

Laporan kasus berbasis bukti

Gangguan Pendengaran pada Anak dengan Sindrom Bartter

Muyassaroh,¹ Santo Mudha Pratomo,¹ Muhammad Heru Muryawan²

¹Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-KL, ²Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang

Latar belakang. Sindrom Bartter merupakan gangguan tubulus ginjal ditandai dengan hiperaldosteronisme sekunder, alkalosis metabolik hipokalemia, disertai tekanan darah yang normal atau rendah. Gangguan elektrolit akibat kelainan ginjal, berpengaruh pada telinga bagian dalam mengakibatkan gangguan pendengaran.

Tujuan. Mengetahui gangguan pendengaran pada anak dengan Sindrom Bartter.

Metode. Dilakukan pencarian di *PubMed*, *Google Scholar*, dan *Cochrane* dengan menggunakan kata kunci “*Hearing loss*”, “*barter syndrome*”, dan “*hypokalemia*”. Hasil pencarian dievaluasi menggunakan kriteria eksklusi dan inklusi. Selanjutnya dilakukan telaah kritis dengan memperhatikan validitas, kepentingan dan penerapan pada pasien terhadap artikel lengkap dari studi yang terseleksi.

Hasil. Diperoleh satu studi yang relevan dengan pertanyaan klinis dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Luaran dari studi ini memperlihatkan bahwa terdapat pengaruh gangguan pendengaran pada pasien dengan Sindrom Bartter.

Kesimpulan. Gangguan elektrolit pada anak dengan Sindrom Bartter memengaruhi pendengaran. Tata laksana farmakologi dan rehabilitasi dapat mengatasi gangguan komunikasi yang terjadi. **Sari Pediatri** 2024;26(3):183-8

Kata kunci: gangguan, pendengaran, Sindrom Bartter, hipokalemi

Evidence based case report

Hearing Impairment in Children with Bartter Syndrome

Muyassaroh,¹ Santo Mudha Pratomo,¹ Muhammad Heru Muryawan²

Background. Bartter Syndrome is a renal tubular disorder, characterized by secondary hyperaldosteronism with hypokalemic metabolic alkalosis, and low to normal blood pressure. Electrolyte disturbances in the kidneys have an effect on the inner ear resulting in hearing loss.

Objective. Knowing of hearing loss in children with Bartter Syndrome.

Methods. Searched in PubMed, Google Scholar, and Cochrane using the keywords “Hearing loss”, “barter syndrome”, and “hypokalemia”. The search results is evaluated using exclusion and inclusion criteria. Subsequently, a critical review was carried out by taking into account the validity, importance and application to patients of the complete articles of the selected studies.

Results. Only one article is relevant to clinical question and meet the inclusion and exclusion criteria. The study showed that there was an effect of hearing loss in patients with Barter Syndrome.

Conclusion. Electrolyte disturbances in children with Bartter Syndrome affect hearing. Pharmacological management and rehabilitation can help address the resulting communication disorders. **Sari Pediatri** 2024;26(3):183-8

Key word: hearing, impairment, Bartter syndrome, hypokalemi

Alamat korespondensi: Muyassaroh. Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang. Jl Dr. Soetomo 16 Semarang. Email: muyasht@gmail.com

Sindrom Bartter (SB) merupakan penyakit yang jarang. Angka kejadiannya bervariasi dengan rerata sekitar 1 dari 1.000.000 populasi.^{1,2} Di rumah sakit Cipto Mangunkusumo dilaporkan satu kasus SB dengan gangguan pendengaran.³ Gangguan pendengaran sensorineural pada kasus SB disebabkan oleh hilangnya sel rambut luar di koklea dan penurunan arus transduksi mekanoelektrik sel rambut dalam karena penurunan potensial endokoklea.⁴ Gangguan pendengaran pada masa anak-anak mempunyai konsekuensi yang berat, berpengaruh pada kematangan psikologis dan mengganggu interaksi sosial. Tujuan laporan kasus ini untuk mengetahui dan memahami gangguan pendengaran yang disebabkan oleh gangguan elektrolit pada telinga dalam, dengan harapan dapat meningkatkan kewaspadaan terhadap efek lanjut Sindrom Bartter.

Kasus

Anak perempuan berusia 13 tahun rujukan konsultasi dari Bagian Anak dengan diagnosis Sindrom Bartter disertai kurang pendengaran. Kurang pendengaran dirasakan sejak enam bulan yang lalu, pada kedua telinga, kiri lebih berat dari kanan dan menetap. Tidak keluar cairan dari kedua sisi telinga, tidak berdenging, tidak sakit, tidak pusing, tetapi telinga terasa penuh. Anak mengalami kesulitan berkomunikasi dengan orang lain. Pasien belum pernah berobat ke dokter karena gangguan pendengarannya. Pernah dirawat di rumah sakit karena kelumpuhan anggota badan dan penurunan elektrolit (kalium). Pasien kontrol rutin untuk mendapatkan terapi hipokalemia.

Pemeriksaan fisik kesadaran komposmentis, status generalis baik. Tanda vital dalam batas normal, berat badan 51,5 kg, tinggi badan 151 cm. Status lokal telinga, hidung dan tenggorokan dalam batas normal. Hasil pemeriksaan *otoacoustic emission* (OAE) telinga kanan dan kiri: refer/refer, pemeriksaan audiogram didapatkan gambaran telinga kanan: *sensory neural hearing loss* (SNHL) berat (*pure tone audiometry*/PTA: 90dB), telinga kiri: SNHL sangat berat (PTA: 106,25dB), pemeriksaan audiometri tutur tidak merespon. Hasil timpanogram tipe As/As, refleksi akustik ipsilateral di kedua telinga tidak muncul.

Masalah klinis

Kasus di atas menimbulkan pertanyaan klinis seperti berikut, bagaimana gangguan pendengaran terjadi pada anak dengan Sindrom Bartter?

Strategi pencarian

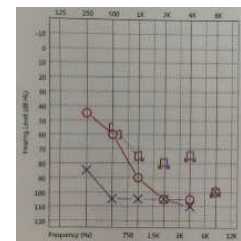
Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah di atas adalah dengan menelusuri Pustaka secara daring dengan menggunakan instrumen pencari Pubmed, Cochrane dan Google scholar (Tabel 2).

Kriteria seleksi

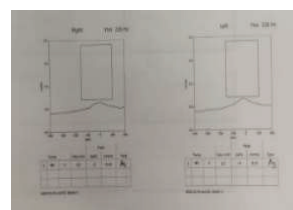
Kata kunci yang digunakan adalah "*hearing impairment*", "*bartter syndrome*", dan "*hypokalemia*" dengan menggunakan Batasan: bahasa pengantar adalah



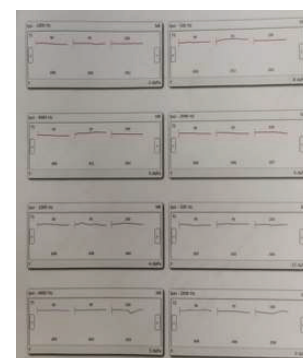
Gambar 1 : OAE



Gambar 2
Audiogram



Gambar 3
Timpanogram



Gambar 4

Tabel 1. Pertanyaan klinis sesuai metode PICO

Populasi (P)	Intervensi (I)	Pembanding (C)	Hasil (O)
Pasien dengan Sindrom Bartter	Hipokalemi	Tidak hipokalemi	Gangguan pendengaran

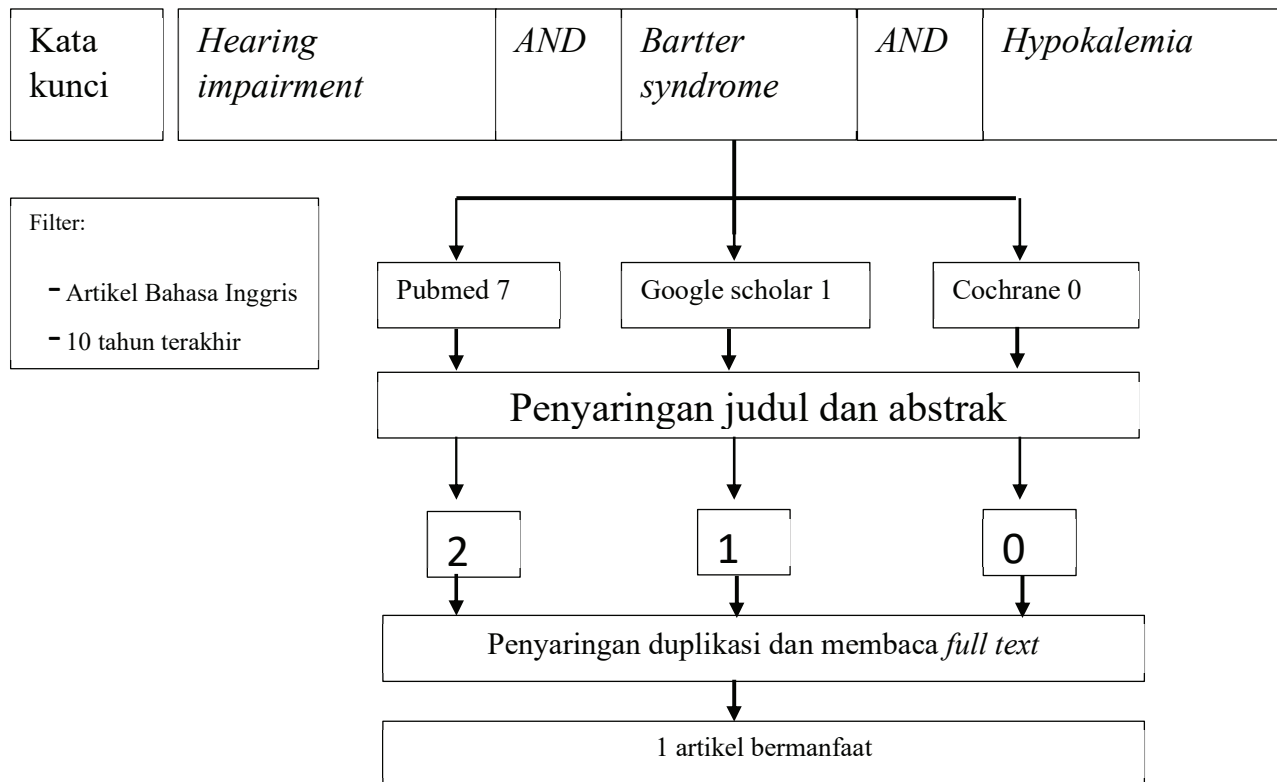
Bahasa Inggris, publikasi dalam rentang waktu 10 tahun terakhir. Berdasarkan metode penelusuran dengan kriteria di atas, didapatkan delapan artikel, setelah

ditelaah lebih lanjut terdapat satu artikel yang dianggap relevan dengan masalah. Artikel yang terpilih menjalani alur sebagai berikut (Gambar 5).

Strategi pencarian

Tabel 2. Strategi pencarian, sumber yang digunakan dan hasil pencarian

Portal pencarian	Kata kunci	Artikel didapat
Pubmed	((<i>Hearing impairment</i>) AND (<i>Bartter syndrome</i>) AND (<i>hypokalemia</i>))	7
Google scholar	((<i>Hearing impairment</i>) AND (<i>Bartter syndrome</i>) AND (<i>hypokalemia</i>))	1
Cochrane	((<i>Hearing impairment</i>) AND (<i>Bartter syndrome</i>) AND (<i>hypokalemia</i>))	0



Gambar 5. Alur penelusuran literatur pada bulan Oktober 2022

Hasil

Artikel yang ditulis oleh Elrharchi dkk,⁵ merupakan studi kasus kontrol pada 11 pasien dengan gangguan ginjal serta gangguan pendengaran. Seluruh sample dilakukan analisis DNA. Sebelum dilakukan Analisis genetik menyeluruh pasien dipastikan tidak pembawa mutasi GJB2, mutasi 242G>A di LRTOMT, mutasi mitokondria (12sRNA), dan mutasi TBC1D24.

Pertama dilakukan *whole exome sequencing* (WES), *read mapping*, dan *variant analysis*, lalu *sanger sequencing* dan terakhir dilakukan *variant classification*. Berdasarkan pendekatan penyaringan varian, WES mengungkapkan adanya dua mutasi *missense* baru, p.Arg8Gly (c.22C>G) dan p.Thr36Asn (c.107C>A) dalam gen BSND dalam dua keluarga Maroko yang tidak terkait.

Salah satu pasien didiagnosis dengan BSD tuli sensorineural bilateral pada usia 12 bulan, selama masa kanak-kanaknya ia mengalami kelemahan otot, polidipsia, enuresis nokturnal, hiperurisemia dengan alkalosis metabolik dan kadar renin yang tinggi. Saudara laki-laki pasien tersebut juga didiagnosis BSD setelah lahir. Kelompok pasien lain lahir prematur dengan polihidramnion sementara saudara perempuannya yang terkena melahirkan normal. Kelemahan kedua kaki, kelelahan, polidipsia, poliuria dan tuli sensorineural bilateral diidentifikasi pada semua anggota yang terkena.

Sindrom Bartter tipe IV adalah varian infantil dari SB yang bertanggung jawab atas tuli sensorineural; pasien yang menderita bentuk ini menunjukkan peningkatan ekskresi klorida urin, peningkatan aktivitas renin plasma, hipokalemia, hiperprostaglandinuria, dan hiperaldosteronisme serta tuli sensorineural. Mutasi gen BSND telah terbukti menyebabkan Sindrom Bartter tipe IV, yang ditandai dengan kelainan ginjal dan ketulian yang signifikan. Dalam penelitian ini, dua mutasi *missense* homozigot patogen baru (p.Arg8Gly dan p.Thr36Asn) ditemukan pada tingkat gen BSND dalam dua keluarga yang berbeda menyebabkan penyakit Bartter, distribusi mutasi ini pada protein barttin memengaruhi domain barttin dan terminal-N yang dapat dijelaskan oleh pentingnya fungsi protein ini. Kedua mutasi ini homozigot dalam gen BSND dan diturunkan secara vertikal. Tes audiogram yang dilakukan pada semua anggota yang terkena dari dua keluarga mengungkapkan tidak adanya respons yang ditimbulkan terhadap stimulasi hingga 90 dB (tuli berat).

Studi ini menunjukkan bahwa pada kelompok pasien dengan genetik BSND yang merupakan penyebab dari Sindrom Bartter mengalami gangguan pendengaran dan gangguan fungsi ginjal yang salah satu ditandai dengan adanya hipokalemi berulang. Mutasi genetik terjadi pada kelompok ini. Dari daftar penilaian

Tabel 3. Penilaian kritis kasus kontrol

Artikel	Elrharchi dkk ⁵
Desain penelitian	Studi kasus control
PICO	
P	11 Pasien dengan Sindrom Bartter di Moroko
I	Gangguan ginjal dan gangguan pendengaran
C	-
O	Mutasi di Genetik BSND
Pendahuluan	Studi ini menyebutkan dengan jelas tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui adanya mutasi genetik pada gen BNSD pada pasien dengan Sindrom Bartter di Moroko
Metode	Studi kasus kontrol Jumlah subjek pada penelitian ini 11 pasien Seluruh pasien dilakukan analisis genetik menyeluruh Penjelasan mengenai metode cukup jelas sehingga dapat menjadi panduan jika ada yang berminat untuk mengulang studi ini
Hasil	Data dasar cukup dijelaskan pada studi ini
Diskusi	Pada penelitian ini mengidentifikasi dua mutasi <i>missense</i> baru p.Arg8Gly dan p.Thr36Asn pada ekson satu gen BSND, mutasi tersebut dengan efek patogen dijelaskan untuk pertama kalinya pada pasien Maroko dan menyebabkan Sindrom Bartter tipe IV.

validitas (tercantum pada Tabel 3), artikel ini dapat dinilai cukup valid. Untuk segi kepentingan, artikel ini kurang dapat menjawab PICO yang diajukan. Artikel ini menemukan bahwa terdapat hubungan antara Sindrom Bartter dengan gangguan pendengaran dan gangguan fungsi ginjal. Mutasi pada level gen BSND yang mengkode protein “barttin”. Protein ini yang berperan pada kanal CLC-Ka dan CLC-Kb pada manusia yang ditemukan di sel ginjal dan telinga dalam.

Pembahasan

Sindrom Bartter merupakan kelainan tubulus ginjal ditandai dengan hiperaldosteronisme sekunder dengan alkalosis metabolik hipokalemia dan hipokloremik, tekanan darah rendah hingga normal. Rasio SB pada laki-laki sama dengan perempuan, dapat terjadi pada semua individu dari berbagai latar belakang ras atau etnik¹. Sindrom Bartter disebabkan oleh mutasi resesif pada gen SLC12A1 (tipe 1), gen KCNJ1 (tipe2), gen CLCNKB (tipe3), gen BSND (tipe4A), atau keduanya dari gen CLCNKA dan CLCNKB (tipe4B). Gen memberikan instruksi untuk membuat protein yang berperan penting dalam banyak fungsi tubuh. Sindrom Bartter diturunkan secara autosomal resesif.⁶

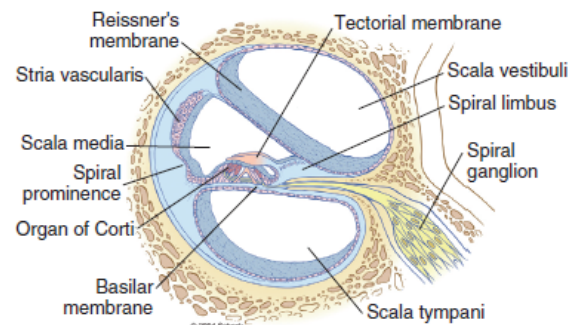
Mutasi pada gen pada Sindrom Bartter akan menyebabkan gangguan ekskresi garam di tubulus ginjal sehingga ginjal tidak dapat mereabsorpsi klorida di lengkung Henle atau tubulus distal.^{2,6} Elektrolit diperlukan untuk berbagai fungsi dalam tubuh termasuk aktivitas saraf, kontraksi otot, pembangkitan energi, dan sebagian besar fungsi lainnya. reaksi biokimia. utama dalam tubuh.^{7,8}

Mutasi gen BSND (tipe IVa) menyebabkan gangguan penyisipan Barttin di membran plasma saluran CLC-KB dan CLC-KA di lengkung Henle dan juga di telinga bagian dalam. Kondisi ini mengganggu transportasi elektrolit epitel. Sebaliknya, tipe IVb adalah kelainan digenik dengan mutasi pada gen CLCNKA dan CLCNKB dapat menyebabkan gangguan fungsi kedua saluran klorida dan akibatnya penghilangan garam dan gangguan pendengaran yang sangat berat. Saluran CLC-KB ditemukan di membran basolateral TALH, sedangkan sub-unit Barttin dari CLC-KA dan CLC-KB ditemukan di membran basolateral sel marginal stria vaskularis koklea.^{1,5} Pompa Na-K-2Cl telinga bagian dalam, yang disebut NKCC1, pada membran

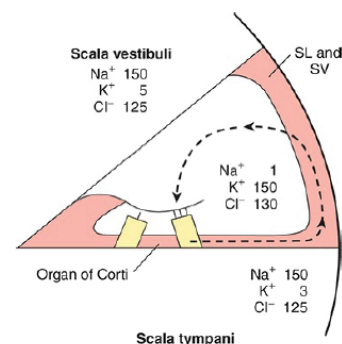
basolateral meningkatkan kadar natrium, kalium, dan klorida intraseluler. Ekskresi kalium melintasi membran apikal melawan gradien konsentrasi memberikan kekuatan pendorong untuk masuknya kalium secara depolarisasi melalui saluran ion sel-sel rambut sensorik yang diperlukan untuk pendengaran. Ion natrium diekskresikan melintasi membran basolateral oleh pompa Na-K-adenosine triphosphatase (ATPase), dan saluran CLC-K memungkinkan ion klorida untuk melarikan diri untuk mempertahankan elektroneutralitas.⁷⁻⁹ Gangguan pendengaran sensorineural yang berhubungan dengan Sindrom Bartter tipe IV, disebabkan oleh defek pada subunit Barttin dari saluran CLC-Ka dan CLC-Kb.^{4,5}

Koklea (*cochlea*) mempunyai tiga bilik, yaitu skala vestibuli, skala media (organ corti), dan skala timpani.¹⁰ Organ korti berfungsi mengubah gelombang suara jadi impuls saraf.^{8,9}

Endolimfe dibentuk di skala media oleh stria vaskularis dan memiliki konsentrasi K⁺ yang tinggi dan konsentrasi Na⁺ yang rendah (Gambar 7). Sel-sel di stria vaskularis memiliki konsentrasi tinggi Na⁺,



Gambar 6. Anatomi koklea¹⁰



Gambar 7. Komposisi ion pada telinga dalam^{8,9}

K⁺ATPase.^{8,9} Ion K⁽⁺⁾ berperan dalam endopotensial aksi. Gelombang suara yang masuk menimbulkan gerakan stereosilia yang menyebabkan terjadinya transport ion K⁽⁺⁾, Ca₂⁽⁺⁾ dan pelepasan neurotransmitter pada sinaps sel rambut ke saraf afferen. Dinding lateral koklea berperan dalam pengaturan pH telinga bagian dalam dan kerusakan tiba-tiba pada stria vaskularis dan/atau ligamen spiral dapat menyebabkan perubahan pH koklea. Transportasi ion koklea sangat sensitif terhadap variasi pH, potensi endokoklea dapat dikurangi dengan pengasaman pH dan ini dapat menyebabkan disfungsi mendadak pada telinga bagian dalam sehingga terjadi gangguan pendengaran. Ion endokoklea yang dapat terlibat dalam mekanisme patologi ini meliputi K⁺/Na⁺ Fe₂⁺ Ca₂⁺/Mg₂⁺ dan Cl⁻. Terdapat beberapa elektrolit yang mungkin juga berpengaruh namun belum terbukti, seperti Zn (seng), Cu₂⁺ (tembaga), dan Se (selenium). Gangguan elektrolit yang terjadi pada telinga bagian dalam menyebabkan gangguan pendengaran.^{7-9,11}

Sindrom Bartter tidak dapat disembuhkan, pengobatan utama ditujukan untuk koreksi dehidrasi dan gangguan elektrolit. Peningkatan asupan elektrolit tunggal dapat memiliki sedikit manfaat. Fokus terapi pasien Sindrom Bartter kronis termasuk penggantian elektrolit serta penghambatan peningkatan sekunder produksi prostaglandin yang dapat memperburuk kehilangan elektrolit urin.^{3,6} Tata laksana gangguan dengar akibat Sindrom Bartter dengan alat bantu dengar sesuai dengan jenis dan derajat kurang dengarnya dan koreksi kelainan dasarnya.

Tata laksana pada kasus ini adalah dengan memperbaiki kadar kalium dengan pemberian kalium per oral setiap dua minggu dan rehabilitasi dengan metode baca bibir. Pemakaian alat bantu dengar (ABD) tidak direkomendasikan karena hasil pemeriksaan audiometri tutur tidak berespon. Pemasangan implant koklea tidak dilakukan karena kendala biaya.

Kesimpulan

Gangguan pendengaran pada Sindrom Bartter terjadi akibat gangguan elektrolit pada stria vaskularis yang menyebabkan disfungsi telinga dalam. Diagnosis ditegakkan berdasarkan adanya kurang pendengaran sensorineural derajat sangat berat disertai gejala dan tanda Sindrom Bartter. Gangguan pendengaran pada sindrom Bartter tipe IV, disebabkan oleh defek pada

subunit Barttin dari saluran CIC-KA dan CIC-KB. Tata laksana pada kasus ini dilakukan terapi *lips reading* untuk gangguan dengarnya dan pemberian elektrolit substitusi melalui oral.

Saran

Deteksi dini gangguan pendengaran pada pasien dengan Sindrom Bartter dapat dilakukan sehingga intervensi dini dapat segera dijalankan untuk mencegah adanya gangguan komunikasi.

Daftar pustaka

1. Bockenbauer D. Bartter syndrome [Internet]. National Organization for Rare Disorders. 2019 [cited 2021 Jul 31]. Didapat dari: <https://rarediseases.org/rare-diseases/bartters-syndrome/>
2. Konrad M, Nijenhuis T, Ariceta G, Bertholet-Thomas A, Calo LA, Capasso G, dkk. Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney Int* 2021;99:324-35.
3. Zizlavsky S, Soewento R, Airlangga TJ. Sensorineural hearing loss in Bartter syndrome. *ORLI* 2021;51:70-5.
4. Gajendragadkar A, Bhamkar RP. Antenatal Bartter's syndrome with sensorineural deafness. *Indian J Nephrol* 2009;19:23-6.
5. Elrharchi S, Riahi Z, Salime S, Nahili H, Rouba H, Kabine M, dkk. Two novel homozygous missense mutations identified in the BSND gene in Moroccan patients with Bartter's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;113:46-50.
6. Cunha T da S, Heilberg IP. Bartter syndrome: Causes, diagnosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018;11:291-301.
7. Hall JE, penyunting. The sense of hearing. Dalam: Guyton and Hall textbook of medical physiology. Edisi ke-13. Elsevier; 2016. h.674-8.
8. Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JX-J, penyunting. Hearing & equilibrium. Dalam: Ganong's review of medical physiology. Edisi ke-26. New York: McGraw-Hill Education; 2019. h.211-23
9. Kim SH, Marcus DC. Regulation of sodium transport in the inner ear. *Hear Res* 2019;19:280(1-2).
10. Felfela GMW. Ear anatomy. *J Otol* 2017;4:1-18.
11. Ciorba A, Corazzi V, Bianchini C, Aimoni C, Skarzynski H, Skarzynski PH, dkk. Sudden sensorineural hearing loss: Is There a connection with inner ear Electrolytic disorders? A literature review. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016;29:595-602.