

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Gangguan Pendengaran

2.1.1. Definisi

Gangguan pendengaran atau tuli adalah ketidakmampuan parsial atau total untuk menerima suara pada salah satu atau kedua telinga (Flint dkk., 2014).

2.1.2. Epidemiologi

Menurut WHO, gangguan pendengaran mempengaruhi 360 juta jiwa pada tahun 2013 atau setara 5,3% populasi dunia. Gangguan pendengaran disini definisikan sebagai penurunan menetap rerata ambang dengar pada frekuensi 500, 1000, 2000, 4000 Hz lebih dari 40 dB pada telinga orang dewasa yang lebih sehat dan tanpa alat bantu dengar (Olusanya dkk., 2014).

Prevalensi gangguan pendengaran sensorineural cenderung meningkat karena:

- Peningkatan usia harapan hidup sehingga terjadi peningkatan kejadian presbiakusis. Lebih lanjut disebutkan bahwa 1/3 penduduk >65 tahun mengalami gangguan pendengaran (WHO, 2013).
- Kemajuan perangkat untuk mendeteksi gangguan pendengaran (Olusanya dkk., 2014).
- Penggunaan obat-obatan ototoksik yang meluas (Olusanya dkk., 2014).

2.1.3. Patofisiologi

Proses mendengar dibagi menjadi konduksi mekanik, transduksi dan konduksi listrik. Bunyi diproduksi oleh obyek yang bergetar melalui gelombang kompresi dan rarefaksi. Pada ketinggian air laut dan udara bersuhu 20° Celcius, gelombang bunyi melaju dengan kecepatan 344 meter per detik. Pada benda padat dan cairan, gelombang tersebut melaju lebih cepat dan mengalami refleksi pada perubahan medium (Dhingra, 2013).

Gelombang suara tersebut akan diterima oleh pinna dan diteruskan melalui kanal auditori luar sampai ke gendang telinga. Getaran pada gendang telinga akan dihantarkan oleh tulang-tulang pendengaran sehingga terjadi perubahan tekanan cairan pada labirin. Hal ini akan merangsang sel rambut pada organ Corti, yang berfungsi sebagai transduser untuk merubah energi

mekanik menjadi impuls listrik. Impuls tersebut akan berjalan melalui saraf pendengaran untuk dipersepsi di otak (Dhingra, 2013).

Berdasarkan proses tersebut, fungsi pendengaran normal bergantung pada (Flint dkk., 2014):

- integritas mekanik telinga tengah dengan duktus koklea,
- integritas mikromekanik dan seluler organ Corti,
- homeostasis biokimiawi dan bioelektrik telinga dalam,
- fungsi adekuat sistem saraf pusat dan jaras-jarasnya.

2.1.4. Etiologi

Etiologi gangguan pendengaran atau tuli dapat kongenital atau didapat. Penyebab tuli sensorineural didapat antara lain dihubungkan dengan infeksi, obat-obatan ototoksik, trauma, fungsi ginjal, kelainan neurologis, kelainan darah dan vaskuler, kelainan imun, sindroma paraneoplastik, kelainan tulang, neoplasma, kelainan endokrin dan metabolit serta lain-lain: presbikusis, Meniere disease (Dhingra, 2013).

2.1.5. Diagnosis

Pada anamnesis sebaiknya dikaji (Flint dkk., 2014):

- Derajat gangguan pendengaran menurut perspektif pasien, meliputi unilateral/bilateral. Perjalanan penyakit (mendadak, memberat cepat/perlahan, fluktuasi, stabil),
- Ada tidaknya gejala penyerta seperti: tinitus, vertigo, otalgi, otore, sakit kepala,
- Perhatian khusus pada kelainan kardiovaskuler, rematologik, endokrin, neurologik, gangguan ginjal serta paparan obat ototoksik.
- Selain itu juga perlu ditanyakan riwayat operasi, riwayat trauma, paparan bising, serta riwayat keluarga.

Pemeriksaan fisik pada tuli sensorineural biasanya tidak bermakna. Pemeriksaan otoskopik perlu dilakukan untuk menyingkirkan otitis media, neoplasma. Tes bisik dan tes garputala dapat membedakan dengan tuli konduksi. Stetoskop untuk mendengarkan tinitus pulsatil. Selain itu juga diperlukan pemeriksaan untuk mengevaluasi saraf kranialis lain.

Pemeriksaan penunjang pada tuli sensorineural dapat mencakup (Flint dkk., 2014):

- Audiometri, paling sedikit meliputi AC, BC, Timpanometri dan tutur.

- Audiometri tutur terutama bermanfaat untuk menilai letak lesi koklea atau retrokoklea dan potensi perbaikan dengan alat bantu dengar.
- Pada kelainan asimetris dengan kecurigaan lesi retrokoklear, harus disingkirkan kemungkinan vestibular schwannoma. Pemeriksaan yang paling sensitif adalah MRI dengan gadolinium kontras
- *Auditory Brainstem Response* (ABR) bermanfaat untuk mencari lesi retrokoklear dan ambang dengar pada pasien anak.
- OAE menilai *cochlear amplifier* yang dihasilkan oleh sel rambut luar koklea. Biasanya tidak muncul pada ambang dengar >30 dB.
- Tes kesetimbangan
- Pemeriksaan laboratorium rutin dinilai tidak perlu dan tidak efektif dari segi biaya.
- Pemeriksaan CT berguna pada kecurigaan fistula labirin dan kelainan tulang temporal.

2.1.6. Klasifikasi

Untuk menilai secara kuantitatif apakah pendengaran normal atau tuli, perlu dilakukan pemeriksaan audiometri nada murni. Hasil pemeriksaan audiometri nada murni disebut audiogram. Audiogram mencatat ambang dengar, yaitu intensitas nada murni terendah yang dapat didengar oleh telinga telinga seseorang pada frekuensi tertentu. Ambang dengar dapat dihitung berdasarkan hantaran udara atau hantaran tulang, namun penentuan derajat ketulian hanya menghitung hantaran udara saja. Derajat tuli dihitung sesuai dengan indeks Fletcher ditambah frekuensi 4000 Hz menjadi nilai rata-rata ambang dengar pada frekuensi 500, 1000, 2000 dan 4000 Hz. Derajat tuli digolongkan sesuai dengan *International Standard Organization (ISO)* sebagai berikut (Soetirto, 2007), seperti pada tabel 2.1 berikut :

Tabel 2.1 Penggolongan derajat tuli

Ambang Dengar	Derajat Tuli
0-25 dB	Normal
>25-40 dB	tuli ringan
>40-55 dB	tuli sedang
>55-70 dB	tuli sedang berat
>70-90 dB	tuli berat

>90 dB	tuli sangat berat
--------	-------------------

Letak lesi pada tuli sensorineural dapat dibedakan pada koklea atau retrokoklea melalui pemeriksaan *Short Increment Sensitivity Index* (SISI) dan tes *Threshold Tone Decay*. Pada tes SISI, penderita diberi nada dengan intensitas 20 dB di atas ambang dengarnya dan dipertahankan selama 1 menit. Setiap 5 detik, nada tersebut secara otomatis naik 1 dB dan terdapat bunyi "blip". Penderita diminta menandai berapa bunyi "blip" yang dapat didengar. Penderita tuli sensorineural dengan lesi di koklea dapat mengenali 70-100% dari bunyi blip yang diberikan sedangkan penderita tuli sensorineural dengan lesi retrokoklea hanya dapat mengenali 0-20% bunyi tersebut. Pemeriksaan *Threshold Tone Decay* bertujuan mencari *decay* yaitu penambahan intensitas yang diperlukan penderita agar dapat mendengar nada murni 4000 Hz selama 60 detik. Lesi retrokoklea ditandai dengan *decay* lebih dari 25 dB (Dhingra, 2013).

2.1.7. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan tuli sensorineural dan gangguan pendengaran secara umum yang terpenting adalah deteksi dini (Chadha, 2015). Apabila penyebab dapat diketahui, penatalaksanaan spesifik untuk penyebab dapat memperlambat progresifitas penyakit misalnya pemberian penisilin pada sifilis atau operasi pada fistula perilymfe (Flint dkk., 2014, Dhingra, 2013). Upaya rehabilitasi dapat berupa alat bantu dengar atau metode lain (Dhingra, 2013).

2.2. Penyakit Ginjal Kronik

2.2.1. Definisi

National Kidney Foundation mendefinisikan Penyakit Ginjal Kronik (PGK) sebagai kerusakan ginjal atau penurunan fungsi ginjal selama 3 bulan atau lebih. Kerusakan ginjal dilihat dari petanda laboratorium yaitu proteinuria persisten sedangkan laju filtrasi glomerulus (LFG) dinilai berdasarkan perhitungan yang mencakup variabel kreatinin serum, usia, jenis kelamin dan ras. Rumus yang sering digunakan adalah persamaan *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (Kasper dkk., 2015).

Tahapan PGK berdasarkan LFG dapat dilihat pada table 2.2 berikut (Levey dkk., 2005):

Tabel 2.2. Tahapan Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan Laju Filtrasi Glomerulus. Disusun dari Levey.

Tahap	LFG (dalam mL/menit per 1,73 m ²)	Keterangan
1	>90	Disertai albuminuria persisten
2	60-89	
3	30-59	
4	15-29	
5	<15	

Saat ini PGK juga dinilai berdasarkan derajat albuminuria untuk memperkirakan progresivitas penyakitnya (Kasper dkk., 2015).

2.2.2. Epidemiologi

Pada populasi dewasa di Amerika Serikat, 6% diperkirakan menderita PGK tahap 1 dan 2 kemudian 4,5% menderita tahap 3 dan 4 (Kasper dkk., 2015). Sedangkan penderita PGK tahap 5 di Korea Selatan dilaporkan sebanyak 80.764 orang pada tahun 2014 (Jin dkk., 2015).

2.2.3. Patofisiologi

Patofisiologi PGK meliputi 2 mekanisme jejas yaitu (Kasper dkk., 2015):

- Jejas awalan misalnya kelainan genetik, timbunan kompleks imun, toksis dan inflamasi
- Progresifitas penyakit meliputi hiperfiltrasi dan hipertofi dari nefron yang tersisa dengan konsekuensi berkurangnya massa ginjal (apapun etiologinya). Respon ini dimediasi oleh hormon vasoaktif dan faktor pertumbuhan. Proses ini lambat laun akan bersifat maladaptif.

Rerata penurunan LFG adalah 1 mL/menit/1,73m² per tahun. Pada usia 70 tahun LFG diperkirakan menurun menjadi 70 mL/menit/1,73 m² dari puncaknya yaitu 120 mL/menit/1,73 m² (Levey dkk., 2005).

Faktor resiko PGK meliputi berat badan lahir rendah, obesitas masa kanak, hipertensi, diabetes mellitus, penyakit autoimun, usia lanjut, keturunan

Afrika, riwayat keluarga, pernah mengalami cedera ginjal akut, adanya proteinuria serta struktur saluran kencing abnormal (Kasper dkk., 2015).

2.2.4. Gejala dan tanda

PGK tahap 1 dan 2 tidak memunculkan gejala pada penderitanya. Pada tahap 3 dan 4 mulai muncul tanda-tanda pada pemeriksaan klinis dan laboratorium. Pada tahap 5, akumulasi toksin dapat menyebabkan gangguan aktivitas sehari-hari, gizi, keseimbangan air dan elektrolit sampai sindrom uremik (Kesper dkk., 2015).

Pada PGK terjadi uremia yang menyebabkan gangguan pada hampir semua sistem organ di tubuh manusia. Gangguan tersebut dapat muncul sebagai (Levey, 2005):

- Gangguan cairan, elektrolit dan asam-basa.
- Gangguan metabolisme kalsium dan fosfat. Kelainan ini dapat terjadi pada tulang dan vaskuler *bed*. Kelainan tulang sendiri dapat dibagi menjadi *turnover* tinggi dan *turnover* rendah-normal. *Turnover* tinggi dihubungkan dengan peningkatan kadar hormon paratiroid yang pada PGK dapat dijelaskan sebagai berikut: penurunan LFG akan menyebabkan retensi fosfat akibat ekskresi yang berkurang. Retensi fosfat tersebut akan menstimulasi sintesis FGF23, hormon paratiroid. Peningkatan FGF23 akan menekan produksi vitamin D sehingga kadar kalsium darah berkurang. Proses ini dimulai pada LFG di bawah 60 mL/menit. Hormon paratiroid ini akan menstimulasi *turnover* tulang dengan tanda histologi osteoid abnormal, fibrosis dan pembentukan kista. Terdapat laporan kasus yang mengidentifikasi penyempitan kanalis auditoris interna sebagai penyebab tuli sensorineural pada beberapa pasien.
- Kelainan kardiovaskuler.
- Kelainan hematologis.
- Kelainan neuromuskuler. Neuropati perifer mulai tampak pada tahap 4. Saraf sensoris lebih dulu terkena daripada motoris.
- Kelainan saluran cerna dan gizi.
- Kelainan endokrin.
- Kelainan kulit.

2.2.5. Diagnosis

Anamnesis sebaiknya mencari riwayat penyakit yang dapat menyebabkan PGK seperti hipertensi, diabetes melitus, kemudian mencatat riwayat penggunaan obat-obatan seperti NSAID, antibiotik. Riwayat keluarga yang meliputi kelainan pendengaran juga dapat mengevaluasi penyakit ginjal yang bersifat kongenital seperti Sindrom Alport. Apabila penderita mengeluhkan penurunan nafsu makan, kram, pruritus dan *restless leg* mungkin penderita sudah sampai pada tahap uremia (Levey dkk., 2005).

Pemeriksaan fisik ditujukan secara khusus untuk mengevaluasi tekanan darah dan kerusakan organ terkait. Pemeriksaan penunjang meliputi pemeriksaan laboratorium, pencitraan dan biopsi. Pemeriksaan laboratorium dapat melihat parameter yang umum yang terkait dan mencari petanda autoimun serta infeksi seperti hepatitis B, C dan HIV. Tahapan PGK ditentukan berdasarkan persamaan MDRD sebagai berikut (Levey dkk., 2005):

$$\text{Estimasi LFG} = 1,86 \times (\text{Kreatinin Serum})^{-1,154} \times (\text{Usia})^{-0,203}$$

dikalikan [x 0,742 bila wanita] x [1,21 x bila keturunan Afrika]

Pencitraan terpenting adalah ultrasonografi. USG ginjal dapat membedakan penyakit kronis dengan akut/subakut apabila didapatkan ukuran ginjal kecil yang bilateral. Selain itu dapat diidentifikasi adanya kista. Pencitraan lain dapat berupa Doppler, CT dan MRI. Perlu diperhatikan penggunaan kontras pada penderita PGK. Biopsi ginjal tidak rutin dilakukan (Levey dkk., 2005).

2.2.6. Penatalaksanaan

Langkah awal terpenting adalah membedakan antara PGK dan cedera ginjal akut/ subakut. Pada PGK dapat saja terjadi imposisi dari proses akut. Penatalaksanaan PGK meliputi penatalaksanaan terhadap penyakit penyebab misalnya diabetes dan penyakit ginjal polistik dan penatalaksanaan PGK secara khusus.

Prinsip penatalaksanaan PGK adalah (Kasper dkk., 2015):

1. Memperlambat progresifitas PGK. Hal ini terutama melalui pengaturan tekanan darah dengan target 130/80 mmHg agar tekanan glomerulus berkurang. Efek obat antihipertensi pada tekanan glomerulus dapat dilihat dari berkurangnya proteinuria.

2. Mengatasi komplikasi. Gejala uremia dapat dikurangi dengan retriaksi protein. Pada penderita PGK dosis loading obat tidak perlu dikurangi namun dosis maintenance harus disesuaikan.
3. Mempersiapkan untuk terapi pengganti ginjal. Terapi ini meliputi dialisis dan transplan ginjal. Konsep yang digunakan untuk memulai terapi pengganti ginjal adalah sebelum gejala dan tanda uremia muncul. Hal tersebut dihubungkan dengan peningkatan harapan hidup. Edukasi pada penderita sudah harus diberikan selambat-lambatnya tahap 4.

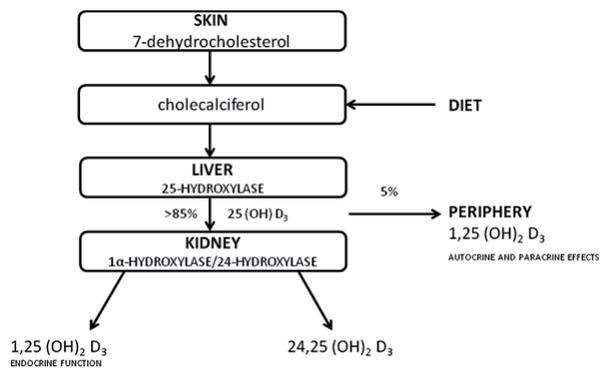
Pada penderita PGK dengan LFG <60 ml/menit/1.73m², dianjurkan dirujuk ke dokter nefrologi. Pada tahun 2014, penderita PGK tahap 5 di Korea Selatan dilaporkan sebanyak 80.764 orang. Terapi pengganti ginjal yang dijalani adalah hemodialisis (71%), transplan ginjal (20%) dan sisanya dialisis peritoneal. Harapan hidup bagi penderita PGK yang menjalani dialisis dalam 5 tahun adalah sekitar 70% (Jin dkk., 2015).

2.3. Vitamin D

Vitamin D ditemukan pada awal abad ke-19 sebagai kandungan dari cod liver oil yang terbukti dapat menangani penyakit rickets. Bentuk hormon dari vitamin D adalah 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D). Hormon ini disintesis terutama di ginjal dan berperan penting pada metabolisme tulang pada tubuh manusia. Reseptor vitamin D dapat ditemukan pada berbagai jaringan pada tubuh manusia dan rendahnya kadar metabolit vitamin D dihubungkan dengan berbagai macam penyakit (Bosworth dkk., 2013).

Metabolisme vitamin D terdiri dari proses produksi dan katabolisme. Kedua proses ini diatur secara enzimatik. Produksi vitamin D dimulai pada kulit, dari 7-*dehydrocholesterol* diubah oleh radiasi sinar ultraviolet B menjadi pre-vitamin D₃. Pre-vitamin D₃ akan dirubah oleh panas menjadi vitamin D₃ (*cholecalciferol*) yang akan memasuki sirkulasi dan berikatan dengan Protein Pengikat vitamin D (*Vitamin D Binding Protein*) menuju ke hati. Kompleks vitamin D₃-DBP akan diambil oleh sel hepatosit dan diberi gugus hydroxil pada ikatan 25 oleh enzim CYP2R1 menjadi 25-hydroxyvitamin D atau 25(OH)D₃. Zat tersebut merupakan bentuk vitamin D yang paling banyak di peredaran darah dan 90%-nya berikatan dengan DBP. Pada ginjal, 25(OH)D₃-DBP difiltrasi oleh glomerulus ke tubulus proximalis dan diambil melalui reseptor permukaan sel megalin dan cubilin. Disini, enzim CYP27B1 akan menambahkan gugus hidroksil pada posisi 1- α

sehingga zat tersebut akan menjadi 1,25 dihydroxyvitamin D₃ (1,25[OH]₂)D₃. Senyawa akhir ini akan berikatan dengan reseptor vitamin D pada manusia untuk meregulasi banyak gen (Bosworth dkk., 2013). Vitamin D juga dapat didapat melalui makanan sebagai vitamin D₂ (ergocalciferol) atau vitamin D₃ (cholecalciferol). Kedua metabolit tersebut juga akan mengalami penambahan gugus hidroksil di hati. Seperti dalam gambar 2.1 berikut:



Gambar 2.1. Metabolisme Vitamin D (Pavlovic dkk., 2015).

Proses katabolisme vitamin D banyak diperankan oleh enzim CYP24A1, yang akan mereduksi vitamin D sehingga dapat diekresi di urin dan feses. Kinerja enzim tersebut tergantung kepada NADPH, adrenonexin dan adrenorexin-reducatase. Enzim ini banyak terdapat pada jaringan yang mengekspresikan reseptor vitamin D, misalnya pada ginjal terdapat pada tubulus proksimal, distal, sel epitel glomerulus dan sel mesangial glomerulus. Enzim CYP24A1 berperan penting dalam mencegah intoksikasi vitamin D. Mutasi pada gen yang mengatur enzim ini dapat menyebabkan hiperkalsemia (Pavlovic dkk., 2015).

Metabolisme vitamin D inaktif pada kulit, saluran cerna dan hati tidak diregulasi secara khusus. Hal ini diduga karena aktivitas biologisnya rendah. Sebaliknya, 1,25(OH)₂D₃ diatur secara kompleks oleh ginjal untuk mempertahankan homeostasis kalsium dan fosfor. Hormon yang berperan dalam regulasi tersebut adalah hormon paratiroid, *fibroblast growth factor-23* (FGF23) dan 1,25(OH)₂D₃ itu sendiri (Bosworth and de Boer, 2013).

2.4. Densitas Kapsul Otik

Densitas kapsul otik adalah hasil pengukuran densitas area pada tulang temporal pars petrosus sisi kanan kiri berdasarkan hasil pemeriksaan CT Scan Mastoid dan dinyatakan dalam HU (Honsfeld Unit) (Thodi, 2006). ROI (*Regio of*

Interest) area yang di ukur pada densitas kapsul otik berdasarkan hasil CT Scan yang ditentukan oleh Radiologis (Kawase, 2006). Dalam penelitian Kawase 2006 terdapat 8 ROI yang di sajikan dalam tabel berikut:

Tabel 2.3 Pembagian Densitas Kapsul Otik Berdasarkan Hasil CT Scan.

ROI 1	Anterior Foramen Ovale
ROI 2	Anterior Kanal Auditori Internal
ROI 3	Lateral Septum Interscalar
ROI 4	Anterolateral Apex Koklea
ROI 5	Anterior Apex Koklea
ROI 6	Anteromedial Septum Interscalar
ROI 7	Anteromedial Basal Koklea
ROI 8	Posterior Foramen Ovale

2.5. Hubungan Antara Tuli Dengan Penyakit Ginjal Kronik

Insiden tuli pada penderita penurunan fungsi ginjal lebih tinggi daripada populasi umum (Cuna dkk., 2015). Vilayur melakukan penelitian berupa audiometri dan tes fungsi ginjal pada 2.564 peserta pada tahun 1997-2004 dengan hasil bahwa LFG $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ adalah faktor resiko independen terhadap terjadinya gangguan pendengaran yang didefinisikan sebagai ambang dengar $> 25\text{dB}$ pada frekuensi 500,1000,2000 dan 4000 Hz. Secara statistik, setelah disesuaikan berdasarkan data usia, jenis kelamin, paparan bising, pendidikan tinggi, riwayat merokok, stroke dan diabetes, LFG $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ tetap merupakan faktor resiko gangguan dengar dibanding LFG $>60\text{mL}/\text{menit}/1.73\text{m}^2$ (Vilayur dkk., 2010). Hasil serupa dilaporkan oleh penelitian Seo pada 5226 orang sampel yang menegaskan LFG $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ sebagai faktor resiko independen terjadinya gangguan pendengaran dengan ambang dengar lebih dari 40 dB, bahkan setelah disesuaikan secara statistik untuk usia, jenis kelamin, riwayat merokok, riwayat konsumsi alkohol, indeks masa tubuh, diabetes, tekanan darah tinggi, dislipdemia dan mikroalbumunuria dengan *odd ratio* sebesar 1,41 dan 1,25 (Seo dkk., 2015).

Penyebab pasti dan patogenesis gangguan pendengaran pada penderita penurunan fungsi ginjal belum diketahui. Faktor resiko yang dimiliki baik oleh PGK maupun gangguan pendengaran adalah usia, diabetes, hipertensi dan obat-

obatan ototoksik/nefrotoksik (Vilayur dkk., 2010). Pada penelitian Ikeda tahun 2000 membagi etiologi tuli pada penyakit ginjal sebagai endogen dan eksogen. Endogen adalah kelainan sekunder yang terjadi pada gagal ginjal yaitu gangguan keseimbangan elektrolit, anemia, toxin uremik, abnormalitas endokrin dan kekacauan metabolik. Eksogen adalah obat-obatan ototoksik, paparan bising, hemodialisis, penuaan dan lain-lain.

Beberapa penelitian yang mencari etiologi tuli sensorineural pada penyakit ginjal adalah:

- Brookes seperti dikutip oleh Thodi tahun 2006 menduga bahwa defisiensi vitamin D berperan dalam terjadinya tuli sensorineural pada gagal ginjal.
- Adler, seperti dikutip oleh Thodi tahun 2006 melaporkan berkurangnya ATPase yang diaktivasi oleh ion Na dan K pada marmut yang mengalami uremia
- Albertazzi, seperti dikutip oleh Thodi tahun 2006 mendokumentasi adanya neuropati uremia yaitu perubahan pada sistem saraf pusat dan perifer pada penyakit ginjal kronis berupa penurunan kecepatan konduksi saraf terutama saraf sensoris
- Harapan hidup yang meningkat juga meningkatkan penderita PGK terpapar faktor resiko tuli sensorineural lain yaitu usia, namun hal ini terbantahkan oleh penelitian Antonelli, seperti dikutip oleh Thodi tahun 2006 yang menemukan pasien anak-anak penderita PGK juga menunjukkan tuli sensorineural.

Berbagai literatur mengindikasikan bahwa bagian sistem pendengaran yang paling dipengaruhi penyakit ginjal kronis adalah lesi pada koklea (Cuna dkk., 2015). Beberapa penelitian pada hewan coba yang mendapat perlakuan sehingga mengalami cedera ginjal akut, tampak bukti-bukti yang menunjukkan letak lesi tuli sensorineural pada hewan tersebut adalah pada koklea (Thodi dkk., 2006). Pada penderita anak-anak, gangguan pendengaran pada PGK lebih dulu muncul pada OAE daripada audiogram yang memunculkan dugaan bahwa kerusakan sel rambut luar mendahului kerusakan syaraf (Vilayur dkk., 2010). Govender membandingkan audiometri nada murni dengan DPOAE pada 50 penderita PGK dan mendapati bahwa pada tahap 1 dan 2 tidak ada gangguan pendengaran sedangkan pada pada tahap 3,4,5 terdapat hasil OAE abnormal

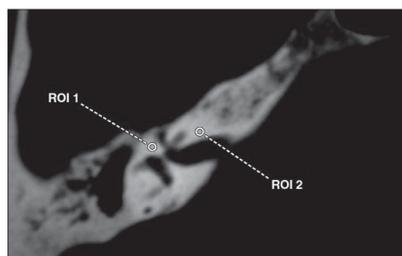
pada nada tinggi meskipun audiometri tidak ada kelainan. Hal ini disimpulkan sebagai bukti adanya disfungsi koklea meskipun penderita belum mengeluhkan gangguan pendengaran (Govender dkk., 2013).

Hubungan antara penyakit ginjal dengan gangguan pendengaran sering disebut sebagai aksis oto-renal (Cuna dkk., 2015). Koklea dan glomerulus mempunyai banyak kemiripan. Beberapa penyakit genetik yang menyebabkan disfungsi ginjal seperti sindrom Alport, sindrom Fabry, penyakit brakio-oto-renal telah diketahui turut menyebabkan gangguan pendengaran sejak tahun 1920-an. Hal ini disebabkan proses embriogenesis telinga dalam dan ginjal diatur oleh kelompok gen yang sama (Cuna dkk., 2015). Organ pendengaran dan ginjal sama-sama berkembang pada minggu 5-8 usia kehamilan. Secara mikroskopis terdapat kemiripan struktur antara stria vaskularis dan glomerulus. Kedua komponen tersebut juga mempunyai fungsi yang sama yaitu transpor aktif cairan dan elektrolit (Govender dkk., 2013). Diduga terdapat mekanisme fisiologi perpindahan cairan yang serupa antara striae vaskularis pada koklea dengan glomerulus pada ginjal (Vilayur dkk., 2010). Koklea dan ginjal mempunyai mekanisme fisiologis yang serupa yaitu transpor aktif cairan dan elektrolit. Selain itu mungkin juga mempunyai kepekaan antigen yang sama. Koklea dan ginjal juga dipengaruhi obat dan faktor genetik yang mirip (Thodi dkk., 2006). Namun pada penelitian didapatkan bahwa furosemid tidak mempengaruhi hubungan antara PGK dengan gangguan pendengaran (Vilayur dkk., 2010). Beberapa penelitian telah menyingkirkan korelasi antara hasil darah tepi dengan tuli sensorineural pada penderita PGK. Parameter yang telah diteliti adalah kadar serum elektrolit, hematokrit, BUN, kreatinin serum, gula darah, kolesterol darah, hormon paratiroid, vitamin B12, asam folat, dan $\beta 2$ - *macroglobulin* (Thodi dkk., 2006).

Cuna menduga penyebab utama gangguan pendengaran pada PGK adalah inflamasi, yang muncul pertama kali sebagai defek cross-talk antara pericyte dan podocyte. Disfungsi mikrosirkulasi kerap muncul pada kondisi inflamasi. Gangguan mikrosirkulasi pada telinga dalam dapat menyebabkan ketidakseimbangan elektrolit dan terganggunya potensial listrik endokoklear dan transduksi saraf. Kadar molekul ICAM1 dan VCAM1 pada penderita tuli sensorineural mendadak lebih tinggi daripada populasi sehat. Hal ini mendukung peran disfungsi endotel pada penyakit tuli sensorineural (Cuna dkk., 2015).

Nikoulopoulos, seperti dikutip oleh Cuna melaporkan bahwa gangguan pendengaran pada penderita PGK dipengaruhi oleh jenis penatalaksanaan tetapi tidak oleh jenis PGK, tekanan darah maupun obat-obatan (Cuna dkk., 2015). Hal ini berbeda dengan penelitian Mancini, seperti dikutip oleh Thodi melaporkan insiden tuli sensorineural yang hampir sama banyaknya pada penderita PGK usia anak-anak yang mendapatkan terapi pengganti ginjal yang berbeda yaitu konservatif, hemodialisis dan transplan. Hal ini menguatkan bahwa yang menyebabkan PGK adalah penyakit itu sendiri, bukan penatalaksananya (Thodi dkk., 2006). Jamaldeen justru melaporkan jumlah hemodialisis berkorelasi negatif dengan insiden gangguan dengar (Jamaldeen dkk., 2015). Thodi menyimpulkan bahwa hemodialisis tidak merubah status pendengaran pada pasien PGK (Thodi dkk., 2006).

Erkoc menduga terjadi remodeling tulang pada kapsul otik sebagai penyebab tuli sensorineural pada PGK. Penelitian Erkoc melaporkan densitas kapsul otik penderita tuli dan PGK lebih rendah daripada populasi kontrol, terutama pada daerah di anterior foramen ovale dan anterior kanal auditori internal. *Remodeling* terjadi akibat respon terhadap hiperparatiroid sekunder berupa berkurangnya densitas mineral tulang dan resorpsi tulang (Erkoç dkk., 2013) . Area kapsul otik yang dinilai densitasnya adalah seperti gambar 2.3 berikut.



Gambar 2.3. Gambaran CT Scan tulang temporal . Densitas kapsul otik dinilai berdasarkan densitas pada titik ROI. Dikutip dari Erkoc (ROI = *Region of Interest*) (Erkoç dkk., 2013).

2.6. Hubungan Tuli Dengan Vitamin D

Tuli pernah dikaitkan dengan gangguan nutrisi. Pada masa perang dunia II, terdapat tuli sensorineural bilateral pada tahanan Jepang yang dibatasi asupan makanannya. Penelitian pada hewan coba dengan restriksi vitamin B tidak berhasil menyebabkan tuli. Mellanby, seperti dikutip oleh Brookes, justru berhasil membuat berbagai binatang coba mengalami tuli sensorineural melalui diet defisien vitamin A. Temuan yang berhasil dicatat adalah degenerasi myelin

pada saraf VII dan hiperplasia dasar tengkorak. Brookes sendiri berpendapat bahwa kondisi tersebut bisa saja terkait dengan vitamin D, yang juga merupakan vitamin larut dalam lemak dan berperan dalam metabolisme tulang (Brookes, 1983).

Brookes melaporkan 10 kasus dengan tuli sensorineural bilateral progresif pada tahun 1984. Pada semua kasus tersebut, kadar 25(OH)D dalam plasma rendah. Temuan lain adalah penurunan ambang dengar paling banyak pada frekuensi 1000-2000 Hz, terdapat gambaran radiologis demineralisasi koklea pada 2 kasus serta gangguan fungsi ginjal pada 1 kasus. Suplementasi vitamin D berhasil memperbaiki ambang dengar sebanyak 12 dan 20 dB pada 2 kasus dari 5 kasus yang diterapi (Brookes, 1985). Pada tahun 1989, Ikeda meneliti 28 pasien dengan Tuli sensorineural bilateral. Kadar 25(OH)D pada semua pasien normal sedangkan 23 pasien mempunyai kadar 1,25(OH)D₃ yang rendah (Ikeda dkk., 1989).

Zou meneliti hubungan vitamin D terhadap gangguan pendengaran. Pada tikus yang dihilangkan gen reseptor vitamin D didapatkan (Zou dkk., 2008):

- Terjadi depresi aktivitas Caspase-3 yang diduga menyebabkan degenerasi ganglion spiral pada koklea.
- Pada koklea tikus tanpa reseptor vitamin D, organ Corti, dinding lateral dan sel ganglion spiral berkembang namun jumlahnya jauh lebih sedikit dibanding tikus normal.
- Endokoklear potensial dan protein Connexin-26 tidak terganggu pada tikus dengan delesi VDR
- Tampak kalsifikasi pada thalamus, yaitu bagian otak yang berhubungan dengan colliculus jaras pendengaran dan korteks auditorik.
- Gangguan pendengaran sensorineural terkait usia muncul lebih dini pada hasil ABR. Hasil ABR menunjukkan peningkatan ambang dan ketidakberaturan gelombang ABR (kecuali gelombang I) yang diduga disebabkan penurunan aktivitas batang otak.

Brookes menduga bahwa gangguan pendengaran yang muncul pada defisiensi vitamin D berhubungan dengan metabolisme tulang. Tulang pada labirin berbeda secara histologis dan biologis dari jaringan tubuh lain. Kandungan kalsium dan fosfor pada tulang kapsul otik dan tulang pendengaran jauh lebih tinggi daripada tulang lain sedangkan laju metabolismenya lebih rendah. Brookes

menduga bahwa sifat ini menyebabkan pars petrosus tulang temporal adalah tulang yang paling terpengaruh oleh gangguan metabolisme tulang (Brookes, 1985). Defisiensi vitamin D akan mengganggu proses mineralisasi matrix tulang sebagai hasil dari peningkatan akumulasi osteoid atau matrix yang tidak terkalsifikasi. Peningkatan hormon paratiroid akan memobilisasi kalsium keluar dari tulang. Manifestasi penyakit ini pada anak disebut sebagai rickets sedangkan pada dewasa disebut sebagai osteomalasia. Stemp, seperti dikutip oleh Brookes, melaporkan beberapa kasus tuli sensorineural dengan hiperparatiroid. Pada kasus-kasus tersebut, terjadi penyempitan kanal auditorik interna yang diduga menekan saraf VIII. Brookes sendiri berpendapat bahwa pada osteomalasia dapat terjadi demineralisasi pada kapsul otik sehingga menyebabkan perubahan degeneratif pada ligamen spiralis, striae vaskular dan sel rambut (Brookes, 1983). Kim meneliti 324 pasien wanita paska menopause pada periode tahun 2008-2013 dan mendapati bahwa penurunan ambang dengar berbanding lurus dengan kepadatan tulang secara signifikan. Penelitian tersebut tidak mengukur kepadatan tulang temporal (Kim dkk., 2015).

Sementara itu Ikeda menduga tuli sensorineural pada defisiensi vitamin D disebabkan oleh gangguan metabolisme kalsium pada endolimfe dan perilimfe berupa kurangnya kadar Ca pada perilimfe. Ion kalsium pada cairan telinga dalam dan sel rambut berperan penting pada transduksi akustik dan transmisi sinaps ke saraf pendengaran. Pada koklea mamalia, kalsium pada endolimfe sepenuhnya ditranspor dari perilimfe sedangkan kalsium pada perilimfe berasal dari peredaran darah. Kadar kalsium perilimfe mempengaruhi potensial koklea. Pada tikus yang dilakukan nefrektomi, terdapat penurunan potensial koklea. Konishi, seperti dikutip oleh Ikeda melaporkan penurunan N1 reversibel dan penurunan *cochlear microphonic* ringan. Senada dengan penelitian tersebut, Iwanaga melaporkan pemanjangan N1 pada penderita hipokalsemia paska paratiroidektomi. Selain itu Ikeda menduga bahwa 1,25(OH)D meregulasi kadar kalsium intraseluler pada sel rambut melalui protein pengikat kalsium dan mempengaruhi integritas membran koklea (Ikeda dkk., 1989).

Gangguan metabolisme tulang juga ditemukan pada penyakit Paget. Pada penyakit ini juga terjadi tuli sensorineural. Monsell menemukan korelasi negatif antara densitas kapsul otik dengan terjadinya tuli sensori neural, sama dengan penelitian Erkoc (Monsell, 2004).

2.7. Hubungan antara Vitamin D dengan Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronik mempengaruhi metabolisme vitamin D. Hal tersebut merupakan aspek penting dari gangguan mineral dan tulang pada PGK, disamping hipokalsemia, hiperfosfatemia dan hiperparatiroidemia. (Qazi and Martin, 2012, Nigwekar dkk., 2014). Cankaya meneliti bahwa kadar 25(OH)D penderita PGK lebih rendah daripada populasi normal sementara kadar 25(OH)D penderita PGK yang menjalani dialisis lebih rendah daripada tahap 1-4. Hal tersebut ini dihubungkan dengan berkurangnya aktivitas fisik dan asupan nutrisi serta hilangnya vitamin D melalui cairan dialisis. (Çankaya dkk., 2015) Sedangkan Phelps menyatakan bahwa kadar 1,25(OH)D berkorelasi kuat dengan kadar 25(OH)D serum pada penderita PGK yang belum menjalani dialisis (Phelps dkk., 2012).

National Kidney Foundation (NKF) menyatakan bahwa pada penderita PGK, penilaian status vitamin D berdasarkan kadar 25(OH)D bukan 1,25(OH)D. (KDOQI and Langman, 2005). Meskipun 1,25(OH)D₃ merupakan bentuk biologis aktif dari vitamin D, senyawa tersebut bukan merupakan petanda ideal untuk menilai status vitamin D (Holick, 2009). Dusso mengingatkan bahwa terdapat aktivasi 1,25(OH)D₃ di jaringan ekstra-renal yang meski hasilnya tidak dapat terukur dalam serum namun turut berperan secara autokrin/parakrin dalam mengaktivasi reseptor vitamin D. Hal ini juga menjelaskan kenapa pada populasi dengan fungsi ginjal dan kadar 1,25(OH)D₃ normal, defisiensi vitamin D tetap dihubungkan dengan komplikasi sistemik. Pada telaahnya, Dusso menyatakan bahwa pemberian pengganti 1,25(OH)D₃ sejak awal tidak terbukti mengurangi komplikasi akibat gangguan metabolisme tulang dan mineral pada penderita PGK. (Dusso, 2011) Selain itu, secara biokimia terdapat kendala pemeriksaan 1,25(OH)D₃ berupa waktu paruhnya hanya 4-6 jam, kadar dalam sirkulasi adalah kurang dari 1/1000 25(OH)D dan terdapat respon dari peningkatan hormon paratiroid untuk mengaktivasi 25(OH)D menjadi 1,25(OH)D₃ (Holick, 2009).

Pada penurunan fungsi ginjal, kadar 25(OH)D berkurang karena penurunan aktifitas fisik sehingga konversi pada kulit berkurang dan hilangnya 25(OH)D yang telah berikatan dengan protein pada proteinuria (Qazi and Martin, 2012). Penurunan ini terjadi sejak PGK tahap 2. Pada PGK juga terdapat penurunan ekspresi megalin, yang bertindak sebagai ligan untuk memfasilitasi reabsorpsi 25(OH)D pada tubulus proximal ginjal agar dapat dikonversi menjadi

1,25(OH)D₃ atau kembali ke sirkulasi (Dusso, 2011). NKF menyimpulkan bahwa pada PGK terdapat ketergantungan pada suplai 25(OH)D untuk memproduksi 1,25(OH)D₃ (KDOQI and Langman, 2005).

Berdasarkan jumlahnya, status vitamin D dilihat dari kadar 25(OH)D dan dibagi menjadi (Holick, 2009):

- Defisiensi ≤ 20 ng/mL
- Insufisiensi 21-29 ng/mL
- Normal ≥ 30 ng/mL
- Intoksikasi ≥ 150 ng/mL

Hal ini disepakati berdasarkan respon peningkatan hormon paratiroid mulai melandai pada kadar 30-40 ng/ml dan suplementasi vitamin D tidak memberikan respon penurunan hormon paratiroid pada kadar 20 ng/mL (Holick, 2009). Pedoman *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* menyatakan bahwa penderita penyakit ginjal kronis tahap awal harus diperiksa kadar hormon paratiroid. Apabila terdapat peningkatan kadar hormon paratiroid, maka kadar vitamin D harus diperiksa dan diberi suplementasi bila di bawah 30 ng/mL. Selain itu diet pada pasien PGK harus rendah fosfat dan bila perlu diberi pengikat fosfat (Dusso dkk., 2011). Suplementasi vitamin D dapat berupa ergokalsiferol atau cholecalciferol. Sediaanya dapat berupa injeksi maupun oral. Di Amerika sediaanya adalah : kapsul ergocalciferol (50.000 U) dan cholecalciferol (1000,2000 dan 4000 unit). Selain itu juga terdapat senyawa analog vitamin D seperti paricalcitol dan doxercaciferol (Dusso dkk., 2011). Menurut Pilz, seperti dikutip oleh Cankaya, suplementasi vitamin D sampai lebih dari 10 ng/mL akan mengurangi mortalitas sebanyak 14% pada penderita PGK (Çankaya dkk., 2015).