
Pada reaksi Fenton (Gambar 1), Fe²⁺ yang bereaksi dengan peroksida mengalami oksidasi membentuk Fe³⁺ disertai dengan pelepasan radikal hidroksil (OH[•]). Radikal hidroksil tersebut menginisiasi peroksidasi lipid dengan mengabstraksi hidrogen dari lipid tak jenuh.



Lipid → peroksidasi lipid

Gambar 1. Reaksi Fenton (dikutip dari Boutaud & Roberts, 2011).

Mioglobin sendiri dapat mengkatalisis peroksidasi lipid, yang dapat diinisiasi secara langsung oleh lipid peroksida endogen atau hidrogen peroksida. Mekanisme ini melibatkan siklus redoks dari besi heme antara feri (Fe³⁺) dan ferril (Fe⁴⁺). Meskipun senter heme besi pada otot biasanya dalam bentuk fero (Fe²⁺), Fe²⁺ mudah teroksidasi menjadi Ferri (Fe³⁺). Senter besi feri di dalam mioglobin (Mb[Fe³⁺]) bereaksi dengan lipid hidroperoksida (LOOH) membentuk radikal lipid peroksida (LO[•]) melalui pembentukan spesies Fe⁴⁺ (Gambar 2) (Holt & Moore, 2001; Boutaud & Roberts, 2011).



Gambar 2. Mekanisme peroksidasi lipid yang diinduksi Mb (Boutaud & Roberts, 2011).

Oksidasi *ferric Mb* (Fe(III)Mb) oleh lipid hidroperoksida (LOOH) menghasilkan radikal *ferryl Mb protoporphyrin* (Fe(IV)=O PPIX•). Radikal ini dapat berpindah ke protein dan membentuk radikal globin (Mb•), yang dapat mengkatalisis peroksidasi lipid melalui abstraksi elektron dari lipid (LH). Radikal lipid (L•) dapat bereaksi dengan molekul oksigen membentuk radikal peroksil (LOO•), yang dapat mempropagasi peroksidasi lipid. Kosubstrat pereduksi dapat mereduksi *ferryl-Mb* kembali menjadi *ferric Mb* (Fe(III)Mb), sehingga dapat menghambat peroksidasi lipid yang dikatalisis Mb (dikutip dari Boutaud & Roberts, 2011).

Hipotesis lain menyebutkan bahwa gugus heme dari mioglobin merupakan penyebab langsung dari peroksidasi lipid (Holt, *et al.*, 1999; Boutaud & Roberts, 2011). Haem oksigenase (HO) merupakan enzim yang mengkatalis pemecahan heme menjadi biliverdin, besi dan karbon monoksida dan dijumpai dalam tiga isoform. HO-2 dan HO-3 diekspresikan secara konstitutif pada kadar yang rendah di banyak jaringan, sedangkan HO-1 merupakan stress protein yang diinduksi sebagai respons terhadap stres oksidatif. Pada GGA yang diinduksi mioglobinuri, enzim ini mengalami upregulasi. Pemberian inhibitor HO menimbulkan eksaserbasi nekrosis tubulus. Induksi haem oksigenase dapat memproteksi fungsi ginjal pada rhabdomyolisis (Nath, *et al.*, 1992). Rhabdomyolisis pada *HO knockout mice* (mencit) menyebabkan kerusakan ginjal yang bersifat letal pada dosis yang hanya menyebabkan

kerusakan ginjal sedang pada hewan coba normal (Nath, *et al.*, 2000).

Mioglobin mengakibatkan efek sitotoksik langsung melalui stres oksidatif lokal pada sel tubulus proksimal (Holt & Moore, 2001; Akimau, *et al.*, 2005; Chatzizisis, *et al.*, 2008). Peningkatan konsentrasi mioglobin yang terfiltrasi glomerulus mengakibatkan sel tubulus meningkatkan kapasitas reabsorpsi mioglobin melalui endositosis. Mioglobin tersebut kemudian mengalami degradasi intrasel menjadi protein, heme dan besi. Besi bebas tersebut berperan dalam pembentukan radikal bebas oksigen melalui reaksi Fenton atau bekerja sebagai suatu radikal bebas tersendiri (Halliwell & Gutteridge, 1990; Chatzizisis, *et al.*, 2008). Stres oksidatif yang dilepaskan dalam sitoplasma sel tubulus dapat memicu peroksidasi lipid, protein dan DNA, yang dapat mengakibatkan *acute tubular necrosis* (ATN) (Moore, 1998; Chatzizisis, *et al.*, 2008).

Simpulan

Rhabdomyolisis dapat menimbulkan penyulit gangguan ginjal akut (GGA), yang ditandai oleh peningkatan CK serum dan kreatinin serum, abnormalitas elektrolit serta oliguri dan mioglobinuri. Patogenesis dari kondisi ini meliputi beberapa mekanisme yaitu vasokonstriksi dan iskemi ginjal, pembentukan *cast* mioglobin pada tubulus distal yang menimbulkan obstruksi, efek sitotoksik langsung mioglobin terhadap sel epitel tubulus proksimal melalui jejas oksidatif akibat reaksi Fenton dan siklus redoks mioglobin, serta hipovolemia akibat sekuestrasi cairan intravaskular ke jaringan otot yang rusak dan pH urin yang asam akibat asidosis metabolik.

Daftar pustaka

- Akimau P. *et al.*, 2005. New experimental model of crush injury of the hindlimbs in rats. *J Trauma*, 1, hal. 51-8.
- Bagley, W.H. Yang, H. Shah, K.H., 2007. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med.*, 2, hal.210–218.
- Beetham, R., 2000. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis. *Ann Clin Biochem.*, 37, hal. 581-7.
- Bellomo, R. *et al.*, 2004. Acute Dialysis Quality Initiative. Acute renal failure- definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technologyneeds: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality

- Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 8, hal.204–12.
- Bosch, X. Poch, E. Grau, J.M., 2009. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.*, 361, hal. 62-72.
- Boutaud, O. & Roberts, L.J., 2011. Mechanism-based therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced renal failure. *Free Rad Biol Med.*, 51, hal.1062-7.
- Brown, T. 2015. 100-best selling most prescribed branded drugs through march. Diunduh: 10 November 2015 dari www.medscape.com.
- Cervellin, G. Comelli, I. Lippi, G., 2010. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. *Clin Chem Lab Med.*, 48(6), hal.749–56.
- Chatzizisis, Y.S. Misirli, G. Hatzitolios, A.I. Giannoglou GD., 2008. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Int Med.*, 19, hal.568-74.
- Corwin, H.L. Schreiber, M.J. Fang, L.S., 1984. Low fractional excretion of sodium: occurrence with hemoglobinuric- and myoglobinuric induced acute renal failure. *Arch Intern Med.*, 144, hal. 981-2.
- De Meijer, A.R. *et al.*, 2003. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. *Intensive Care Med.*, 29, hal.1121-5.
- Devarajan, P., 2005. Cellular and molecular derangements in acute tubular necrosis. *Curr Opin Pediatr.*, 17(2), hal.193–9.
- Gonzalez, D., 2005. Crush syndrome. *Crit Care Med.*, 33(Suppl.), S34 –S41.
- Halliwell, B. & Gutteridge, J.M., 1990. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Meth Enzymol.*, 186, hal.1–85.
- Holt, S.G. & Moore, K.P., 2001. Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med.*, 27, hal.803-11.
- Holt, S. Reeder, B. Wilson, M., 1999. Increased lipid peroxidation in patients with rhabdomyolysis. *Lancet*, 353, hal.1241.
- Huerta-Alardín, A.L. Varon, J. Marik, P.E., 2005. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for Clinicians. *Crit Care*, 9, hal.158-169.
- Katzung, B.G., 2012. *Basic and Clinical Pharmacology*. 12th Ed. USA: McGraw-Hill.
- Khan, F.Y. & Ibrahim, W. 2009. Rosuvastatin induced rhabdomyolysis in a low risk patient: a case report and review of the literature. *Curr Clin Pharmacol.*, 4, hal.1-3.
- Lima, R.S.A. da Silva, G.B.Jr, Liborio, A.B. Daher, E.D.F., 2008. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis. *Saudi J Kidney Dis Transplant.*, 19(5), hal.721-9.
- Melli, G. Chaudhry, V. Cornblath, D.R., 2005. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)*, 84, hal.377-85.
- Mohaupt, M.G., 2003. Rhabdomyolysis. *Ther Umsch*, 60(7). hal.391-7.
- Moore, K.P. *et al.*, 1998. A causative role for redox cycling and its inhibition by alkalinisation in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis induced renal failure *J Biol Chem.*, 273(31), hal. 731–7.
- Nath, K.A. *et al.*, 1992. Induction of heme oxygenase is a rapid, protective response in rhabdomyolysis in the rat. *J. Clin. Invest*, 90, pp. 267–70.
- Nath, K.A. *et al.*, 2000. The indispensability of heme oxygenase-1 in protecting against acute heme protein induced toxicity in vivo. *Am. J. Pathol*, 156, hal.1527–35.
- Neto, L.M. Nascimento, O.R. Tabak, M. Caracelli, I., 1988. The mechanism of reaction of nitrosyl with met and oxy-myoglobin: an ESR study. *Biochem Biophys Acta*, 956, hal.189–96.
- Sandhu, J.S. *et al.*, 2000. Non-traumatic rhabdomyolysis with acute renal failure. *Ren Fail.*, 22(1), hal.81–6.
- Sever, M.S. Vanholder, R. Lameire, N., 2006. Management of crush related injuries after disasters. *N Engl J Med.*, 354, hal.1052–63.