

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN
KADAR HORMON PARATIROID**

*CORRELATION BETWEEN GLOMERULAR FILTRATION RATE WITH
PARATHYROID HORMONE*

Disusun dan diajukan oleh :

ENDANG MURTINI

C015192003



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

**HUBUNGAN ANTARA LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN
KADAR HORMON PARATIROID**

*CORRELATION BETWEEN GLOMERULAR FILTRATION RATE WITH
PARATHYROID HORMONE*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan diajukan oleh:

ENDANG MURTINI

C015192003

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN ANTARA LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN KADAR HORMON PARATIROID

*CORRELATION BETWEEN GLOMERULAR FILTRATION RATE
WITH PARATHYROID HORMONE*

Disusun dan diajukan oleh :

ENDANG MURTINI

Nomor Pokok : C015192003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 01 Maret 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



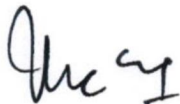
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001

Pembimbing Pendamping



Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp. PD, K-GH
NIP. 195103181978031001

Ketua Program Studi Spesialis 1



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp. PD, K-P, Sp. P(K)
NIP. 197506132008121001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Endang Murtini

NIM : C015192003

Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : “Hubungan Antara Laju Filtrasi Glomerulus dengan Kadar Hormon Paratiroid” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi

Makassar, 01 Maret 2024

Yang Menyatakan,



dr. Endang Murtini

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. DR. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. DR. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus pembimbing tesis saya, guru, dan orang tua saya selama menjalani Pendidikan dari awal masuk pendidikan hingga saat ini. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu dalam melaksanakan pendidikan selama ini serta memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam, juga telah menjadi sosok guru dan orang tua yang sangat berharga dan senantiasa mencurahkan ilmunya serta arahan nya kepada saya.
3. **DR. dr. H. Andi Muh. Takdir, SpAn, KMN** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran universitas Hasanuddin beserta seluruh staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit dalam.
4. **Prof. DR. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku guru besar kami, juga mantan ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, beliau sekaligus sebagai pembimbing tesis saya, guru serta orang tua saya yang sangat berharga sejak awal masuk pendidikan di prodi ilmu penyakit dalam hingga saat ini, terima kasih banyak telah senantiasa banyak meluangkan waktu, tenaga, serta

pikirannya untuk mendidik, memberikan banyak ilmu, mengarahkan, membimbing dan memberi nasehat serta motivasi kepada saya serta selalu memberi jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

5. **Prof. DR. dr. Andi Makbul Aman, SpPD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terima kasih atas kesediaan beliau untuk selalu dapat meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam membimbing kami baik saat visite maupun pada saat pembacaan ilmiah di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak telah menjadi sosok guru sekaligus orang tua yang sangat berharga yang senantiasa mengajar, membimbing dan memberikan nasihat kepada kami selama menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
6. **DR. dr. Harun Iskandar, Sp.PD K-P, SpP (K)** selaku Ketua Program Studi Sp-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terimakasih atas kesediaannya untuk senantiasa memberikan ilmu, arahan, memotivasi dan membantu dalam mengerjakan tugas-tugas selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
7. **Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.d, Sp.PD, K-HOM** selaku mantan Sekretaris Departemen Ilmu penyakit dalam **dan dr. Endy Adnan, Ph.d, Sp.PD, K-R** Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam terpilih, terimakasih atas ilmu, bimbingan dan arahnya selama saya menempuh proses pendidikan.
8. **DR.dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH** selaku pembimbing akademik. Terimakasih telah senantiasa mendidik, mengajar, membimbing, mengarahkan dan memberikan ilmu, arahan kepada saya dalam menjalani proses pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. **DR.dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD** selaku penguji tesis saya. Terima kasih atas kesediaan meluangkan waktu untuk memberikan ilmu, koreksi dan arahnya dalam proses pembuatan tesis saya.

- 10. dr. Pendrik Tandean, Sp.PD, K-KV**, selaku penguji tesis saya, serta pembimbing referat 2 saya. Terima kasih atas kesediaan meluangkan banyak waktunya dalam memberikan ilmu, bimbingan, arahan serta koreksi dan motivasi dalam menyelesaikan dan menyempurnakan tugas saya.
- 11. DR.dr. Faridin HP, Sp.PD, K-R**, selaku selaku Ketua Program Studi Sp-2 Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin serta guru serta pembimbing Laporan Kasus dan Paper Nasional. Terima kasih atas kesediaan beliau meluangkan banyak waktunya dalam memberikan ilmu, bimbingan, arahan serta koreksi dan motivasi dalam menyelesaikan dan menyempurnakan tugas saya selama pendidikan.
- 12. DR.dr. Muh Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)**, selaku pembimbing referat 1 saya. Terima kasih atas kesediaan meluangkan banyak waktunya dalam memberikan ilmu, bimbingan, arahan serta koreksi dan motivasi dalam menyelesaikan dan menyempurnakan tugas saya.
- 13. dr. Arifin Seweng, M.PH** selaku pembimbing statistik saya. Terima Kasih atas kesediaannya meluangkan banyak waktu untuk memberikan ilmu, arahan, bimbingan dan koreksi selama proses penyusunan tesis saya.
- 14. Seluruh Guru-guru Besar, para Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**, yang senantiasa mendidik, memberikan ilmu yang sangat bermanfaat dan banyak membantu saya dalam memperoleh pengalaman selama pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam
- 15. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit yang menjadi tempat saya belajar, RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS. PTN UNHAS, RS. Akademis Jaury, RS. Islam Faisal, RS. Stella Maris, RS. Ibnu Sina dan RSUD Maba** atas segala bantuan, fasilitas dan kerjasamanya selama saya menempuh pendidikan.
- 16. Para staf pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa turut banyak membantu selama saya menempuh pendidikan. Kepada Pak Udin,, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu**

Fira, Pak Hari, Ibu Yayuk, Pak Razak dan Kak Asmi, saya ucapkan banyak terima kasih,

17. Teman Angkatan Januari 2020 :dr. Indra, dr. Arief, dr. Dzulfikar, dr. Rizqullah, dr. Ilham, dr. Wahyu, dr. Robi, dr. Puspa , dr. Elvira, dr. Edwinda, dr. Fitri, dr. Aulia, dr. Renny dr. Wulan, dr. Dian. Terima kasih untuk dapat senantiasa saling membantu, mendukung dan menguatkan dalam menjalani proses pendidikan PPDS Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam.

18. Kepada Tim Penelitian bersama : dr.Akiko, dr. Puspa, dr. Ayu, dr. Abdul Mubdi, dr.Adeh mahardika, dr. A.Purnamasari, dr.Irham, dr. Wahyudi.

19. Teman Seperjuangan di BOARD 48 : dr. Dinul, dr.Fransiska, dr.Samsul, dr. Fadli, dr.Irfana, dr. Rara, dr.Vindy, dr. Marwan, dr. Mutmainah, dr.Suri, dr. Reza, dr. Arny, dr.Winnie, dr. Wahyudi, dr. Irham, dr. Dicky, dr. Ino.

20. Teman sejawat pada peserta PPDS Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terimakasih atas segala bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada kesempatan ini tidak lupa saya menyampaikan rasa cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya pada kedua almarhum orang tua saya : **Alm.H. Darto Suwarno** dan **Almh. Hj. Sanam** Terima Kasih atas segala cinta kasih sayang, ilmu, jerih payah, doa, dukungan dan pengorbanan yang tanpa pamrih kepada saya selama kedua orang tua saya masih hidup, ilmu dan cita cita yang telah saya raih tidak lain adalah berkah dari semua doa doa kedua almarhum orang tua saya dan semoga dapat menjadi amal yang selalu mengalir kan pahala untuk kedua almarhum orang tua saya.

Terima kasih banyak kepada kakak saya tercinta dan terkasih : **Sri Suparti, S.KM, M.Kes-Epid** dan **dr.Sri Martunjung Purusatama**, yang selalu memberikan kasih sayang dan cinta serta dukungan dengan sepenuh hati serta arahan dengan sabar, ikhlas dan senantiasa memberikan doanya selama menempuh masa pendidikan sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan dengan lancar dan baik.

Kepada **dr. Idhul Ade Rikit Fitra** terima kasih atas dukungan sepenuh hati serta doa yang selalu diberikan kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan tugas tugas selama pendidikan dengan lancar. Kepada saudara – saudara saya **Sri wiyana, dr. Meinar Rahma, drg. Dita Widyaningsih, dr. Donna Rachmawati, dr. Ni Putu Diah, serta seluruh Keluarga Besar**, terima kasih atas segala bantuan, dukungan dan doa agar ilmu yang saya dapatkan ini kiranya memberikan manfaat dan berkah bagi banyak orang.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat memberi manfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa melimpahkan rahmatnya bagi kita semua. Amin.

Makassar, 01 Maret 2024

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long vertical stroke extending upwards from the top right.

Endang Murtini

ABSTRAK

Endang Murtini: **Hubungan Antara Laju Filtrasi Glomerulus dengan Kadar Hormon Paratiroid** (dibimbing oleh Haerani Rasyid dan Syakib Bakri).

Latar Belakang dan Tujuan: Penelitian ini meneliti dampak penyakit ginjal kronik (PGK) terhadap keseimbangan mineral dalam tubuh, khususnya kadar hormon paratiroid (HPT). Penelitian menunjukkan peningkatan progresif kadar HPT seiring dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), dimulai pada tahap 3 dengan LFG kurang dari 60 ml/menit/1,73 m². Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan laju filtrasi glomerulus dengan kadar hormon paratiroid.

Metode : Penelitian ini dilakukan dengan melakukan analisis observasional cross-sectional terhadap 60 orang penderita penyakit ginjal kronis (PGK). Sampel terdiri dari 20 orang tahap 3, 20 orang tahap 4, dan 20 orang tahap 5 yang tidak menjalani hemodialisis. Penelitian dilakukan di RS Wahidin Sudirohusodo dan RS Unhas mulai Agustus 2023. Kadar HPT diukur menggunakan kit ECLIA (*Electrochemiluminescence Immunoassay*).

Hasil: Penelitian menunjukkan adanya korelasi antara stadium PGK dan kadar hormon paratiroid (HPT), dengan rata-rata kadar HPT tertinggi sebesar 158,6 pg/mL pada Stadium 5 Non HD. Pada stadium 3, kadar HPT adalah 58,1 pg/mL, sedangkan pada stadium 4 PGK jumlahnya 51,3 pg/mL. Bias sampel mungkin saja terjadi pada stadium 4 . Dalam Hal ini diperoleh pada non-HD stadium 5, kadar hormon paratiroid (HPT) meningkat hingga 158,6 pg/mL.

Kesimpulan: Dalam penurunan LFG, diikuti peningkatan HPT.

Kata kunci: hormon paratiroid, laju filtrasi glomerulus, penyakit ginjal kronik.

ABSTRACT

Endang Murtini: **The Relationship Between Glomerular Filtration Rate and Parathyroid Hormone Levels** (supervised by Haerani Rasyid and Syakib Bakri).

Background and Aim: This study investigates the impact of chronic kidney disease (CKD) on the balance of minerals in the body, specifically parathyroid hormone (PTH). The study revealed a progressive increase in PTH levels as the glomerular filtration rate (LFG) decreases, commencing at stage 3 with a LFG of less than 60 ml/min/1.73 m². The objective of this study is to examine the correlation between glomerular filtration rate with parathyroid hormone levels.

Methods : This study involved conducting an observational cross-sectional analysis of 60 individuals with chronic kidney disease (CKD). The sample consisted of 20 individuals in stage 3, 20 in stage 4, and 20 in stage 5 who were not undergoing hemodialysis. The study was conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital and Unhas Hospital starting from August 2023. PTH levels were quantified using an ECLIA (*Electrochemiluminescence Immunoassay*) kit.

Result: The study revealed a correlation between CKD stages and parathyroid hormone (PTH) levels, with the highest average PTH level of 158.6 pg/mL observed at Stage 5. In stage 3, the PTH levels were 58.1 pg/mL, while in stage 4, they were 51.3 pg/mL. Sample bias may have occurred, thus the potential for elevated PTH levels at stage 4 cannot be dismissed. This was demonstrated in stage 5 non-HD, where the levels of parathyroidhormone (PTH) rose to 158.6 pg/mL.

Conclusion: A decrease LFG, followed by an increase in PTH.

Keywords: parathyroid hormone, glomerular filtration rate, chronic kidney disease.

DAFTAR ISI

SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	iii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS	iiii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR SINGKATAN	xxiv
DAFTAR TABEL	xxv
DAFTAR GAMBAR	xxvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Penyakit Ginjal Kronis.....	3
2.2 Hiperparatiroidisme Sekunder.....	4
2.3 Hiperparatiroidisme Sekunder pada PGK.....	4
BAB III KERANGKA TEORI, DAN VARIABEL PENELITIAN	9
3.1 Kerangka Teori	9
3.2 Kerangka Konsep	10
3.3 Hipotesis Penelitian	10
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	11
4.1 Desain Penelitian	11
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	11
4.3 Populasi Penelitian	11

4.4 Kriteria Inklusi.....	11
4.5 Jumlah Sampel Penelitian.....	11
4.6 Definisi Operasional dan Kriteria objektif	12
4.7 Analisis Data.....	12
4.8 Alur Penellitian.....	12
BAB V HASIL PENELITIAN.....	11
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	11
5.2 Korelasi antara LFG dengan Kadar HPT dan Rerata HPT Berdasarkan Stadium PGK	14
BAB VI PEMBAHASAN.....	18
BAB VII PENUTUP	21
7.1 Ringkasan	21
7.2 Kesimpulan.....	21
7.3 Saran	21
DAFTAR PUSTAKA	22

DAFTAR SINGKATAN

K/DOQI	: <i>Kidney Disease Quality Outcome Initiative</i>
PGK	:Penyakit Ginjal Kronik
HPT	:Hormon Paratiroid
LFGe	: Laju Filtrasi Glomerulus Estimasi
PGK-MBD	: Penyakit Ginjal Kronik Mineral and Bone Disorder
NKF-KDIGO	: <i>The National Kidney Foundation Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
FGF -23	: <i>Fibroblast Growth Factor -23</i>
Na-Pi kontrasporter	: <i>Na-dependent inorganic phosphate (Pi)-cotransporters</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Patofisiologi Hiperparatiroidisme sekunder pada PGK	4
Gambar 2 Korelasi antara LFG dan Kadar HPT pada PGK	10
Gambar 3 Pada PGK stadium 3 didapatkan kadar HPT (58.1) pg/mL.....	16
Gambar 4 Pada PGK stadium 4 didapatkan kadar HPT (51.3)pg/mL	16
Gambar 5 Pada PGK stadium 5 Non Dialisis Kadar HPT (158,6) pg/mL.....	17
Gambar 6 Grafik Kadar HPT menurut Stadium PGK	17

DAFTAR GAMBAR

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	14
Tabel 2. Kadar HPT Berdasarkan Stadium PGK.....	15

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) adalah penyakit yang ditandai dengan adanya kelainan struktur dan atau fungsi ginjal, selama > 3 bulan.¹ Diagnosis dan penentuan stadium didasarkan pada laju filtrasi glomerulus estimasi (LFG) dan / atau penilaian albuminuria (atau proteinuria). Penyakit ginjal kronik ditandai dengan adanya (1) satu atau lebih dari; albuminuria (*albumin excretion rate* 30 mg/24 jam; *albumin creatinin ratio* ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]), abnormalitas pada sedimen urin, gangguan elektrolit dan abnormalitas yang berhubungan dengan kerusakan tubulus, abnormalitas pada pemeriksaan histologi, abnormalitas struktural pada pemeriksaan radiologi, riwayat transplantasi ginjal atau (2) penurunan LFG < 60 mL/menit/1,73m² walaupun tanpa adanya kelainan struktural.³ Penyakit Ginjal Kronik berdasar LFG dibagi menjadi lima tahapan: Tahap-1 LFG >90 mL/menit/1,73m², Tahap-2 LFG 60-89 mL/menit/1,73m², Tahap-3a LFG 45-59 mL/menit/1,73m², Tahap-3b LFG 30-44 mL/menit/1,73m², Tahap-4 LFG 15-29 mL/menit/1,73m², Tahap-5 LFG <15 mL/menit/1,73m².¹

Pada penyakit ginjal kronik (PGK), khususnya dalam hal ini pengaruh PGK terhadap adanya gangguan hormon paratiroid, adalah adanya kadar hormon paratiroid yang semakin meningkat oleh karena adanya kerusakan ginjal. Dalam hal ini kerusakan ginjal dengan adanya penurunan massa ginjal menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus, yang berakibat menurunnya ekskresi fosfat sehingga terjadi hiperfosfatemia, dalam hal ini kondisi tersebut menyebabkan adanya peningkatan *Fibroblast Growth Factor -23* (FGF-23). Peningkatan FGF-23 pada pasien PGK merupakan respon fisiologis peningkatan kadar fosfat melalui penurunan ekspresi *NaPi-IIa* dan *NaPi-IIc co transporter* di ginjal yang selanjutnya akan menurunkan reabsorpsi fosfat sehingga terjadi peningkatan ekskresi fosfat. *Fibroblast Growth Factor-23* juga akan menghambat *NaPi-IIb co transporter* di usus halus sehingga absorpsi fosfat di usus halus menurun.^{2,6,7,9,10} Kondisi peningkatan hormon paratiroid juga disebabkan oleh karena hipokalsemia

yang terjadi akibat menurunnya absorpsi kalsium dalam usus, dalam hal ini merupakan pengaruh adanya penurunan kalsitriol efek dari menurunnya enzim *1 α -Hydroxylase* akibat kerusakan ginjal pada PGK.¹ Kondisi lain yang dapat menyebabkan meningkatkan kadar hormon paratiroid yakni kondisi malnutrisi.^{1,18} Dari penelitian di Amerika disebutkan 1814 pasien dari 153 center menunjukkan adanya peningkatan kadar hormon paratiroid >65 pg/mL pada penyakit ginjal, yang terjadi mulai dari stadium 3 hingga stadium 4-5 HD. Dilaporkan pasien dengan LFG <20 mL/menit/1.73m², 90% terjadi peningkatan hormon paratiroid.¹⁹

Dari studi penelitian lain yang juga telah dilakukan di Amerika sebanyak 5108 pasien PGK stadium 3-4 yang mengalami peningkatan kadar hormon paratiroid, dalam jangka waktu sepuluh tahun terjadi komplikasi berupa patah tulang serta gangguan kardiovaskular, dan meningkat angka kematian.¹²

Jacques Rottembourg dkk, pada penelitiannya di Prancis tahun 2015 terhadap 1.268 pasien dengan meneliti pentingnya terapi hiperparatiroidisme sekunder pada PGK.⁵

Penelitian ini merupakan sub analisis dari penelitian PGK-MBD yang telah dilakukan tahun 2021. Penelitian ini berjudul hubungan antara laju filtrasi glomerulus terhadap kadar hormon paratiroid.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian tersebut di atas, diajukan rumusan masalah yaitu bagaimana hubungan antara penurunan LFG dengan Kadar HPT.

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui hubungan antara penurunan LFG dengan Kadar HPT.

1.4 Manfaat Penelitian

Diharapkan dengan mengetahui hubungan antara LFG dengan kadar HPT dapat dijadikan acuan tatalaksana hiperparatiroidisme sekunder pada pasien PGK.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Ginjal Kronis

Kidney Disease Quality Outcome Initiative (K/DOQI) mendefinisikan, penyakit ginjal kronis (PGK) sebagai kelainan struktur dan atau fungsi ginjal, selama > 3 bulan yang berdampak bagi kesehatan. Diagnosis dan penentuan stadium didasarkan pada laju filtrasi glomerulus estimasi (LFG) dan penilaian albuminuria (atau proteinuria). Penyakit ginjal kronik ditandai dengan adanya (1) satu atau lebih dari; albuminuria (albumin excretion rate 30 mg/24 jam; albumin creatinin ratio > 30 mg/g [>3 mg/mmol]), abnormalitas pada sedimen urin, gangguan elektrolit dan abnormalitas yang berhubungan dengan kerusakan tubulus, abnormalitas pada pemeriksaan histologi, abnormalitas struktural pada pemeriksaan radiologi, riwayat transplantasi ginjal, atau (2) penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) ≤ 60 ml/menit/1,73 m². Perlangsungan PGK dibagi menjadi lima tahap berdasarkan penurunan LFG yaitu tahap 1 (LFG > 90 ml/menit/1,73m²), tahap 2 (LFG 60-89 ml/menit/1,73m²), tahap 3 (LFG 30-59 ml/menit/1,73m²), tahap 4 (LFG 15-29 ml/menit/1,73m²), dan tahap 5 (LFG <15 ml/menit/1,73 m²).¹

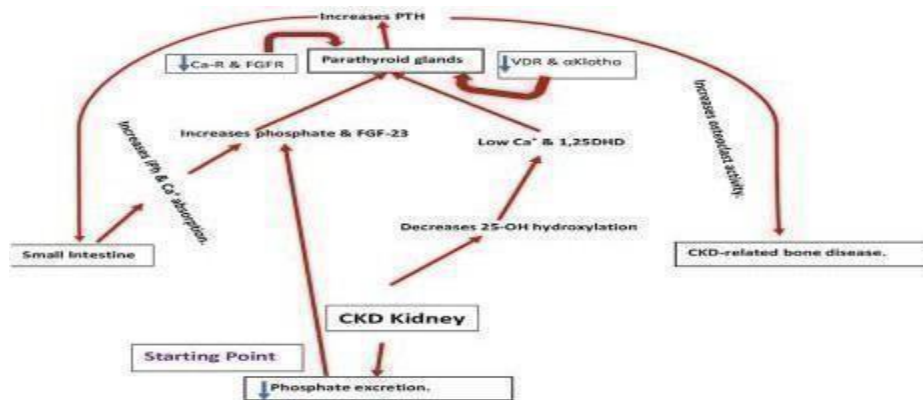
Penyakit ginjal kronis tersering diidentifikasi melalui pemeriksaan rutin dengan serum profil kimia. Lebih jarang, pasien mungkin mengalami gejala seperti hematuria. Apabila PGK sudah lanjut, pasien dapat mengeluh sering kelelahan.¹ Pemeriksaan fisik yang mendetail dapat memberikan petunjuk tambahan mengenai penyebab yang mendasarinya, diantaranya dari pemeriksaan fisik mata tampak adanya konjungtiva anemis.¹ Penyebab utama dari PGK diantaranya adalah diabetes mellitus, hipertensi, glomerulonefritis, infeksi atau obstruksi, penyakit ginjal polikistik serta sebab-sebab lainnya.¹ Ada beberapa faktor sosiodemografi yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko PGK, termasuk ras non-kulit putih, pendidikan rendah, pendapatan rendah. Dibandingkan dengan orang kulit putih, orang Amerika keturunan Afrika dan

penduduk Kepulauan Pasifik memiliki risiko yang jauh lebih besar untuk terkena penyakit ini, hal ini sebagian disebabkan oleh peningkatan prevalensi hipertensi, diabetes, dan obesitas.¹

Penyakit ginjal kronik memberi dampak pada seluruh sistem dalam tubuh dengan angka morbiditas dan mortalitas tinggi.¹ Prevalensi PGK seluruh tahap bervariasi antara 11 – 13% di berbagai wilayah di dunia meningkat dan merupakan sebab tersering ke-18 kematian secara global pada *Global Burden of Disease Study 2010* (meningkat dari peringkat ke-27 pada 1990).¹⁷⁻¹⁸

2.2 Hiperparatiroidisme Sekunder

Hiperparatiroidisme sekunder merupakan suatu kondisi dimana terjadi peningkatan sintesis dan sekresi HPT dari kelenjar paratiroid akibat stimulus dari luar, dalam hal ini paling sering terjadi pada PGK. Hormon paratiroid (*parathomone/HPT*) merupakan suatu polipeptida rantai tunggal yang terdiri dari 84 asam amino, diantaranya urutan asam amino ini merupakan aktifitas biologis utama HPT terletak pada *N-terminal*, sedangkan *C-terminal fragment* yang terdapat dalam jumlah besar dalam sirkulasi dianggap secara biologis tidak aktif karena tidak mempunyai aktifitas terhadap reseptor paratiroid.^{16,17,18} Hormon paratiroid yang mengandung *N-terminal* dan *C-terminal* disebut sebagai iHPT. Aksi kerja HPT adalah : (1) efek fosfaturik pada ginjal; (2) peningkatan kadar kalsium melalui peningkatan resorpsi kalsium dari osteoklas tulang, peningkatan reabsorpsi kalsium di tubulus ginjal dan di usus halus serta; (3) peningkatan sintesis kalsitriol. Patomekanisme hiperparatiroidisme sekunder merupakan interaksi dari terjadinya peningkatan kadar fosfat dan FGF- 23 serta defisiensi kalsium dankalsitriol.¹⁶



Gambar 1. Patofisiologi Hiperparatiroidisme sekunder

Patomekanisme hiperparatiroidisme sekunder diawali dari adanya kondisi penyakit ginjal kronik yang telah mengalami penurunan massa ginjal sehingga menyebabkan adanya penurunan fungsi organ, dimana menurunnya LFG, mengakibatkan adanya gangguan homeostasis fosfat yang menyebabkan hiperfosfatemia dan mengaktifasi adanya adanya peningkatan FGF-23.¹⁵⁻¹⁶

Fibroblast Growth Factor 23 merupakan protein yang utamanya disintesis oleh sel tulang (sebagian besar oleh osteoklast dan sebagian kecil oleh osteoblast). Aksi kerja FGF-23 terjadi apabila FGF-23 berikatan dengan kompleks reseptor FGF-23/ α -klotho. Peningkatan FGF-23 pada pasien PGK merupakan respon fisiologis peningkatan kadar fosfat melalui penurunan ekspresi *Na-dependent inorganic Phosphate (NaPi) IIa* dan *NaPi- IIc co transporter* di ginjal yang selanjutnya akan menurunkan reabsorpsi fosfat sehingga terjadi hiperfosfatemia. *Fibroblast Growth Factor- 23* juga akan menghambat *NaPi-IIb co transporter* di usus halus sehingga absorpsi fosfat di usus halus menurun. Peningkatan FGF-23 mengakibatkan penurunan enzim *1 α -hydroxylase* sehingga terjadi penurunan kalsitriol, serta menurun absorpsi kalsium di usus sehingga terjadi hipokalsemi serta menyebabkan peningkatan sintesis dan sekresi HPT, sehingga menyebabkan kondisi hiperparatiroidisme sekunder.^{2,4,6,7,9-10}

Pedoman KDIGO merekomendasikan agar skrining dan pengelolaan HPT dimulai untuk semua pasien dengan penyakit ginjal kronis stadium 3.¹ Sejak tahun 1990, penatalaksanaan medis hiperparatiroidisme dengan analog vitamin D,

pemberian terapi pengikat fosfat, dan obat kalsimimetik telah memperluas pilihan pengobatan, namun beberapa pasien masih memerlukan paratiroidektomi untuk mengurangi gejala sisa dari penyakit hiperparatiroidisme sekunder tersebut.^{1,2,14}

2.3 Hiperparatiroidisme Sekunder pada PGK

Hiperparatiroidisme sekunder pada penyakit ginjal kronik adalah suatu kondisi terajadinya peningkatan hormon paratiroid (HPT) akibat kerusakan ginjal sehingga menyebabkan adanya penurunan LFG yang mengakibatkan adanya gangguan homeostasis kalsium serta fosfat. Dalam hal ini gangguan homeostasis kalsium menyebabkan adanya kondisi hipokalsemia yang disebabkan berkurangnya sintesis kalsitriol oleh karena adanya hambatan pada enzim *1 α -Hydroxylase*. Serta kondisi hiperparatiroidisme sekunder disebabkan adanya gangguan homeostasis fosfat menyebabkan aktivasi FGF-23 yang memicu adanya peningkatan pelepasan HPT. Pada hiperparatiroidisme sekunder, semua kelenjar paratiroid membesar karena hiperplasia paratiroid.^{2,15-16} Hiperparatiroidisme sekunder merupakan salah satu komplikasi dari PGK tahap lanjut yang terbukti meningkatkan morbiditas dan mortalitas^{12,17,18} Berikut mekanisme HPT dalam metabolisme tubuh:^{15,16,17} HPT merangsang osteoklas dan peningkatan resorpsi tulang, untuk meningkatkan kadar kalsium dan fosfor serum. HPT mengaktifkan 1- α -hidroksilase di ginjal, yang mengkatalisis konversi nonaktif 25-hidroksi (25-OH) vitamin D untuk mengaktifkan 1,25 dihidroksi vitamin D.

HPT meningkatkan reabsorpsi kalsium dan menurunkan reabsorpsi fosfor di ginjal. Sehingga meningkatkan *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF-23). Pada PGK, kadar FGF-23 semakin meningkat dan meningkatkan mortalitas dengan resiko tinggi penyakit kardiovaskular pada PGK. Patogenesis hiperparatiroidisme sekunder pada PGK kompleks dan belum sepenuhnya dipahami.² Peningkatan kadar HPT biasanya terjadi ketika laju filtrasi glomerulus (LFG) turun di bawah 60 mL/menit/1,73 m². Kelainan pada kadar fosfor dan kalsium serum cenderung terjadi pada penyakit PGK dengan kondisi (LFG turun di bawah 60 mL/menit/1,73 m³). Pada kondisi PGK dengan adanya LFG yang semakin menurun, menyebabkan adanya gangguan homeostasis kalsium sehingga

menyebabkan terjadinya hipokalsemia yang secara tidak langsung menyebabkan peningkatan lebih lanjut dalam produksi HPT. PGK juga menyebabkan penurunan aktivitas 1- α -hidroksilase, sehingga menurunkan 1,25-OH vitamin D, pada kondisi kekurangan vitamin D 1,25-OH akan menghambat penyerapan kalsium di saluran cerna dan juga secara langsung merangsang kelenjar paratiroid untuk produksi HPT.^{2,16} Dua komplikasi terpenting dari hiperparatiroidisme sekunder adalah 1) osteodistrofi ginjal dan 2) penyakit kardiovaskular. Menyadari bahwa komplikasi osteodistrofi ginjal dan kardiovaskular yang terlihat pada PGK adalah manifestasi dari sindrom yang saling terkait lebih luas. National Kidney Foundation memprakarsai istilah “kelainan mineral dan tulang pada PGK” untuk menggambarkan patofisiologi kompleks gangguan kalsium, fosfat, dan HPT yang terlihat pada PGK. Kondisi tersebut ditekankan untuk memberikan perhatian dini terhadap komplikasi dalam upaya memperbaiki angka morbiditas dan mortalitas. Osteodistrofi ginjal yang merupakan salah satu komplikasi pada hiperparatiroidisme sekunder, dalam hal ini mengacu pada kelainan tulang yang disebabkan oleh disregulasi metabolisme mineral pada PGK, termasuk salah satunya adalah osteomalasia. Osteomalasia adalah suatu keadaan yang ditandai dengan adanya gangguan mineralisasi pada tulang. Kalsium, fosfat, dan vitamin D sangat dibutuhkan dalam mineralisasi tulang. Dalam hal ini osteomalasia merupakan osteodistrofi ginjal yang diakibatkan oleh karena adanya defisiensi vitamin D serta adanya penurunan reabsorpsi fosfat pada tubulus ginjal. Selain itu, contoh lain dari osteodistrofi ginjal yakni *fibrosis cystica* yang merupakan penyakit tulang yang disebabkan oleh adanya kondisi dari peningkatan konsentrasi HPT yang merangsang aktivitas osteoklas. Hal ini dapat menyebabkan komplikasi terjadinya patah tulang. Dengan resorpsi tulang yang berlangsung lama, pasien dapat mengalami pengeroposan tulang yang kemudian digantikan oleh jaringan fibrosa.^{2,14,15,16}

Gangguan kalsium dan fosfat akibat hiperparatiroidisme sekunder pada PGK dapat mempercepat kalsifikasi vaskular. Kalsifikasi jaringan kardiovaskular dapat mempengaruhi miokardium, konduksi atrium-ventrikular, dan fungsi katup.² Selain itu, kalsifikasi koroner dapat meningkatkan risiko terjadinya

kematian pada pasien. Efek merugikan dengan terjadinya hiperfosfatemia, menyebabkan komplikasi penyakit kardiovaskular pada pasien PGK. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa FGF-23 teraktivasi akibat adanya hiperfosfatemia dapat menginduksi miosit otot polos arteri yang menyebabkan kalsifikasi vaskular. Hiperparatiroidisme dengan konsentrasi HPT ≥ 600 pg/mL dapat meningkatkan risiko kematian kardiovaskular, meskipun secara rinci hubungan ini masih diperdebatkan.^{2,14,15,16}

Penatalaksanaan awal hiperparatiroidisme sekunder pada PGK mengikuti pendekatan bertahap dengan tujuan mengoptimalkan kadar fosfat dan kalsium serum melalui kombinasi diet rendah fosfat, pemberian terapi pengikat fosfat, pemberian vitamin D, dan obat-obatan kalsimimetik.^{2,14,17,20}