



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Kelainan elektrolit berulang pada pasien dengan kecurigaan Sindrom Gitelman

Beny Surya Wijaya^{1*}, Kadek Wisnu Segara Karya²

ABSTRACT

Introduction: Gitelman syndrome is a tubulopathy that occurs due to mutations in the Solute Carrier Family 12 Member 3 (SLC12A3) gene, which encodes thiazide-sensitive sodium chloride co-transporter (NCCT) in the apical membrane of distal tubule cells. This autosomal recessive syndrome characterized by hypokalemia, metabolic alkalosis, hypomagnesemia, and hypocalciuria. Common symptoms are cramps and weakness ranging from mild to severe limitation of activity.

Case Report: a 19 years-old-man present a general weakness accompanied by muscle stiffness throughout the limbs and neck, nausea, vomiting, headache, and heartburn. The patient had a history of hospitalization three times with similar complaints. Normal vital signs and Chvostek's sign were found on physical examination. Complete blood count was within normal limits. Electrolyte examination showed sodium 118 mmol/L, potassium 2.16 mmol/L, and chloride 74 mmol/L. The patient had repeated episode of hypokalemia. In the previous eight months, he was admitted due to decreased of consciousness with metabolic alkalosis,

hypokalemia (2.59 mmol/L), hypomagnesemia (0.76 mg/dL) and hypocalcemia (8.2 mg/dL). Kidney function, urinalysis, and electrocardiography within normal limits. Based on complaints, medical history, and the results of investigations a Gitelman syndrome was suspected. The patient was treated with 50 mEq intravenous KCl in 500cc NaCl 0,9% at a rate of 20 drops per minute, 600 mg KCl tablets every 8 hours, 500 mg table salt capsules every 12 hours, intravenous omeprazole and ondansetron as needed. The patient discharged after the potassium level was corrected (3.1 mmol/L) and improved clinical condition. Follow-up examination in the form of DNA analysis was not carried out due to limited facilities and funding.

Conclusion: Gitelman syndrome is an autosomal recessive tubulopathy characterized by hypokalemia, metabolic alkalosis, hypomagnesemia, and hypocalciuria. Management of this syndrome in accordance with clinical and laboratory abnormalities that occur. The most frequently needed therapy are sodium, potassium, and magnesium supplement.

Keywords: Gitelman syndrome, hypokalemia, hypomagnecemia, metabolic alkalosis.

Cite This Article: Karya, K.W.S., Wijaya, B.S. 2021. Kelainan elektrolit berulang pada pasien dengan kecurigaan Sindrom Gitelman. *Intisari Sains Medis* 12(3): 777-784. DOI: 10.15562/ism.v12i3.1082

ABSTRAK

Pendahuluan: Sindrom Gitelman merupakan tubulopati yang terjadi akibat mutasi pada gen *Solute Carrier Family 12 Member 3* (SLC12A3), yang mengkode *thiazide-sensitive natrium chloride co-transporter* (NCCT) pada membran apikal sel tubulus distal. Sindrom ini bersifat autosomal resesif yang ditandai dengan hipokalemia, alkalosis metabolik, hipomagnesemia, dan hipokalsiuria. Gejala yang sering muncul adalah kram dan kelemahan mulai dari keterbatasan aktivitas ringan hingga berat.

Laporan kasus: Laki-laki usia 19 tahun datang dengan keluhan lemas disertai kaku otot seluruh anggota gerak dan leher, mual, muntah, nyeri kepala, dan nyeri ulu hati. Pasien memiliki riwayat rawat inap tiga kali dengan keluhan serupa. Pada pemeriksaan fisik ditemukan tanda vital dalam batas normal,

serta adanya tanda *Chvostek*. Pemeriksaan darah lengkap dalam batas normal. Pemeriksaan elektrolit menunjukkan kadar natrium 118 mmol/L, kalium 2,16 mmol/L, dan klorida 74 mmol/L. Pasien sudah berulang kali melakukan pemeriksaan elektrolit dengan hasil hipokalemia. Delapan bulan sebelumnya, pasien dirawat akibat penurunan kesadaran dengan gambaran alkalosis metabolik, hipokalemia (2,59 mmol/L), hipomagnesemia (0,76 mg/dL) dan hipokalsemia (8,2 mg/dL). Pemeriksaan fungsi ginjal, urinalisis, dan elektrokardiografi dalam batas normal. Berdasarkan keluhan, riwayat penyakit, dan pemeriksaan penunjang berupa hipokalemia berulang, alkalosis metabolik, dan hipomagnesemia, maka dicurigai suatu Sindrom Gitelman. Pasien diterapi dengan kalium klorida (KCl) intravena 50 mEq dalam natrium klorida (NaCl) 0,9%

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Bhayangkara, Denpasar, Bali;

²Rumah Sakit Bhayangkara, Denpasar, Bali

*Korespondensi:

Beny Surya Wijaya; Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Bhayangkara, Denpasar, Bali; beny_surya_wijaya@yahoo.com

Diterima: 08-07-2021

Disetujui: 19-10-2021

Diterbitkan: 25-10-2021

500 cc dengan laju 20 tetes per menit, tablet KCl 600 mg tiap 8 jam, kapsul garam dapur 500 mg tiap 12 jam, omeprazole serta ondansetron intravena sesuai keluhan. Pasien dirawat inap satu hari dan dipulangkan setelah kadar kalium terkoreksi (3,1 mmol/L) dan keadaan klinis membaik. Pemeriksaan analisis DNA untuk penegakan diagnosis tidak dilakukan karena keterbatasan fasilitas dan biaya.

Kesimpulan: Sindrom Gitelman merupakan tubulopati yang bersifat autosomal resesif ditandai dengan hipokalemia, alkalosis metabolik, hipomagnesemia, dan hipokalsiuria. Tatalaksana sindrom ini tergantung pada klinis dan gangguan laboratorium. Suplemen natrium, kalium, dan magnesium merupakan terapi yang paling sering dibutuhkan.

Kata kunci: Sindrom Gitelman, hipokalemia, hipomagnesemia, alkalosis metabolik.

Sitasi Artikel ini: Karya, K.W.S., Wijaya, B.S. 2021. Kelainan elektrolit berulang pada pasien dengan kecurigaan Sindrom Gitelman. *Intisari Sains Medis* 12(3): 777-784. DOI: [10.15562/ism.v12i3.1082](https://doi.org/10.15562/ism.v12i3.1082)

PENDAHULUAN

Sindrom Gitelman merupakan kelainan pada tubulus ginjal yang menyebabkan hipokalemia, alkalosis metabolik, hipomagnesemia, dan hipokalsiuria. Kelainan ini bersifat autosomal resesif.^{1,2} Akibat karakteristik hereditas autosomal resesif ini maka risiko penurunan penyakit ini dari orang tua ke anak adalah sekitar 25%.³ Prevalensi sindrom ini diperkirakan terjadi pada 1 sampai 10 per 40.000 jiwa. Prevalensi cenderung lebih tinggi pada populasi Asia dan manifestasi klinis umumnya lebih berat pada laki-laki.^{4,5}

Sindrom Gitelman sering tidak dikenali oleh praktisi klinis. Kelainan pada bidang nefrologi yang menimbulkan hipertensi menjadi fokus utama para praktisi klinis, sehingga kelainan genetik ringan seperti Sindrom Gitelman tidak banyak mendapat perhatian. Selain itu, gejala klinis yang tidak khas akibat manifestasi klinis yang hanya jelas tampak dari hasil pemeriksaan penunjang menyebabkan diagnosis Sindrom Gitelman sering terlambat.⁶ Walaupun secara khusus gen penyebab kelainan pada Sindrom Gitelman telah dikarakterisasi dengan baik, diagnosis tetap berdasarkan kumpulan gejala klinis serta hasil pemeriksaan penunjang yang sesuai dengan Sindrom Gitelman.⁷

Secara umum, Sindrom Gitelman tidak dianggap sebagai penyakit yang berat. Kemungkinan perkembangan penyakit mengarah ke insufisiensi ginjal sangat rendah sehingga prognosinya dianggap baik.⁷ Walaupun demikian, penelitian oleh Cruz, dkk., menemukan bahwa kualitas hidup pasien sindrom Gitelman lebih rendah dari pada populasi umum yang

sehat. Pasien dengan Sindrom Gitelman cenderung menyukai makanan bergaram tinggi (*salt craving*), memiliki gejala muskuloskeletal seperti kram, kelemahan, dan nyeri otot yang sering timbul, serta gejala yang tidak spesifik seperti pusing, berkemih malam hari (nokturia), dan banyak minum (olidipsia).⁸ Hal ini memberikan alasan bahwa pengenalan sindrom Gitelman sangat diperlukan. Penanganan yang tepat dapat mengurangi gejala, menghindari perburukan, dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Laporan kasus ini membahas sebuah kasus dengan diagnosis klinis Sindrom Gitelman yang telah mengalami beberapa kali rekurensi.

LAPORAN KASUS

Pasien laki-laki usia 19 tahun dirawat dengan keluhan lemas sejak sehari sebelum masuk rumah sakit (MRS). Keluhan dirasakan semakin memberat seiring berjalannya waktu. Keluhan lemas disertai kaku otot seluruh anggota gerak dan leher. Keluhan mual, muntah, nyeri kepala, dan nyeri ulu hati juga dirasakan sejak 1 hari sebelum MRS. Muntah dialami dua kali dengan volume muntah ±50-100 cc/kali yang berisi cairan berwarna kekuningan dan sedikit makanan yang terakhir dikonsumsi, tanpa darah dan tanpa cairan kehijauan. Nyeri kepala dirasakan seperti terikat, tidak ada pusing berputar. Urine kuning jernih dengan frekuensi >5 kali dalam 24 jam dengan volume 200-400cc/kali, tanpa nyeri ketika berkemih. Pasien memiliki riwayat sering terbangun tengah malam untuk berkemih. Feses padat dengan frekuensi satu kali per hari, tanpa darah, tanpa lendir, dan tidak

berwarna kehitaman. Demam, penurunan kesadaran, dan kejang disangkal.

Pasien memiliki riwayat rawat inap tiga kali dengan keluhan yang hampir sama dan pernah mengalami penurunan kesadaran pada saat rawat inap pertama kalinya. Pasien juga memiliki riwayat terdiagnosis *cervical myopathy* satu tahun sebelumnya. Riwayat keluarga dengan penyakit yang sama disangkal. Pasien memiliki kebiasaan merokok dan mengonsumsi kopi. Riwayat konsumsi alkohol ada, namun jarang. Pasien mengaku jarang mengonsumsi sayur dan buah. Pasien berolahraga rutin hampir setiap hari.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien dalam keadaan umum lemah, kesadaran *compos mentis* (GCS E4V5M6). Tekanan darah 120/80 mmHg, frekuensi napas 20 kali/menit, frekuensi nadi 66 kali/menit reguler, suhu tubuh 36,0°C, dan saturasi oksigen 97% udara ruang. Pada pemeriksaan fisik didapatkan tanda *Chvostek*. Status generalis lainnya dalam batas normal.

Pada pemeriksaan penunjang ditemukan beberapa abnormalitas. Pemeriksaan penunjang darah lengkap menunjukkan nilai hemoglobin (Hb) 12,1 g/dL, leukosit $6,39 \times 10^3/\mu\text{L}$, dan trombosit $179 \times 10^3/\mu\text{L}$. Pemeriksaan elektrolit darah dengan hasil natrium 118 mmol/L, kalium 2,16 mmol/L, dan klorida 74 mmol/L. Pemeriksaan EKG dengan gambaran irama sinus normal. Saat rawat inap sebelumnya dengan gejala yang serupa, pasien memiliki kadar natrium 112 mmol/L, kalium 2,2 mmol/L serta fungsi ginjal dan hematologi darah lengkap dalam batas normal. Pasien sudah berulang kali melakukan pemeriksaan

Tabel 1. Hasil pemeriksaan darah.

Nama Pemeriksaan	Hasil				
	06/2020 ¹	11/2020 ¹	01/2021 ¹	02/2021 ²	07/2021 ³
Hemoglobin	10,63 g/dL	13,1 g/dL		12,1 g/dL	
Leukosit	13,93 x 10 ³ /μL	10,48 x 10 ³ /μL		6,39 x 10 ³ /μL	
Trombosit	222 x 10 ³ /μL	178 x 10 ³ /μL		179 x 10 ³ /μL	
Natrium	131 mmol/L	112 mmol/L	114 mmol/L	118 mmol/L	133 mmol/L
Kalium	2,59 mmol/L	2,2 mmol/L	2,4 mmol/L	2,16 mmol/L	3,7 mmol/L
Klorida	100 mmol/L		68 mmol/L	74 mmol/L	
Magnesium	0,76 mg/dL				
Kalsium	8,2 mg/dL				
Urea Nitrogen	11,9 mg/dL	7,9 mg/dL			6,2 mg/dL
Kreatinin	1,72 mg/dL	1,37 mg/dL			1,29 mg/dL
Kolesterol Total					143 mg/dL
LDL					79 mg/dL
HDL					29 mg/dL
Trigliserida					241 mg/dL
pH	7,50				
pCo2	46,6 mmHg				
pO2	155,4 mmHg				
BE	12,6 mmol/L				
HCO3	35,7 mmol/L				
SO2	99,1%				

¹Hasil Pemeriksaan rawat inap sebelumnya; ²Saat dirawat inap oleh penulis; ³Rawat jalan

elektrolit dengan hasil pemeriksaan hipokalemia. Delapan bulan sebelumnya saat pasien dirawat pada unit gawat darurat dengan penurunan kesadaran, pasien juga mengalami hipokalemia (2,59 mmol/L), hipomagnesemia (0,76 mg/dL), dan hipokalsemia (8,2 mg/dL). Pemeriksaan analisa gas darah pada saat itu menunjukkan hasil alkalosis metabolik dan status oksigenasi darah baik. Pemeriksaan fungsi ginjal pada observasi (*follow up*) sebelumnya dan terbaru selalu dalam batas normal. Pada pemeriksaan urinalisis dalam batas normal dan tidak ditemukan hasil yang mendukung adanya infeksi saluran kemih, sindrom nefrotik, maupun lupus nefritis (Tabel 2). Riwayat hasil pemeriksaan darah dirangkum pada Tabel 1.

Berdasarkan keluhan berupa lemas, kaku otot, dan nokturia; hasil pemeriksaan fisik berupa tanda *Chvostek* positif; hasil pemeriksaan penunjang berupa hipokalemia, riwayat pemeriksaan sebelumnya berupa hipokalemia berulang, alkalosis metabolik, dan hipomagnesemia dengan keluhan serupa dengan saat ini, serta hasil pemeriksaan fisik dan penunjang yang dilakukan tidak mendukung penegakkan diagnosis lain

Tabel 2. Hasil pemeriksaan urine.

Nama Pemeriksaan	Hasil	
	01/2021 ¹	07/2021 ²
Makroskopis		
Warna	Kuning	Kuning
Kejernihan	Jernih	Jernih
Kimia		
Berat Jenis	1.010	1.001
pH	8,0	7,0
Nitrit	Negatif	Negatif
Albumin	Negatif	Negatif
Glukosa	Negatif	Negatif
Keton	Negatif	Negatif
Bilirubin	Negatif	Negatif
Urobilinogen	Negatif	Negatif
Darah	Negatif	Negatif
Sedimen Urine		
Eritrosit	Negatif	Negatif
Leukosit	0-1 /LPB	0-1 /LPB
Silinder Hyalin	Negatif	Negatif
Silinder lain	Negatif	Negatif
Epitel	Negatif	Negatif
Bakteri	Negatif	Negatif
Kristal	Negatif	Negatif

¹Hasil Pemeriksaan rawat inap sebelumnya; ²Rawat jalan

seperti infeksi saluran kemih, sindrom nefrotik, maupun lupus nefritis, maka pada pasien ini dicurigai suatu Sindrom

Gitelman. Kecurigaan Sindrom Gitelman pada pasien ini juga didukung oleh onset penyakit yang baru timbul pada usia

remaja, serta tidak ada bukti penggunaan diuretik thiazide.

Pasien dirawat inap, serta diberikan tatalaksana simtomatis dan koreksi elektrolit. Pasien diberikan KCl intravena 50 mEq dalam NaCl 0,9% 500 cc dengan laju 20 tetes per menit, KCl tablet 600 mg tiap 8 jam, kapsul garam dapur (500 mg/kapsul) tiap 12 jam, serta omeprazole dan ondansetron intravena sesuai keluhan. Pasien menjalani pemantauan elektrolit setiap 12 jam. Pasien dirawat satu hari dan dipulangkan setelah kadar kalium terkoreksi (3,1 mmol/L) dan keadaan klinis membaik. Pemeriksaan lanjutan berupa analisis DNA untuk mendukung penegakan diagnosis tidak dilakukan karena keterbatasan fasilitas dan biaya.

PEMBAHASAN

Sindrom Gitelman merupakan tubulopati yang terjadi akibat mutasi pada gen SLC12A3, yang mengkode *Thiazide-sensitive* NCCT pada membran apikal sel tubulus distal.^{3,6} Bagian tubulus tersebut bertanggung jawab dalam reabsorpsi 7-10% elektrolit tubulus.^{7,8} Saat ini, diketahui lebih dari 350 jenis mutasi gen SLC12A3 yang terjadi pada Sindrom Gitelman.^{9,10} Sebagian besar pasien mengalami dua mutasi SLC12A3 berbeda pada kedua alel, walaupun ada juga yang hanya mengalami mutasi SLC12A3 tunggal.²

Gen SLC12A3 terdiri atas 26 ekson dan berlokasi pada lengan panjang kromosom ke-16. Sumber menyebutkan lebih dari 100 mutasi terjadi pada gen ini. Namun sumber lain menyebutkan bahkan terjadi lebih dari 180 jenis mutasi pada gen ini. Prevalensi jenis mutasi bervariasi pada populasi-populasi tertentu. Mutasi *missense* Threonine (T) dengan Methionine (M) pada T60 sering ditemukan pada populasi keturunan Tiongkok.¹¹ Sebanyak 60% mutasi yang menyebabkan inaktivasi NCCT adalah mutasi *missense*.¹² Terdapat setidaknya lima kelas mekanisme mutasi yang mengakibatkan penurunan aktivitas transporter yang dikode oleh gen SLC12A3 tersebut. Kelas pertama, mutasi menyebabkan gangguan pada sintesis protein. Kelas kedua, terjadi gangguan *post-translational processing* protein. Kelas ketiga, mutasi menyebabkan gangguan insersi protein fungsional ke

dalam membran plasma. Kelas keempat, kotransporter mencapai membran plasma tetapi terjadi gangguan fungsional protein tersebut. Kelas kelima, mutasi menyebabkan percepatan degradasi protein.¹²

Pemeriksaan analisis DNA direkomendasikan pada anak dengan saudara kandung yang mengalami sindrom ini.³ Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang direkomendasikan², namun mahal dan masih sangat terbatas ketersediaannya di Indonesia. Mutasi pada gen SLC12A3 memiliki sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 90-100% dan 100% pada analisis DNA untuk diagnosis Sindrom Gitelman.² Mutasi homozigot yang diturunkan oleh kedua orang tua terjadi pada 18% kasus, mutasi heterozigot pada 45% kasus, dan mutasi yang hanya ditemukan pada satu alel terjadi pada 30% kasus, bila diperiksa dengan pemeriksaan *sequencing* konvensional.^{10,11,13} Namun, bila dengan pemeriksaan yang lebih canggih saat ini didapatkan 90% kasus mengalami mutasi pada kedua alel.^{10,13,14}

Klinis Sindrom Gitelman umumnya baru timbul setelah usia 6 tahun dan terdiagnosis pada usia remaja atau dewasa muda. Namun sering juga tidak terdiagnosis sampai usia dewasa.¹⁵ Gejala yang muncul pada Sindrom ini umumnya berupa episode tetani terutama pada saat demam atau kehilangan magnesium karena muntah atau diare. Gejala lain berupa parestesia, cepat lelah atau kelemahan setelah melakukan kegiatan sehari-hari, poliuria, dan nokturia.⁵ Retardasi pertumbuhan sering terjadi akibat hipokalemia dan hipomagnesium berat.¹⁶ Sindrom yang muncul pada anak-anak usia kurang dari 6 tahun biasanya bersifat lebih berat dan berhubungan dengan retardasi pertumbuhan, kondrokalsinosis, tetani, rabdomiolisis, kejang, dan aritmia ventrikel.^{5,17,18}

Pada dewasa muda dengan pertumbuhan normal gejala yang paling sering muncul adalah kram dan kelemahan mulai dari keterbatasan ringan sampai berat dalam melakukan aktivitas sehari-hari.^{3,5} Data epidemiologi menunjukkan sekitar 6% Sindrom Gitelman mengalami paralisis akibat hipokalemia. Gejala kelemahan ini lebih sering terjadi pada populasi Asia.^{19,20} Pada kondisi yang berat

dapat bermanifestasi berupa kelemahan otot napas yang menimbulkan kegagalan pernafasan dan penurunan kesadaran.^{17,18} Laporan lain menunjukkan klinis berat akibat komplikasi sindrom ini, berupa perubahan status mental dan kejang fokal.²¹ Sebagian besar pasien dengan sindrom ini juga mengalami hipotensi arterial.²²

Pada pemeriksaan laboratorium dapat ditemukan hipokalemia, alkalosis metabolik, hipomagnesemia, dan hipokalsiuria. Mekanisme hipomagnesemia pada Sindrom Gitelman masih belum terlalu jelas. Salah satu mekanisme yang mungkin mendasari yaitu terjadinya *down-regulation* *Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 6* (TRPM6), sebuah kanal yang permeabel terhadap magnesium yang dominan terekspresi di tubulus distal. Berkurangnya kadar magnesium dalam darah menyebabkan hambatan pelepasan hormon paratiroid (PTH), yang pada akhirnya menyebabkan hipoparatiroid dan hipokalsemia.^{23,24} Tetapi, hipomagnesemia tidak selalu timbul pada sindrom ini.^{2,15} Sedangkan, hipokalsiuria pada sindrom ini diperkirakan akibat peningkatan reabsorpsi kalsium di tubulus proksimal.²⁵

Gejala dan kelainan elektrolit yang terjadi pada Sindrom Gitelman sulit dibedakan dengan penyakit lainnya. Hipomagnesemia dan hipokalsiuria juga terjadi pada mutasi gen *Chloride Voltage-Gated Channel Kb* (CLCNKB) yang mengkode kanal klorida yang menyebabkan Sindrom Bartter klasik atau Sindrom Bartter tipe III. Lokasi mutasi gen tersebut pada tubulus distal menyebabkan kedua sindrom ini sulit dibedakan dan memiliki fenotip yang tumpang tindih.^{26,27} Hal yang tidak kalah penting adalah melakukan eksklusi terhadap gambaran penyakit yang mirip dengan prevalensi yang lebih tinggi, seperti *systemic lupus erythematosus* (SLE). Terdapat laporan kasus yang menyatakan Sindrom Gitelman terjadi setelah muncul sindrom yang sesuai dengan kriteria SLE.²⁸ Pada kasus ini, pasien tidak memiliki gambaran klinis yang mendukung adanya lupus nefritis. Mulai dari pasien merupakan seorang laki-laki tanpa gejala klinis klasik sesuai kriteria SLE, disertai data laboratorium darah lengkap serta urinalisis (tanpa

Tabel 3. Kriteria diagnosis Sindrom Gitelman²

<p>Kriteria pendekatan diagnosis Sindrom Gitelman</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipokalemia kronis (<3,5 mmol/L) dengan tanda pembuangan kalium urine berlebihan (rasio kalium-kreatinin urine sewaktu >2,0 mmol/mmol [>18 mmol/g]) • Alkalosis metabolik • Hipomagnesemia (<0,7 mmol/L [$<1,70$ mg/dL]) dengan tanda pembuangan magnesium urine berlebihan (fraksi ekskresi magnesium >4%) • Hipokalsiuria (rasio kalsium-kreatinin urine sewaktu <0,2 mmol/mmol [$<0,07$ mg/mg]) pada dewasa. • Tingginya aktivitas atau kadar renin plasma • Fraksi ekskresi klorida >0,5% • Tekanan darah rendah atau normal • Hasil pemeriksaan <i>renal ultrasound</i> normal
<p>Kriteria yang berlawanan dengan diagnosis Sindrom Gitelman</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penggunaan diuretik tiazide atau laksatif • Riwayat keluarga dengan penyakit ginjal yang diturunkan secara autosomal dominan • Tidak adanya hipokalemia (kecuali gagal ginjal); hipokalemia yang tidak konsisten tanpa adanya terapi substitusi • Tidak adanya alkalosis metabolik (kecuali kehilangan bikarbonat atau peningkatan asam) • Kadar renin rendah • Urine: ekskresi kalium urine rendah (rasio kalium-kreatinin urine sewaktu <2,0 mmol/mmol [<18 mmol/g]); hiperkalsiuria • Hipertensi*, adanya manifestasi dari peningkatan volume cairan ekstraseluler • <i>Renal ultrasound</i>: nefrokalsinosis, nefrolitiasis, <i>unilateral kidneys</i>, kista ginjal • Riwayat prenatal dengan polihidramnion, <i>hyperechogenic kidneys</i> • Munculnya manifestasi klinis sebelum usia 3 tahun*
<p>Kriteria untuk menegakkan diagnosis pasti Sindrom Gitelman</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teridentifikasi mutasi gen SLC12A3

*Hipertensi dan munculnya manifestasi klinis sebelum usia 3 tahun tidak mengeksklusi kemungkinan Sindrom Gitelman

adanya sedimen) yang dalam batas normal.^{2,29,30} Adanya kerusakan seluler pada tubulointerstitial akibat peradangan seperti lupus nefritis biasanya akan disertai hematuria mikroskopis, leukosituria, *leukocyte cast*, *eryrocyte cast*, *granular cast* dan/atau *hyaline cast* terutama pada fase aktif penyakit.^{29,31}

Terdapat kriteria yang dapat digunakan sebagai pendekatan diagnosis Sindrom Gitelman. Kriteria tersebut berdasarkan manifestasi klinis dan hasil pemeriksaan penunjang. Manifestasi klinis yang sesuai dengan Sindrom Gitelman yaitu kelemahan otot, kram otot, lemas, *salt craving*, kelelahan, keterbatasan aktivitas kerja dan olah raga, nyeri perut, berdebar, polidipsia, nokturia, poliuria, pusing berputar, nyeri sendi, penurunan kesadaran, parestesia, *carpopedal spasm*, tetani, retardasi pertumbuhan, serta keterlambatan pubertas.² Kriteria diagnosis Sindrom Gitelman dirangkum pada Tabel 3.

Tatalaksana Sindrom Gitelman tergantung pada klinis dan gangguan laboratorium yang muncul. Pada kasus asimtomatik tidak perlu tatalaksana khusus selain observasi rutin setiap 1-2 tahun. Pada kasus dengan kelelahan otot, konstipasi, aritmia, tetani, kram,

parestesia dan nyeri otot maka kadar kalium dan magnesium harus dievaluasi.³² Pemberian suplemen magnesium oral lebih disarankan pada hipomagnesemia.³³ Semua jenis suplemen magnesium efektif untuk tatalaksana hipomagnesemia namun memiliki variabilitas yang tinggi.³⁴ Beberapa jenis suplemen seperti magnesium aspartat, sitrat, dan laktat memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi dibandingkan magnesium klorida dan oksida.² Terapi dengan magnesium klorida diberikan 3 mmol/m²/hari atau 4-5 mg/kgBB/hari dibagi dalam 4-5 dosis sehari. Magnesium klorida memiliki kelebihan karena dapat secara bersamaan mengoreksi kehilangan klorida melalui urin. Secara umum, dosis awal yang direkomendasikan adalah 300 mg/hari magnesium elemental atau 5 mg/kgBB/hari pada anak-anak. Dosis dititrasi berdasarkan toleransi intestinal dan konsentrasi magnesium pada darah. Kadar magnesium normal sulit dicapai karena pemberian magnesium yang tinggi memicu diare. Apabila terjadi diare persisten, dosis harus diturunkan. Pada kondisi tetani akut, magnesium klorida 20% dapat diberikan secara intravena (0,1 mg/kg) yang diulang setiap 6 jam.^{2,32} Indikasi lain pemberian magnesium

intravena adalah aritmia atau pemberian oral yang tidak dapat ditoleransi.²

Kalium diberikan dalam bentuk KCl karena klorida merupakan anion utama yang hilang pada urine dan pasien dalam kondisi alkalosis. Dosis awal pemberian KCl adalah 1-2 mmol/kg, diberikan dalam dosis terbagi. Pemberian KCl sebaiknya dihindari pada kondisi lambung kosong untuk menghindari efek iritasi gastrointestinal. KCl dapat diberikan dalam air, dalam bentuk sirup, atau dalam bentuk tablet lepas lambat. Pemberian diberikan secara titrasi tergantung pada efek samping yang timbul. Pasien juga dianjurkan untuk mengonsumsi makanan dengan kandungan kalium yang tinggi.²

Indikasi pemberian kalium dibedakan menjadi indikasi mutlak, kuat dan sedang. Indikasi mutlak adalah pada pasien dalam keadaan pengobatan digitalis, ketoasidosis diabetikum, kelemahan otot pernapasan, dan hipokalemia berat (kalium <2 mmol/L). Indikasi kuat atau perlu pemberian dalam waktu yang tidak terlalu lama pada kasus insufisiensi koroner, iskemia otot jantung, ensefalopati hepatikum, dan pasien dengan pengobatan yang dapat menyebabkan perpindahan kalium dari ekstra ke intra seluler. Indikasi sedang atau tidak perlu pemberian segera

seperti pada hipokalemia ringan (kalium 3-3,5 mmol/L).¹⁵

Penurunan kadar kalium serum 1 mmol/L, setara dengan kehilangan 200-400 meq kalium. Pasien dengan kadar kalium serum 2,5-3,5 mmol/L dapat diberikan terapi substitusi oral.³² Pada keadaan tertentu perlu pemberian KCl secara intravena seperti defisit kalium berat yang menimbulkan aritmia, quadraplegia, gagal napas, rabdomiolisis, atau tidak dapat diberikan secara oral.³⁵ KCl diencerkan dalam cairan normal saline (NaCl 0,9%) dengan konsentrasi 40 mmol/L. Secara umum, pemberian perifer tidak dianjurkan memiliki konsentrasi lebih dari 50 mmol/L dengan laju maksimum 10 mmol/jam. Konsentrasi kalium yang lebih tinggi sangat iritatif sehingga menyebabkan nyeri dan sklerosis pada vena. Apabila diberikan melalui vena sentral, konsentrasi maksimum adalah 80 mmol/l dengan laju maksimum 20 mmol/jam. Pemberian kalium tergantung pada derajat hipokalemia dan perlu pemantauan dengan monitor EKG. Jika pemberian melebihi 10 mmol/jam, harus dilakukan pemantauan ketat.³⁶

Apabila hipomagnesemia dan hipokalemia terjadi secara bersamaan, maka magnesium dipertimbangkan diberikan lebih awal. Hal tersebut karena koreksi magnesium akan memfasilitasi koreksi kalium dan mengurangi risiko tetani dan komplikasi yang lainnya.^{37,38} Target koreksi kalium dan magnesium pada sindrom ini adalah 3,0 mmol/l dan 0,6 mmol/L. Pada beberapa pasien sulit mencapai target terapi tersebut karena pemberian suplementasi dalam dosis yang besar menimbulkan efek samping yang signifikan seperti ulkus gaster, muntah, atau diare yang kemudian memperburuk kadar elektrolit tersebut. Sehingga pemberian suplemen kalium dan magnesium harus dilakukan secara hati-hati untuk mencapai keseimbangan antara perbaikan kadar elektrolit dan efek samping yang ditimbulkan. Target ini bersifat individual dan berubah seiring perjalanan penyakit.²

Pada pasien dengan hipokalemia persisten dan simptomatik, ketika pemberian suplemen kalium oral tidak cukup atau efek samping yang ditimbulkan

tidak dapat ditoleransi maka dapat dipertimbangkan pemberian diuretik yang bersifat hemat kalium (*potassium sparing diuretic*),^{39,40} penghambat sistem renin angiotensin,⁴¹ atau obat antiinflamasi non steroid seperti indometasin atau kombinasi obat-obat tersebut.⁴²⁻⁴⁴ Diuretik yang dianjurkan tersebut meliputi amilorid, spironolakton, potasium kanrenoat, dan eplerenon. Cara kerja obat tersebut adalah dengan meningkatkan konsentrasi aldosteron.³⁹ Namun obat tersebut, terutama spironolakton, sering kali menyebabkan efek yang tidak diinginkan terutama antiandrogenik seperti ginekomastia, hirsutisme, disfungsi ereksi, atau menstruasi tidak teratur. Eplerenon lebih spesifik dan memiliki efek antiandrogen yang lebih rendah.⁴⁵ Pemberian obat ini harus hati-hati karena dapat menyebabkan peningkatan ekskresi natrium sehingga memperberat hipotensi sehingga sebaiknya diberikan secara bersamaan dengan tablet garam.²

Penggunaan inhibitor sistem renin angiotensin seperti *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACE-i) atau *angiotensin receptor blocker* (ARB) telah dilaporkan sebelumnya.⁴¹ Namun obat ini menyebabkan peningkatan kehilangan natrium dan hipovolemia simptomatik. Pemberiannya harus dihentikan ketika terjadi komplikasi kehilangan garam akut atau kehilangan cairan seperti diare dan muntah. Penggunaan inhibitor sintesis prostaglandin seperti indometasin jarang digunakan karena konsentrasi prostaglandin umumnya normal.²

Pada laporan kasus ini, terdapat beberapa hal yang menjadi kekurangan. Keterbatasan fasilitas serta halangan finansial dalam tes genetik menyebabkan konfirmasi molekuler tidak dapat dilakukan. Selain itu, pemeriksaan urine untuk memperoleh data-data yang mendukung adanya sekresi garam yang tinggi (*salt-losing*) serta hipokalsiuria tidak dilakukan. Walaupun demikian, berdasarkan riwayat gangguan elektrolit berulang disertai gambaran klinis, data laboratorium, dan respon terapinya, kecurigaan adanya patologi Sindrom Gitelman pada pasien ini merupakan sebuah diagnosis klinis yang cukup kuat.

SIMPULAN

Sindrom Gitelman merupakan tubulopati yang bersifat autosomal resesif, ditandai dengan hipokalemia, alkalosis metabolik, hipomagnesemia, dan hipokalsiuria. Pada kasus ini, penegakkan diagnosis Sindrom Gitelman berdasarkan pada keluhan berupa lemas, kaku otot, dan nokturia, serta hasil pemeriksaan fisik dan penunjang berupa tanda *Chvostek* positif, hipokalemia berulang, alkalosis metabolik, dan hipomagnesemia. Hasil pemeriksaan yang dilakukan tidak mendukung penegakkan diagnosis lain. Tatalaksana sindrom ini sesuai dengan klinis dan kelainan laboratorium yang terjadi. Suplemen garam, kalium, dan magnesium merupakan terapi yang paling sering dibutuhkan.

KONFLIK KEPENTINGAN

Peneliti menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terkait publikasi dari artikel ini.

KONTRIBUSI PENULIS

KWSK dan BSW melakukan tatalaksana, pengumpulan dan analisis data, melakukan tinjauan pustaka, dan menyusun manuskrip awal.

PENDANAAN

Penelitian ini sepenuhnya didanai secara mandiri oleh peneliti tanpa pendanaan dari pemerintah maupun lembaga swasta lainnya.

PERNYATAN ETIKA

Pasien telah diberikan *informed consent* dan telah memberikan persetujuan sebelum kasusnya dipublikasikan di jurnal akademik dengan tetap merahasiakan identitas pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Van der Merwe PDT, Rensburg MA, Haylett WL, Barden S, Davids MR. Gitelman syndrome in a South African family presenting with hypokalaemia and unusual food cravings. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):38–38. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28125972>
2. Blanchard A, Bockenhauer D, Bolognani D, Calò LA, Cosyns E, Devuyst O, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes

- (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2017;91(1):24–33. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.046>
3. Graziani G, Fedeli C, Moroni L, Cosmai L, Badalamenti S, Ponticelli C. Gitelman syndrome: pathophysiological and clinical aspects. *QJM*. 2010;103(10):741–8. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcq123>
 4. Hsu Y-J, Yang S-S, Chu N-F, Sytwu H-K, Cheng C-J, Lin S-H. Heterozygous mutations of the sodium chloride cotransporter in Chinese children: prevalence and association with blood pressure. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;24(4):1170–5. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfn619>
 5. Riveira-Munoz E, Chang Q, Godefroid N, Hoenderop JG, Bindels RJ, Dahan K, et al. Transcriptional and Functional Analyses of SLC12A3 Mutations: New Clues for the Pathogenesis of Gitelman Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(4):1271–83. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2006101095>
 6. Knoers NVAM, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:22–22. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18667063>
 7. de Jong JC, Van der Vliet WA, Van den Heuvel LPWJ, Willems PHGM, Knoers NVAM, Bindels RJM. Functional Expression of Mutations in the Human NaCl Cotransporter: Evidence for Impaired Routing Mechanisms in Gitelman's Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(6):1442–8. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1097/01.asn.0000017904.77985.03>
 8. Simon DB, Nelson-Williams C, Johnson Bia M, Ellison D, Karet FE, Morey Molina A, et al. Gitelman's variant of Barter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nature Genetics*. 1996;12(1):24–30. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1038/ng0196-24>
 9. Takeuchi Y, Mishima E, Shima H, Akiyama Y, Suzuki C, Suzuki T, et al. Exonic mutations in the SLC12A3 gene cause exon skipping and premature termination in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2014/07/24 ed. 2015;26(2):271–9. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25060058>
 10. Vargas-Poussou R, Dahan K, Kahila D, Venisse A, Riveira-Munoz E, Debaix H, et al. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2011/03/17 ed. 2011;22(4):693–703. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415153>
 11. Lin S-H, Shiang J-C, Huang C-C, Yang S-S, Hsu Y-J, Cheng C-J. Phenotype and Genotype Analysis in Chinese Patients with Gitelman's Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(5):2500–7. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1905>
 12. Santos F, Gil-Peña H, Blázquez C, Coto E. Gitelman syndrome: a review of clinical features, genetic diagnosis and therapeutic management. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2016;4(10):1005–9. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1080/21678707.2016.1223542>
 13. Távira B, Gómez J, Santos F, Gil H, Alvarez V, Coto E. A labor- and cost-effective non-optical semiconductor (Ion Torrent) next-generation sequencing of the SLC12A3 and CLCNKA/B genes in Gitelman's syndrome patients. *Journal of Human Genetics*. 2014;59(7):376–80. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2014.37>
 14. Mejía N, Santos F, Claverie-Martín F, García-Nieto V, Ariceta G, Castaño L. RenalTube: a network tool for clinical and genetic diagnosis of primary tubulopathies. *European Journal of Pediatrics*. 2013;172(6):775–80. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-013-1934-6>
 15. Dimitri V, Priyono D. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2019;8(4) Gitelman Syndrome. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2020;8(4). Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.25077/jka.v8i4.1122>
 16. Rose BD, Post T. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2001. 1008 p.
 17. Pachulski RT, Lopez F, Sharaf R. Gitelman's Not-So-Benign Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(8):850–1. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc051040>
 18. Peters M, Jeck N, Reinalter S, Leonhardt A, Tönshoff B, Klaus G ünter, et al. Clinical presentation of genetically defined patients with hypokalemic salt-losing tubulopathies. *The American Journal of Medicine*. 2002;112(3):183–90. Diakses pada: [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)01086-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(01)01086-5)
 19. Tang NLS, Hui J, To KF, Ng HK, Hjelm NM, Fok TF. Severe hypokalemic myopathy in Gitelman's syndrome. *Muscle & Nerve*. 1999;22(4):545–7. Diakses pada: [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199904\)22:4<545::aid-mus25>3.0.co;2-w](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199904)22:4<545::aid-mus25>3.0.co;2-w)
 20. Cheng N-L, Kao M-C, Hsu Y-D, Lin S-H. Novel thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter mutation in a Chinese patient with Gitelman's syndrome presenting as hypokalaemic paralysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(5):1005–8. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfg073>
 21. El Beltagi A, Norbash A, Vattoth S. Novel brain MRI abnormalities in Gitelman syndrome. *Neuroradiol J*. 2015/10/06 ed. 2015;28(5):523–8. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26443301>
 22. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, Zhao H, Larson MG, Simon DB, et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet*. 2008/04/06 ed. 2008;40(5):592–9. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18391953>
 23. Fujimura J, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Horinouchi T, et al. Clinical and Genetic Characteristics in Patients With Gitelman Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2018;4(1):119–25. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30596175>
 24. Nakhoul F, Nakhoul N, Dorman E, Berger L, Skorecki K, Magen D. Gitelman's syndrome: a pathophysiological and clinical update. *Endocrine*. 2011;41(1):53–7. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-011-9556-0>
 25. Berry MR, Robinson C, Karet Frankl FE. Unexpected clinical sequelae of Gitelman syndrome: hypertension in adulthood is common and females have higher potassium requirements. *Nephrol Dial Transplant*. 2013/01/17 ed. 2013;28(6):1533–42. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23328711>
 26. Fukuyama S, Hiramatsu M, Akagi M, Higa M, Ohta T. Novel Mutations of the Chloride Channel Kb Gene in Two Japanese Patients Clinically Diagnosed as Bartter Syndrome with Hypocalciuria. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(11):5847–50. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0775>
 27. Zelikovic I, Szargel R, Hawash A, Labay V, Hatib I, Cohen N, et al. A novel mutation in the chloride channel gene, CLCNKB, as a cause of Gitelman and Bartter syndromes. *Kidney International*. 2003;63(1):24–32. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00730.x>
 28. Barathidasan GS, Krishnamurthy S, Karunakar P, Rajendran R, Ramya K, Dhandapani G, et al. Systemic lupus erythematosus complicated by a Gitelman-like syndrome in an 8-year-old girl. *CEN Case Rep*. 2019;9(2):129–32. Diakses pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7148407/>
 29. Saxena R, Mahajan T, Mohan C. Lupus nephritis: current update. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):240. Diakses pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3308062/>
 30. Hsieh S-C, Tsai C-Y, Yu C-L. Potential serum and urine biomarkers in patients with lupus nephritis and the unsolved problems. *OARRR*. 2016;8:81–91. Diakses pada: <https://www.dovepress.com/potential-serum-and-urine-biomarkers-in-patients-with-lupus-nephritis-peer-reviewed-fulltext-article-OARRR>
 31. Cavanaugh C, Perazella MA. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*. 2019;73(2):258–72. Diakses pada: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(18\)30873-4/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(18)30873-4/abstract)
 32. Gitelman Syndrome Collaborative Study Group. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patients with Gitelman syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2017;56(9):712–6. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870047/>
 33. Huang C-L, Kuo E. Mechanism of Hypokalemia in Magnesium Deficiency. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(10):2649–52. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2007070792>
 34. Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and Pharmacokinetics of Magnesium After Administration of Magnesium Salts to Humans. *American Journal of Therapeutics*. 2001;8(5):345–57. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1097/00045391-200109000-00008>
 35. Kim G-H, Han JS. Therapeutic Approach to Hypokalemia. *Nephron*. 2002;92(1):28–32. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1159/000065374>

36. Phillips DR, Ahmad KI, Waller SJ, Meisner P, Karet FE. A serum potassium level above 10 mmol/l in a patient predisposed to hypokalemia. *Nature Clinical Practice Nephrology*. 2006;2(6):340–6. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneph0201>
37. AGUS ZS. Hypomagnesemia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1999;10(7):1616–22. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1681/asn.v1071616>
38. Knoers NVAM. Gitelman Syndrome. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2006;13(2):148–54. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2006.01.014>
39. Colussi G, Rombolà G, De Ferrari ME, Macaluso M, Minetti L. Correction of Hypokalemia with Antialdosterone Therapy in Gitelman's Syndrome. *American Journal of Nephrology*. 1994;14(2):127–35. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1159/000168701>
40. Ito Y, Yoshida M, Nakayama M, Tsutaya S, Ogawa K, Maeda H, et al. Eplerenone Improved Hypokalemia in a Patient with Gitelman's Syndrome. *Internal Medicine*. 2012;51(1):83–6. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.51.5723>
41. Brambilla G, Perotti M, Perra S, Dell'Oro R, Grassi G, Pincelli AI. It is never too late for a genetic disease: a case of a 79-year-old man with persistent hypokalemia. *Journal of Nephrology*. 2013;26(3):594–8. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.5301/jn.5000256>
42. Larkins N, Wallis M, McGillivray B, Mammen C. A severe phenotype of Gitelman syndrome with increased prostaglandin excretion and favorable response to indomethacin. *Clin Kidney J*. 2014/04/04 ed. 2014;7(3):306–10. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25852896>
43. Liaw LC, Banerjee K, Coulthard MG. Dose related growth response to indometacin in Gitelman syndrome. *Arch Dis Child*. 1999;81(6):508–10. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10569969>
44. Mayan H, Gurevitz O, Farfel Z. Successful treatment by cyclooxygenase-2 inhibitor of refractory hypokalemia in a patient with Gitelman's syndrome. *Clinical Nephrology*. 2002;58(07):73–6. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.5414/cnp58073>
45. Morton A. Eplerenone in the treatment of Gitelman's syndrome. *Internal Medicine Journal*. 2008;38(5):377–377. Diakses pada: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01664.x>



This work is licensed under a Creative Commons Attribution