

TESIS

HIPERPARATIROIDISME SEKUNDER PADA PENDERITA GAGAL GINJAL

**Hubungannya dengan lama hemodialisis, kadar kalsium
dan fosfat plasma serta adanya diabetes melitus**



Oleh :

NELLA SUHUYANLY

P2404202008

**PROGRAM PASCA SARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2007**

**HIPERPARATIROIDISME SEKUNDER PADA PENDERITA
PENYAKIT GINJAL KRONIK TAHAP AKHIR :
Hubungan dengan lama hemodialisis, kadar kalsium
dan fosfat plasma serta adanya diabetes melitus**

**SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM ON
RENAL FAILURE PATIENTS :
Correlation between duration of hemodialysis,
plasma level of calcium and phosphate and the
present of diabetes mellitus**

T E S I S

**SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENCAPAI GELAR
DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM**

**PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I**

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH

NELLA SUHUYANLY

KEPADA

**PROGRAM PASCASARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2007**

LEMBARAN PENGESAHAN

Pembimbing:

Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH :

Makassar, 14 Maret 2007

Ketua Bagian
Bagian Ilmu Penyakit Dalam

Ketua Program Studi
Bagian Ilmu Penyakit Dalam

Prof.dr.A.Rifai Amirudin,SpPD-KGEH
KGH
NIP. 130 350 838

Prof.DR.dr.Syakib Bakri,SpPD-
KGH
NIP. 130 682 293

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan segala puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas semua kasih dan karunia-Nya yang berlimpah, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin mengemukakan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ketua Konsorsium Ilmu Kesehatan di Jakarta, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Prof.Dr.dr.Idrus Paturusi, SpBO, FICS, Rektor Universitas Hasanuddin dan Prof.Dr.Ir.H.Radi A. Gani, mantan rektor serta Prof.Dr.Ir. Natsir Nessa, MS, Direktur Program Pascasarjana dan Prof.Dr.H.Andi Husni Tanra, SpAn (K), PhD, mantan Direktur Program Pascasarjana, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Dr. Irawan Yusuf, PhD, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Prof.Dr.dr. Idrus Paturusi, SpBO, FICS, mantan dekan, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. Prof.dr.H.A.Rifai Amirudin, SpPD-KGEH, Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Prof.Dr.dr.H.A. Halim Mubin, MSc, SpPD-KPTI mantan ketua bagian, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing, dan memberi nasihat-nasihat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti pendidikan Dokter Spesialis Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
5. Prof.Dr.dr.H. Syakib Bakri, SpPD-KGH, Ketua Program Studi (KPS) Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Prof.dr.H.A. Rifai Amirudin, SpPD-KGEH mantan ketua program studi, yang senantiasa memberikan motivasi, mengatur, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan saya selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

6. Prof.Dr.dr.H. Syakib Bakri, SpPD-KGH selaku pembimbing atas kesediaannya membimbing saya sejak dari perencanaan hingga selesainya penulisan karya akhir ini. Beliau telah banyak memberi masukan, catatan perbaikan, saran-saran dan kritik membangun demi penyempurnaan tulisan ini dah jauh daripada itu, dengan tidak jemu-jemunya mendidik, memberi nasihat, memberi semangat dan membimbing serta memberi contoh suri tauladan selama masa mengikuti pendidikan.
7. Seluruh Guru Besar/ Staf Pengajar dan Konsultan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof.Dr.dr. Santa Jota, SpPD, SpJP -(K), FIHA, Prof.dr.H.Junus Alkatiri, SpPD, SpJP -(K), FIHA, Prof. dr.H.A.M. Akil, SpPD-KGEH, Prof.dr. Agus Tessa, SpPD-KGH, Prof.dr.John M.F. Adam, SpPD-KEMD, Prof.Dr.dr.Edu S. Tehupeioro, SpPD-KR, Prof.dr. H.A. Rifai Amiruddin, SpPD-KGEH, Prof.dr.Harsinen Sanusi, SpPD-KEMD, Prof.dr.Amir Abdullah, SpP, SpPD-KP, Prof.Dr.dr. Halim Mubin, MSc. SpPD-KTI, Prof.Dr.dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH, Prof.dr.H. Hamid Tahir, PhD. SpPD, dr. H. Muh. Junus Patau, SpP, SpPD-KP, Dr.dr.H. Ali Aspar M, SpPD, SpJP-(K), FIHA, Dr.dr.H. Syamsu, SpPD-KAI, dr.H.Andi Fachruddin Benyamin, SpPD-KHOM, juga kepada Prof.dr.Peter Kabo, PhD, SpJP, FIHA, SPFK, dr.Handoko Tjandrasusilo, SpP, dr. Pendrik Tandean, SpPD, dr. Khalid Saleh, SpPD, dr. A.Makbul Aman, SpPD, dr. Bambang Budiono, SpJP, FIHA, dr. Faridin SpPD-KR, dr. Irawati, SpP, dr. Hasyim Kasim, SpPD, dr. Nur Ahmad Tabri, SpPD, dr. Wasis Udaya, SpPD, dr. Idar Mappangara, SpPD, dr. Tutik Harjianti, SpPD, dr. Husaini Umar, SpPD, dr. M. Ilyas SpPD, dan dr. Zaenab Djafar SpPD, yang telah mendidik dan membimbing kami dengan penuh perhatian selama mengikuti pendidikan spesialisasi ini.
8. Prof. dr. Farid Nur Mantu, SpBA (K), Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Prof. Dr. dr. H. Syarifuddin Rauf, SpA (K) mantan koordinator PPDS-I bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
9. Para Direktur dan Staf RS dimana saya telah mengikuti pendidikan yaitu RS. Wahidin Sudirohusodo, RSUD Labuang Baji, RS. Akademis Jaury, RS. Islam Faisal, RS. Stella Maris, RS. Ibnu Sina, dan RS Umum Tarakan, atas segala bantuan fasilitas dan kerja samanya selama pendidikan saya.
10. Para pegawai Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Paramedis, Pekarya pada masing-masing rumah sakit dimana

saya mengikuti pendidikan spesialisasi ini, atas segala bantuan dan kerjasama yang baik selama ini.

11. Para partisipan dengan penuh kesadaran dan keikhlasan untuk mengikuti penelitian ini.
12. Seluruh teman sejawat peserta program PPDS-I Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas jalinan persaudaraan selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya tak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan saya yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Handy dan Meny Suhuyanly yang amat saya cintai, yang telah memberikan dukungan serta kasih sayang mereka yang luar biasa sehingga sela lu tercipta suasana yang kondusif dalam keluarga yang sangat membantu saya selama menjalani masa pendidikan ini.

Kepada suami saya yang teramat saya kasihi, dr. Hawreyvian Rianda Seputra, SpOG yang sungguh hanya dengan ketabahan, kesabaran, kesetiaan, pengertian, bantuan, dorongan serta doa yang tak henti-hentinyalah yang membuat saya mampu mengikuti pendidikan dengan baik.

Akhirnya kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu demi satu secara langsung maupun tidak langsung, saya ucapkan banyak terima kasih.

Akhir kata, semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kepada Tuhan Yang Maha Esa jualah kita panjatkan segala puji, hormat dan rasa syukur yang tak terkira atas segala berkat dan pertolonganNya yang tak henti-hentinya.

Makassar, Maret 2007

Penulis

Nella Suhuyanly

DAFTAR ISI

Lembar pengesahan	i
Kata pengantar.....	ii
Daftar isi	v
Daftar lampiran.....	vii
Daftar gambar.....	viii
Daftar tabel.....	ix
Daftar singkatan.....	x
Abstrak	xi
Abstract	xii
Bab I PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang penelitian	1
B. Rumusan masalah	3
C. Tujuan penelitian.....	3
D. Manfaat penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Hormon paratiroid	5
1. Aksi kerja hormon paratiroid	5
2. Pengukuran PTH serum	6
B. Hiperparatiroidisme sekunder pada penderita penyakit ginjal kronik7	
1. Peranan kalsium dan <i>calcium-sensing receptor</i>	8
2. Peranan fosfat	9
3. Peranan vitamin D dan <i>Vitamin D Receptor</i>	10
4. Resistensi skeletal terhadap PTH.....	11
5. Faktor-faktor lain	12
C. Konsekuensi klinis hiperparatiroidisme sekunder.....	12
1. Efek skeletal	12
2. Efek non-skeletal	13
D. Diagnosis hiperparatiroidisme sekunder	14
E. Penatalaksanaan hiperparatiroidisme sekunder.....	15
1. Kontrol hiperfosfatemia.....	15
2. Koreksi defisiensi kalsitriol.....	16
3. Koreksi hipokalemia.....	17
4. Hemodialisis	20
5. Paratiroidektomi.....	21
G. Diabetes melitus dan hiperparatiroidisme sekunder.....	21
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
PENELITIAN	23
A. Kerangka teori	23
B. Kerangka konsep	24
C. Hipotesis penelitian	24
D. Variabel penelitian	24

BAB IV METODE PENELITIAN	25
A. Jenis penelitian	25
B. Tempat dan waktu penelitian	25
C. Populasi dan sampel penelitian	25
D. Kriteria inklusi dan eksklusi	25
E. Besar sampel	25
F. Definisi operasional	26
G. Cara pemeriksaan.....	27
H. Kriteria objektif	27
I. Metode pengumpulan sampel	27
J. Metode pengumpulan data	28
K. Persetujuan etika penelitian tindakan medik	28
L. Metode analisis data	28
M. Alur penelitian	29
BAB V HASIL PENELITIAN	30
A. Gambaran umum	30
B. Analisis hubungan kadar iPTH dengan lama hemodialisis	31
C. Analisis hubungan antara kadar kalsium plasma dengan kadar iPTH	32
D. Analisis hubungan antara kadar fosfat plasma dengan kadar iPTH	33
E. Analisis rerata kadar iPTH dengan adanya diabetes melitus.....	34
BAB VI PEMBAHASAN	35
A. Gambaran umum	35
B. Analisis hubungan kadar iPTH dengan lama hemodialisis.....	36
C. Analisis hubungan antara kadar kalsium plasma dengan kadar iPTH	37
D. Analisis hubungan antara kadar fosfat plasma dengan kadar iPTH	37
E. Analisis rerata kadar iPTH dengan adanya diabetes melitu.....	38
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	40
A. Kesimpulan.....	40
B. Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Formulir penelitian

Lampiran 2. Surat pernyataan persetujuan

Lampiran 3. Keterangan kelaikan etik

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Aksis paratiroid	6
Gambar 2. Kadar kalsium dan PTH plasma pada berbagai keadaan hiperparatiroidisme	7
Gambar 3. Patogenesis hiperparatiroidisme sekunder	8
Gambar 4. Algoritma penatalaksanaan gangguan metabolisme kalsium-fosfat pada penderita PGK sedang– berat.....	19
Gambar 5. Analisis hubungan antara kadar iPTH dengan lama hemodialisis	31
Gambar 6. Analisis hubungan antara kadar kalsium dengan kadar iPTH.....	32
Gambar 7. Analisis hubungan antara kadar fosfat dengan kadar iPTH.....	33
Gambar 8. Analisis rerata kadar iPTH dengan diabetes melitus.....	34

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Efek kalsitriol terhadap kelenjar paratiroid	11
Tabel 2. Klasifikasi osteodistrofi renal.....	13
Tabel 3. Target penatalaksanaan hiperparatiroidisme sekunder	15
Tabel 4. Karakteristik dasar populasi penelitian	30
Tabel 5. Gambaran rerata kadar iPTH berdasarkan adanya DM.....	34

DAFTAR SINGKATAN

ABD	: <i>Adynamic bone disease</i>
ACPB	: <i>Aluminium-containing phosphate binder</i>
CaR	: <i>Calcium sensing receptor</i>
CCPB	: <i>Calcium-containing phosphate binder</i>
CPTH	: <i>C-terminal fragments of PTH</i>
CUA	: <i>Calcific uremic arteriopathy</i>
DM	: <i>Diabetes mellitus</i>
HD	: <i>Hemodialysis</i>
HPTS	: <i>Hiperparatiroidisme sekunder</i>
iPTH	: <i>intact parathyroid hormone</i>
IRMA	: <i>iPTH immunoradiometric assay</i>
KDOQI	: <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
LFG	: <i>Laju filtrasi glomerulus</i>
LPT	: <i>Luas permukaan tubuh</i>
mRNA	: <i>messenger RNA</i>
NFK	: <i>National Kidney Foundation</i>
OR	: <i>Osteodistrofi renal</i>
PD	: <i>Peritoneal dialysis</i>
PGK	: <i>Penyakit ginjal kronik</i>
PTH	: <i>Parathyroid hormone</i>
PTH1R	: <i>Parathyroid hormone 1 receptor</i>
PTH2R	: <i>Parathyroid hormone 2 receptor</i>
PTH-rP	: <i>PTH related peptide</i>
rHuEPO	: <i>recombinant human erythropoietin</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor-β</i>
VDR	: <i>Vitamin D receptor</i>
VDRE	: <i>Vitamin D response element</i>

ABSTRAK

NELLA SUHUYANLY: Hiperparatiroidisme sekunder pada penderita gagal ginjal: Hubungannya dengan lama hemodialisis, kadar kalsium dan fosfat plasma serta adanya diabetes melitus (dibimbing oleh Syakib Bakri).

Hiperparatiroidisme sekunder adalah suatu keadaan dimana terjadi hiperaktivitas kelenjar paratiroid dan peningkatan sekresi hormon paratiroid sebagai mekanisme kompensasi untuk mempertahankan kadar fosfat, kalsium dan kalsitriol dalam batas normal pada penderita penyakit ginjal kronik. Pada penyakit ginjal kronik ditemukan peningkatan kadar hormon paratiroid hingga 2–3 kali normal untuk mempertahankan *turnover* tulang. Adanya peningkatan kadar hormon paratiroid ini sangat dipengaruhi oleh kadar kalsium, fosfat dan kalsitriol plasma disamping juga dipengaruhi oleh lama hemodialisis dan adanya diabetes melitus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara lama hemodialisis, kadar kalsium dan fosfat plasma serta adanya diabetes melitus dengan terjadinya hiperparatiroidisme sekunder pada penderita gagal ginjal (laju filtrasi glomerulus < 15 mg/menit/m² luas permukaan tubuh)

Metode penelitian adalah *observasional* dengan pendekatan *cross sectional*. Dilakukan penelitian terhadap 78 pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisis di RS Akademis Jaury, RS. Wahidin Sudirohusodo, RS. Labuang Baji dan RS. Stella Maris, Makassar mulai Maret 2006 - Januari 2007. Disebut hiperparatiroidisme sekunder jika kadar *intact parathyroid hormone* (iPTH) > 65 pg/mL. Pasien yang mendapat asupan kalsium, dan vitamin D serta obat pengikat fosfat dalam waktu 4 minggu dikeluarkan dari penelitian. Semua pasien diperiksa kadar iPTH, kalsium dan fosfat plasma.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa 82,23% penderita mempunyai kadar iPTH > 65 pg/mL dengan rerata umur 50,34 ± 12,43 tahun dan telah menjalani HD selama 21,85 ± 24,44 bulan. Terdapat hubungan yang bermakna secara signifikan antara kadar iPTH dengan lama hemodialisis ($r = 0,237$; $p = 0,000$) dan antara peningkatan kadar fosfat dengan kadar iPTH plasma ($r=0,156$; $p = 0,001$), sedangkan peningkatan kadar kalsium juga ditemukan seiring dengan peningkatan kadar iPTH meskipun secara statistik tidak bermakna. Pada penderita gagal ginjal diabetik dapat ditemukan kadar iPTH yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada non-diabetik ($p = 0,01$).

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara masing-masing variabel, yaitu lama hemodialisis, kadar kalsium dan fosfat plasma, serta adanya diabetes melitus dengan kadar iPTH plasma.

ABSTRACT

NELLA SUHUYANLY: Secondary hyperparathyroidism on renal failure patients : Correlation between duration of hemodialysis, plasma level of calcium and phosphate and the present of diabetes mellitus (supervised by Syakib Bakri).

Secondary hyperparathyroidism is a condition characterized by hyperactivity and increase secretion of parathyroid gland as a compensatory mechanism to maintain phosphate, calcium and calcitriol plasma level within normal range in a renal failure patients. In this condition, the level of parathyroid hormone was increased up to 2 – 3 times normal level to maintain normal bone turnover. This process was affected by phosphate, calcium and calcitriol serum level and so do duration of dialysis and the present of diabetes mellitus. This study was conducted to investigate the correlation between duration of hemodialysis, plasma level of calcium and phosphate, the present of diabetes mellitus with secondary hyperparathyroidism on renal failure patients (glomerulus filtration rate < 15 mg/min/m² body surface).

This is an observational study with cross sectional approach. Seventy eight renal failure patients which were on hemodialysis procedure in RS Akademis Jaury, RS. Wahidin Sudirohusodo, RS. Labuang Baji dan RS. Stella Maris were collected between March 2006 – January 2007. Secondary hyperparathyroidism was defined if *intact parathyroid hormone* (iPTH) level > 65 pg/mL . Those with prior history (less than 4 weeks) of calcium and vitamin D supplementation or phosphate binder were excluded from this study.

Result of this study informed that 82,23% patients had iPTH level > 65 pg/mL with mean age was 50,34 ± 12,43 year old and mean duration of hemodialysis was 21,85 ± 24,44 months. There were a significant correlation between level of iPTH with duration of hemodialysis ($r = 0,237$; $p = 0,000$) and between phosphate and iPTH plasma level ($r=0,156$; $p = 0,001$), but the correlation between calcium and iPTH plasma level was not statistically significant. Due to renal failure diabetic patients, the level of iPTH was statistically lower than non-diabetic group ($p=0,01$).

From this study, we can conclude that there were a correlation between each variable, ie. duration of hemodialysis, calcium and phosphate plasma level, the present of diabetes mellitus with iPTH plasma level.

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Hiperparatiroidisme sekunder (HPTS) adalah suatu keadaan dimana terjadi hiperaktivitas kelenjar paratiroid dan peningkatan sekresi hormon paratiroid (PTH) sebagai mekanisme kompensasi untuk mempertahankan kadar fosfat, kalsium dan kalsitriol dalam batas normal pada penderita penyakit ginjal kronik (PGK).^{1, 2}

Ginjal berperan penting pada homeostasis mineral seperti kalsium dan fosfat serta merupakan tempat sintesis *1 α ,25-dihydroxy-cholecalciferol* ($1\alpha,25-(OH)_2D_3$ = kalsitriol) dimana pada PGK terjadi retensi fosfat, hipokalsemia, dan penurunan kadar kalsitriol, yang melatarbelakangi terjadinya HPTS.³

Penyakit ginjal kronik adalah kelainan ginjal berupa kelainan struktural atau fungsional yang dimanifestasikan oleh kelainan patologi atau petanda kerusakan ginjal secara laboratorik atau kelainan pada pemeriksaan radiologi, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) yang berlangsung lebih dari 3 bulan. Penyakit ginjal kronik juga didefinisikan sebagai penurunan LFG < 60 ml/menit/1,73 m² luas permukaan tubuh (LPT) selama lebih 3 bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal.⁴

Kelompok kerja *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI) dan *National Kidney Foundation* (NFK) membuat klasifikasi stadium PGK berdasarkan penurunan fungsi ginjal yang diukur dengan LFG, sebagai berikut:⁴

- Stadium 1 : kerusakan ginjal dengan fungsi ginjal normal atau meningkat (LFG = 90 ml/menit/1,73 m² LPT)
- Stadium 2 : kerusakan ginjal dengan penurunan fungsi ginjal ringan (LFG 60 - 89 ml/menit/1,73 m² LPT)
- Stadium 3 : penurunan fungsi ginjal sedang (LFG 30 - 59 ml/menit/1,73 m² LPT)
- Stadium 4 : penurunan fungsi ginjal berat (LFG 15 – 29 ml/menit/1,73 m² LPT)
- Stadium 5 (tahap akhir) : gagal ginjal (LFG < 15 ml/menit/1,73 m² LPT)

Secara fisiologis, ekskresi fosfat utamanya diperani oleh ginjal. Apabila LFG <60 ml/menit/1,73 m² LPT akan terjadi retensi fosfat akibat penurunan

ekskresi fosfat, tetapi kadar fosfat tetap berusaha dipertahankan dalam batas normal melalui 2 mekanisme adaptif, yaitu (1) peningkatan ekskresi fosfat oleh PTH^{6,6} dan (2) pembuangan fosfat melalui jalur non renal yang difasilitasi oleh kalsium.⁷

Dengan semakin menurunnya massa ginjal, mekanisme adaptasi tersebut diatas tidak mampu mempertahankan kadar fosfat normal sehingga terjadi hiperfosfatemia.⁷ Dengan berkurangnya massa nefron juga terjadi penurunan sintesis kalsitriol oleh ginjal.⁸ Disamping itu hiperfosfatemia sendiri dapat mempengaruhi sintesis hormon kalsitriol melalui penurunan aktivitas enzim 1 α -hidroksilase yang diproduksi oleh ginjal yang dipengaruhi oleh fosfat. Adanya defisiensi kalsitriol tersebut akan menghambat absorpsi kalsium usus sehingga dapat terjadi hipokalsemia. Sebagai mekanisme kompensasi dari hipokalsemia dapat terjadi peningkatan kadar PTH untuk mempertahankan kadar kalsium normal melalui peningkatan proses resorpsi tulang oleh osteoklas dan peningkatan proses reabsorpsi kalsium pada tubulus proksimal ginjal.² Pada sisi lain, PTH juga berperan dalam upaya menormalkan kadar fosfat serum melalui peningkatan ekskresi fosfat ginjal. Jika proses ini berlangsung terus menerus atau terjadi penurunan fungsi ginjal yang lebih lanjut maka dapat terjadi hiperplasia kelenjar paratiroid yang akan lebih meningkatkan kadar PTH. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa kegagalan respon adaptasi PTH mulai terjadi pada saat LFG <40 ml/menit/1,73 m² LPT.^{5, 9,12} Dengan semakin lamanya penderita gagal ginjal bertahan hidup dengan bantuan hemodialisis (HD) kronik maka keadaan HPTS semakin berat.^{3, 13}

Sebagai akibat dari HPTS pada penderita PGK dapat terjadi berbagai konsekuensi klinis, antara lain : kelainan tulang berupa osteodistrofi renal (OR) yang memberi keluhan nyeri, *disability* serta meningkatkan risiko fraktur skeletal^{14,15}; kalsifikasi jaringan lunak pada viseral, periartikular dan vaskular¹⁶; perubahan struktur dan fungsi kardiovaskular; disfungsi imun; dan anemia.^{13, 17, 18}

Serum *intact parathyroid hormone* (iPTH), suatu molekul PTH yang reaktif terhadap *two-site immunoassays*¹ dianggap sebagai petanda humoral terhadap *turnover* tulang dan pola osteodistrofi.¹⁹ Pada penelitian yang dilakukan oleh Quarles dkk²⁰ ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara serum iPTH dengan berbagai gambaran histologis HPTS.

Penatalaksanaan HPTS saat ini difokuskan pada pengendalian hiperparatiroidisme melalui kontrol hiperfosfatemia baik melalui diet, obat-

obatan, HD maupun paratiroidektomi serta suplementasi kalsium dan suplementasi kalsitriol.

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyebab tersering dari PGK. Berdasarkan data yang dikeluarkan di AS pada tahun 2005 ditemukan bahwa 40% dari penderita gagal ginjal menderita DM.²¹Saat ini belum terdapat perbedaan penatalaksanaan dalam kontrol fosfat, kalsium, kalsitriol pada penderita PGK diabetik atau non-diabetik. Pada sisi lain, penderita DM lebih sering dikaitkan dengan keadaan *low turnover* dimana terjadi hipoparatiroidisme relatif, sehingga pemberian asupan kalsium dapat memperberat keadaan hiperkalsemia yang pada akhirnya dapat menimbulkan kalsifikasi vaskular.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka diajukan beberapa rumusan masalah, yaitu:

1. Bagaimana hubungan antara kadar iPTH plasma dengan lamanya penderita gagal ginjal menjalani HD ?
2. Bagaimana hubungan antara kadar kalsium plasma dengan kadar iPTH plasma pada penderita gagal ginjal yang menjalani HD ?
3. Bagaimana hubungan antara kadar fosfat plasma dengan kadar iPTH plasma pada penderita gagal ginjal yang menjalani HD ?
4. Apakah ditemukan perbedaan kadar iPTH plasma diantara penderita gagal ginjal diabetik dan non-diabetik yang menjalani HD ?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara lama HD, kadar kalsium dan fosfat plasma serta adanya DM dengan terjadinya HPTS pada penderita gagal ginjal yang menjalani HD.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui hubungan antara kadar iPTH plasma dengan lamanya HD pada penderita gagal ginjal yang menjalani HD.

- b. Menilai hubungan antara kadar kalsium plasma dengan kadar iPTH plasma pada penderita gagal ginjal yang menjalani HD.
- c. Menilai hubungan antara kadar fosfat plasma dengan kadar iPTH plasma pada penderita gagal ginjal yang menjalani HD.
- d. Mengetahui perbedaan kadar iPTH plasma pada penderita gagal ginjal diabetik dan non-diabetik yang menjalani HD.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Dengan diketahuinya hubungan lama HD dengan peningkatan kadar iPTH maka diharapkan dapat dilakukan penatalaksanaan keadaan HPTS sejak sedini mungkin untuk mencegah hiperplasia kelenjar paratiroid.
2. Dengan diketahuinya hubungan kadar kalsium dan fosfat plasma dengan kadar iPTH plasma pada penderita gagal ginjal maka diharapkan dapat dilakukan pemantauan berkala kadar kalsium, fosfat dan iPTH untuk menentukan jenis terapi yang optimal pada penderita gagal ginjal.
3. Dengan diketahuinya perbedaan kadar iPTH plasma pada penderita gagal ginjal diabetik dan non-diabetik maka diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan mengenai penatalaksanaan yang sesuai dengan kondisi masing-masing penderita gagal ginjal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. HORMON PARATIROID

Diantara faktor-faktor yang dapat meningkatkan formasi tulang, PTH memegang peranan yang sangat penting. Hormon paratiroid merupakan regulator utama kadar kalsium, fosfat, metabolit vitamin D aktif dalam darah dan aktivitas selular tulang.¹⁴

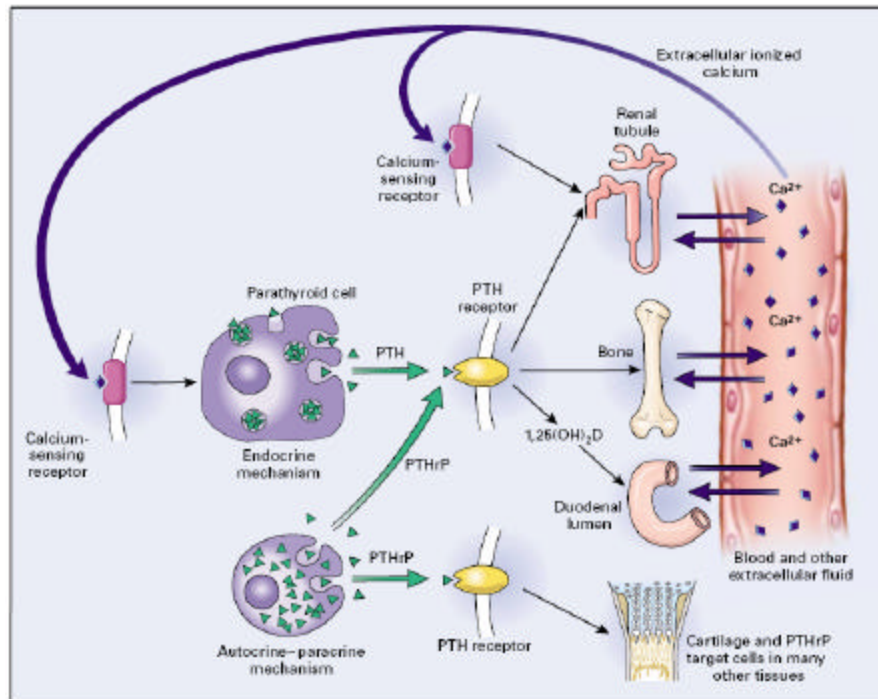
Hormon paratiroid merupakan suatu polipeptida rantai tunggal yang terdiri dari 84 asam amino.¹ Penemuan urutan asam amino ini menginformasikan bahwa aktivitas biologis utama PTH terletak pada *N-terminal*. Sedangkan *C-terminal fragment of PTH* (CPTH) yang terdapat dalam jumlah besar pada sirkulasi dianggap secara biologis tidak aktif karena tidak mempunyai aktivitas terhadap reseptor PTH. Hormon paratiroid yang mengandung *N* dan *C-terminal* disebut sebagai iPTH.²²

a. Aksi kerja hormon paratiroid

Efek PTH pada metabolisme mineral terutama diinisiasi oleh ikatan antara PTH dengan *PTH1 receptor* (PTH1R) yang dapat meregulasi aliran kalsium pada tulang, ginjal dan usus halus (gambar 1). Sedangkan reseptor PTH tipe 2 (*PTH2 receptor* PTH2R) dapat ditemukan pada otak dan usus halus.¹

Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) merupakan bentuk homolog dari PTH yang dapat disintesis oleh kartilago dan jaringan lainnya. Sekresi dari PTHrP ini tidak dipengaruhi oleh kadar kalsium serum, meskipun afinitasnya terhadap PTH1R sama dengan PTH.¹

Aksi kerja PTH yang terutama diperani oleh *N-terminal*, meliputi: (1) fosfaturia sebagai akibat aksi renal secara langsung; (2) peningkatan serum kalsium melalui efek kombinasi peningkatan resorpsi osteoklas tulang, reabsorpsi kalsium tubulus ginjal dan peningkatan absorpsi kalsium usus halus; dan (3) sintesis kalsitriol (gambar 1).²²



Gambar 1. Aksis paratiroid

PTHrP: *Parathyroid hormone related peptide*; PTH: *parathyroid hormone*.

Dikutip dari Marx SJ, 2000¹

b. Pengukuran PTH serum

Pengukuran kadar PTH serum berkembang dari waktu ke waktu.²³ Metode pengukuran PTH dianggap baik bila telah terstandarisasi, tidak bereaksi silang dengan PTHrP, dan cukup sensitif sehingga dapat membedakan nilai yang dianggap normal dan subnormal.¹

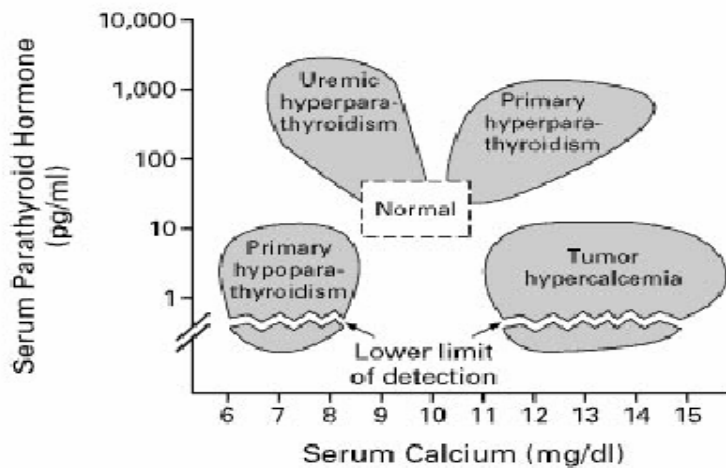
Saat ini telah terdapat 3 metode pengukuran terhadap PTH serum, yaitu:²³

- i. Generasi I : pengukuran PTH berdasarkan *competitive assays* terhadap *C-terminal*, *N-terminal* dan *midregion fragments* yang dapat mengalami reaksi silang.²⁴
- ii. Generasi II : pengukuran PTH berdasarkan *two-site assays* yang dirancang untuk dapat mendeteksi baik *N-terminal* maupun *C-terminal* dan dikenal dengan iPTH.¹ Assay iPTH dapat mengenali keseluruhan urutan asam amino PTH (1-84), namun juga dapat mendeteksi beberapa fragmen CPTH sehingga dapat terjadi overestimasi kadar PTH.²⁵

- iii. Generasi III : pengukuran PTH berdasarkan reaksi antibodi secara langsung terhadap epitop yang mengandung 4-6 urutan asam amino pertama dari molekul *N-terminal*.²³

B. HIPERPARATIROIDISME SEKUNDER PADA PENDERITA PENYAKIT GINJAL KRONIK

Keadaan hiperparatiroidisme dapat dibedakan atas primer, sekunder dan tersier. Pada penderita hiperparatiroidisme primer dapat ditemukan peningkatan kadar PTH dan kadar kalsium terionisasi, sedangkan pada HPTS biasanya ditemukan hipokalsemia dan peningkatan kadar PTH.¹ Pada penderita gagal ginjal, sebelum dan lebih sering sesudah transplantasi ginjal dapat terjadi oversekresi PTH bersamaan dengan keadaan hiperkalsemia yang disebut sebagai hiperparatiroidisme tertier.¹



Gambar 2. Kadar kalsium dan PTH plasma pada berbagai keadaan hiperparatiroidisme

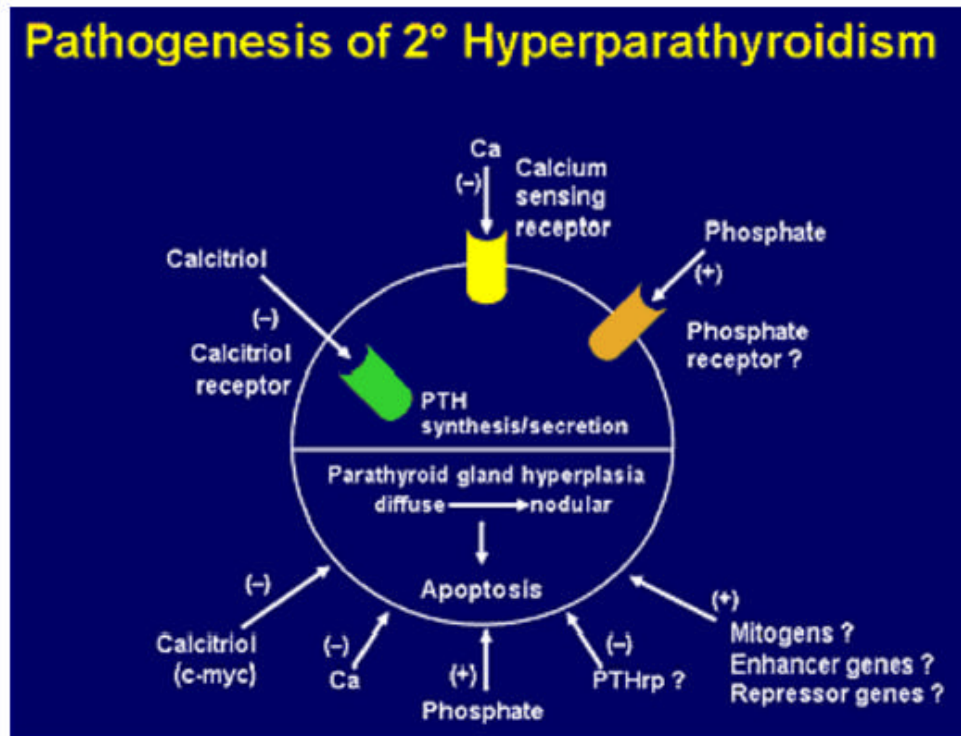
Dikutip dari Marx SJ,2000¹

Terjadinya peningkatan kadar PTH pada berbagai keadaan hiperparatiroidisme sering dikaitkan dengan aksi utama PTH, yaitu: melepaskan kalsium dan fosfat tulang, menurunkan ekskresi kalsium ginjal, meningkatkan ekskresi fosfat dan merangsang produksi kalsitriol.²⁶

Gangguan metabolisme kalsium dan fosfat yang ditemukan pada penderita PGK tahap dini jika tidak teratasi dengan peningkatan PTH sebagai mekanisme adaptif dan berlangsung terus menerus maka akan diikuti dengan hiperplasia kelenjar paratiroid disertai peningkatan kadar PTH yang lebih tinggi, hiperfosfatemia, defisiensi kalsitriol dan hipokalsemia yang disebut

sebagai HPTS.^{8,13,27} Pada HPTS baik produksi maupun sekresi dari PTH mengalami peningkatan.²⁶

Beberapa faktor yang berperan penting terhadap kejadian HPTS pada gagal ginjal adalah kadar kalsium, fosfat dan kalsitriol plasma; keadaan resistensi skeletal terhadap iPTH dan beberapa faktor lainnya (gambar 3).⁸



Gambar 3. Patogenesis hiperparatiroidime sekunder

CaR: *calcium-sensing receptor*; VDR: *Vitamin D Receptor*; PTHrP: *PTH-related peptide*

Dikutip dari Drueke TB,2006²⁸

1. Peranan Kalsium dan *Calcium-sensing Receptor*

Kalsium ekstraseluler merupakan regulator penting sekresi PTH, *messenger RNA* (mRNA)-PTH dan proliferasi sel paratiroid.²⁶ Adanya sistem homeostatik berfungsi untuk memastikan konsentrasi kalsium ekstraseluler tetap dalam batas normal, yang dalam kondisi fisiologis dapat berfluktuasi hingga 2% diatas normal.⁸

Adanya hipokalsemia yang dapat diakibatkan oleh kurangnya asupan kalsium, gangguan absorpsi kalsium usus halus, maupun resistensi skeletal terhadap PTH yang berlangsung selama beberapa jam akan meningkatkan transkripsi gen *preproPTH* yang merangsang sekresi PTH.²⁹ Kadar kalsium

darah dapat merubah mRNA-PTH sehingga terjadi perubahan jumlah PTH yang disekresi dan perubahan derajat degradasi PTH oleh kelenjar paratiroid.¹²

Kemampuan kalsium dalam meresponi perubahan kadar PTH terjadi dengan bantuan *calcium-sensing receptor* (CaR), suatu molekul heptaheliks, yang dapat mendeteksi bukan hanya perubahan konsentrasi kalsium ekstraseluler, namun juga kation *divalent*, *trivalent* dan *polyvalent* lainnya.^{5,12} Jika keadaan hipokalsemia berlangsung dalam jangka waktu lama sebagaimana yang ditemukan pada penderita PGK, maka selain terjadi hiperplasia kelenjar paratiroid juga dapat ditemukan berkurangnya CaR sehingga sensitivitas kalsium terhadap perubahan kadar PTH menjadi berkurang dan kadar PTH semakin meningkat.²⁶

Penelitian oleh Silver³⁰ memberikan hasil yang kontroversi dimana ditemukan bahwa CaR tidak diregulasi oleh kadar kalsium ekstraseluler, namun oleh kadar kalsitriol dan fosfat.

2. Peranan Fosfat

Hiperfosfatemia merupakan salah satu faktor penting yang berperan pada patogenesis HPTS.¹³ Hipotesis "*trade-off*" dari Bricker dkk (1969) yang menekankan pentingnya peranan PTH pada keadaan hiperfosfatemia dengan meningkatkan ekskresi fosfat pada tubulus ginjal untuk mempertahankan kadar fosfat normal dianggap sebagai pemicu awal HPTS.^{28, 31}

Terjadinya akumulasi fosfat pada ruang ekstraseluler dianggap sebagai akibat ketidakmampuan bersihan ginjal dan penurunan kemampuan reabsorpsi tubulus. Retensi fosfat ini selanjutnya merupakan stimulus yang poten terhadap sekresi PTH melalui mekanisme langsung maupun tidak langsung.^{9,10}

Beberapa mekanisme dianggap berperan terhadap kejadian ini, yaitu:

- i. Fosfat dapat menginduksi keadaan hipokalsemia dan menurunkan kadar kalsitriol dengan mengurangi aktivitas enzim *25-hydroxyvitamin D-1 a hydroxylase*.¹⁰
- ii. Fosfat dapat menstimulasi sintesis PTH dengan menstabilkan mRNA PTH tanpa dipengaruhi kadar kalsium dan kalsitriol.²⁹
- iii. Fosfat secara langsung dapat meningkatkan proliferasi sel paratiroid.³

Pada usus halus, fosfat akan berikatan dengan kalsium bebas untuk membentuk garam kurang terlarut (*less soluble salt*) yang dapat dikeluarkan oleh fungsi normal saluran cerna dengan mudah.⁷ Pada keadaan hiperfosfatemia, kalsium bebas akan berikatan dengan fosfat yang berlebihan dan tersimpan dalam jaringan lunak. Keadaan ini pada tahap awal berperan sebagai mekanisme adaptif untuk mempertahankan kadar fosfat dalam batas normal, namun lama kelamaan dapat menimbulkan kalsifikasi jaringan lunak.⁷

3. Peranan Vitamin D dan *Vitamin D Receptor*

Vitamin D merupakan hormon penting dalam homeostasis mineral yang mengalami serangkaian proses hidroksilase pada hati dan ginjal untuk menjadi bentuk aktifnya, kalsitriol. Kalsitriol akan berikatan dengan *vitamin D receptor* (VDR) dalam membentuk kompleks yang pada tahap lebih lanjut dapat menghambat transkripsi gen *prepro-PTH* dengan berikatan pada elemen respons spesifik DNA yaitu *vitamin D response element* (VDRE).^{28,}

³²

Metabolit vitamin D aktif (kalsitriol) mempunyai berbagai efek pada keadaan HPTS, seperti meningkatkan sensitivitas kalsium terhadap PTH, menghambat sintesis PTH dan proliferasi kelenjar paratiroid (tabel 1).³¹

Tabel. 1. Efek kalsitriol terhadap kelenjar paratiroid

Increase of calcium sensitivity of parathyroid: i.e. release of less parathyroid hormone at a given concentration of ionized calcium
Inhibition of parathyroid hormone synthesis by suppression of transcription of the parathyroid hormone gene and reduced formation of pre-pro-parathyroid hormone mRNA
Inhibition of proliferation of parathyroid glands in an animal model of acute uraemia
Increase of cytosolic calcium concentration in parathyroid cells <i>in vitro</i>

*Dikutip dari Reichel H, 1992*³¹

Pada penderita PGK, defisiensi kalsitriol dapat terjadi akibat: (1) gangguan transformasi 25-OH vitamin D (kalsidiol) menjadi kalsitriol pada tubulus ginjal akibat akumulasi fosfat intraseluler dan (2) terjadi pengurangan ekspresi produk gen VDR pada jaringan kelenjar paratiroid

yang mengalami hiperplasia pada penderita PGK. Kurangnya ekspresi VDR ini terjadi pada tingkat post-transkripsi.²⁸

4. Resistensi Skeletal terhadap PTH

Resistensi skeletal terhadap PTH pertama kali dihipotesiskan oleh Massry dkk pada tahun 1976 dan penelitian-penelitian selanjutnya mendukung hipotesis ini dengan menunjukkan adanya resistensi terhadap PTH pada target organ lain seperti hati, pankreas dan ginjal.¹⁹ Saat ini, resistensi skeletal dianggap merupakan salah satu mekanisme dasar kejadian hiperparatiroidisme sekunder pada penderita PGK.³³

Slatopolsky dkk³⁴ menemukan *downregulation* reseptor PTH, berkurangnya produksi protein osteogenetik dan adanya CPTH yang memegang peranan penting pada kejadian resistensi skeletal terhadap PTH pada keadaan *low turnover renal osteodystrophy*. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Iwasaki-Ishizuka dkk³⁵ ditemukan penurunan respons PTH pada *low turnover renal osteodystrophy* dimediasi oleh *downregulation* reseptor PTH yang mulai terjadi pada tahap dini PGK, yang pada tahap selanjutnya akan menimbulkan keadaan hipokalsemik dan akan kembali merangsang pelepasan PTH sehingga terjadi *cycle of visiosus*.

5. Faktor-Faktor Lain

Disamping peran kalsium, fosfat, vitamin D, serta resistensi skeletal terhadap kejadian HPTS, beberapa faktor lain seperti aluminium, asidosis metabolik, estrogen dan katekolamin juga memegang peranan.¹²

C. KONSEKUENSI KLINIS HIPERPARATIROIDISME SEKUNDER

Penelitian akhir-akhir ini telah membuktikan bahwa gangguan metabolisme mineral seperti fosfat dan kalsium yang terjadi pada HPTS mempunyai konsekuensi klinis skeletal maupun ekstraskkeletal.^{13, 17, 18}

1. Efek Skeletal

Kelainan tulang akibat HPTS dapat ditemukan pada > 50 % penderita PGK.¹⁶ Pengerahan PTH pada keadaan HPTS untuk meningkatkan ekskresi fosfat membutuhkan kalsium yang diambil dari tulang sehingga mulailah terjadi perubahan morfologi tulang yang dikenal osteodistrofi renal (OR).³⁶

Patogenesis OR hingga saat ini diyakini akibat gangguan pada sistem paratiroid, vitamin D serta berbagai sitokin yang diproduksi secara lokal. Tergantung pada faktor apa yang sangat berperan, OR dapat dibedakan atas *high turnover*, *mixed* dan *low turnover*.^{19, 37-40}

High turnover renal osteodystrophy atau disebut juga *hyperparathyroid uremic bone disease* ditandai dengan aktivasi osteoblas dan osteoklas sehingga terjadi resorpsi tulang berlebihan sebagaimana yang dapat ditemukan pada osteitis fibrosa.¹

Low turnover renal osteodystrophy dapat dibedakan atas osteomalasia dimana terjadi akumulasi aluminium dan *adynamic bone disease* (ABD) yang tidak disertai dengan akumulasi aluminium, sedangkan pada *mixed type renal osteodystrophy* dapat ditemukan gabungan antara *high* dan *low turnover renal osteodystrophy*.⁴¹

Tabel 2. Klasifikasi osteodistrofi renal

DISORDER	DESCRIPTION	PATHOGENESIS
Osteitis fibrosa	Peritrabecular fibrosis, increased remodeling — resorption and formation	Secondary hyperparathyroidism, secondary role of cytokines and growth factors
Osteomalacia	Increased osteoid, defective mineralization	Aluminum deposition, plus unknown factors
Mixed disease	Features of both osteitis fibrosa and osteomalacia	Secondary hyperparathyroidism and aluminum deposition, plus unknown factors
Mild disease	Slightly increased remodeling	Early or treated secondary hyperparathyroidism
Adynamic renal bone disease	Hypocellular bone surfaces, no remodeling	Aluminum deposition, parathyroid hormone suppression, and other factors (deficiency of bone growth factors or increased suppressors of bone remodeling)

Dikutip dari Hruska KA, 1995.⁴¹

2. Efek Non-Skeletal

Efek non-skeletal dari HPTS dapat meliputi kalsifikasi, perubahan struktur dan fungsi kardiovaskular, disfungsi imun dan anemia.^{13, 16-18, 42}

a. Kalsifikasi

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas tersering pada penderita PGK yang menjalani HD dimana

hal ini sering dikaitkan dengan tingginya angka kejadian kalsifikasi pembuluh darah koroner.¹⁷

Pada penelitian yang dilakukan oleh Braun dkk (1996)⁴³ ditemukan insidens kalsifikasi arteri koroner 2,5 – 5 kali lebih banyak pada populasi HD dibandingkan populasi sehat pada umur yang sama.

Calcific uremic arteriopathy (CUA) yang disebut juga sebagai *calciophylaxis* dapat ditemukan pada 20% pasien HD dengan HPTS. *Calciophylaxis* yang sering ditemukan pada penderita PGK merupakan suatu lesi kulit yang ditandai dengan adanya nekrosis jaringan iskemi, ulserasi kutaneus dan rasa nyeri.¹⁶

Adanya hipotesis mengenai kejadian deposisi kalsium dan fosfat pada vaskular tanpa dipengaruhi oleh kadar iPTH telah menjadi bahan perdebatan selama bertahun-tahun. Pada penelitian morfologi yang dilakukan oleh Slinin dkk (2005)⁴⁴, ditemukan bahwa deposisi kalsium pada vaskular merupakan suatu proses yang dinamik. Goodman dkk (2000)⁴² juga menemukan bahwa gangguan keseimbangan kalsium dan fosfat merupakan faktor penting kejadian kalsifikasi kardiak.

b. Perubahan struktur dan fungsi kardiovaskular

Pada penderita PGK yang menjalani HD, telah didokumentasikan adanya hubungan antara peningkatan kadar PTH dan peningkatan kejadian hipertrofi ventrikel kiri dan kalsifikasi anulus mitral yang sering dikaitkan dengan terjadinya aritmia jantung.^{10, 44}

Mekanisme hipertrofi ventrikel kiri pada keadaan HPTS belum diketahui dengan pasti, namun diduga akibat efek trofik langsung terhadap miosit miokard dan fibroblast interstitiel serta efek tidak langsung hipertensi yang diakibatkan oleh hiperkalsemia.¹⁸

c. Disfungsi Imun

Disfungsi imun, utamanya defek fungsi leukosit, dapat menyebabkan meningkatnya kerentanan terhadap infeksi pada HPTS. Peningkatan kadar kalsium intraseluler telah terbukti dapat mengurangi kemampuan fagositosis netrofil pada penderita PGK yang menjalani HD.¹⁸

d. Anemia

Pada keadaan HPTS telah terbukti adanya gangguan respons terhadap pemberian *recombinant human erythropoietin*(rHuEPO) dimana dibutuhkan dosis yang lebih besar untuk mengoreksi anemia.¹⁸

Hubungan HPTS dengan terjadinya anemia belum diketahui pasti. Drueke dan Eckardt (2002)⁴⁵ menyatakan bahwa peranan HPTS pada patogenesis anemia mungkin hanya kecil jika dibandingkan faktor lain, seperti defisiensi besi dan inflamasi kronik.

D. DIAGNOSIS HIPERPARATIROIDISME SEKUNDER

Identifikasi dari kelainan metabolisme mineral dan tulang mungkin sulit dideteksi pada tahap awal PGK. Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar fosfat dan penurunan kadar kalsium tidak akan terdeteksi hingga LFG < 30 ml/menit/1,73 m²LPT.²¹

Untuk upaya deteksi dini keadaan HPTS pada penderita PGK, maka pedoman dari KDOQI merekomendasikan pemeriksaan kadar kalsium, fosfat dan iPTH plasma secara berkala dengan frekuensi yang tergantung pada stadium PGK yang diderita. Pada penderita PGK stadium 3 dianjurkan pemeriksaan setiap 4 bulan, sementara pada PGK stadium 4 dianjurkan pemeriksaan setiap 3 bulan. Sedangkan pada penderita gagal ginjal dianjurkan pemeriksaan PTH setiap 3 bulan, sedangkan kalsium dan fosfat plasma setiap bulan.⁴

Pada tahap lanjut, pemeriksaan radiologis dapat digunakan untuk membantuk mendeteksi adanya defek pada permukaan eksternal dan internal tulang kortikal, utamanya pada permukaan subperiosteal.²⁸

E. PENATALAKSAAN HIPERPARATIROIDISME SEKUNDER

Tujuan penatalaksanaan HPTS yang diajukan oleh KDOQI tergantung dai stadium PGK yang diderita oleh penderita namun ditujukan pada pengendalian HPTS melalui koreksi hipokalsemia dan kontrol hiperfosfatemia (tabel 3).⁴

Table 13. Target penatalaksanaan hiperparatiroidisme sekunder

NKF-K/DOQI Targets in CKD Stages III, IV and V			
	Stage III CKD	Stage IV CKD	Stage V CKD
<i>iPTH</i> (pg/mL)	35–70(o)	70–110(o)	150–300(e)
Serum calcium (mg/dL)	8.4–10.3(o)	8.4–10.3(o)	8.4–9.5(o)
Serum phosphorus (mg/dL)	2.7–4.6(o)	2.7–4.6(o)	3.5–5.5(e)
Ca x P (mg ² /dL ²)	Not in guideline	Not in guideline	<55(e)

o=opinion, e=evidence

Dikutip dari KDOQI,2002⁴

1. Kontrol Hiperfosfatemia

Peningkatan fosfat telah diamati dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas diantara penderita PGK yang mengalami HD kronik. Kadar fosfat secara independen dianggap berperan pada kalsifikasi arteri koroner dan aorta, sehingga kontrol hiperfosfatemia merupakan bagian dari penatalaksanaan rutin pada perawatan penderita gagal ginjal yang menjalani HD.¹⁰

Penatalaksanaan terhadap hiperfosfatemia meliputi diet restriksi fosfat, dan secara medikamentosa melalui pemberian pengikat fosfat.

a. Diet restriksi fosfat

Diet restriksi fosfat merupakan penatalaksanaan awal yang sangat penting dalam mengurangi HPTS.²¹ Disamping itu, diet restriksi protein juga terbukti mempunyai hubungan dengan berkurangnya kecepatan progresivitas PGK dimana hal ini sering dikaitkan dengan kurangnya asupan fosfat sebagai akibat kurangnya asupan protein.²⁷ Saat ini dianjurkan diet restriksi protein 0,8 gr/kg berat badan/hari bahkan untuk penderita PGK dengan LFG <25 ml/menit/m² LPT.⁴⁶

b. Pemberian pengikat fosfat

Pemberian pengikat fosfat baik yang mengandung kalsium (*calcium-containing phosphate binder* = CCPB) maupun aluminium (*aluminium containing phosphate binder* = ACPB) diharapkan dapat mengontrol kadar fosfat melalui mekanisme pengikatan fosfat pada usus halus oleh zat-zat tertentu sehingga mengurangi absorpsi fosfat usus.²¹ Kurangnya absorpsi fosfat usus selanjutnya dapat mengurangi hiperfosfatemia, terjadi *downregulate* sekresi PTH dan mencegah mobilisasi lebih lanjut cadangan kalsium endogen tulang disamping kadar kalsium sistemik juga dapat dipertahankan.^{7, 47}

Penggunaan ACPB yang dimulai pada tahun 1970-an, saat ini tidak lagi digunakan akibat ditemukannya penumpukan aluminium yang menimbulkan kelainan pada tulang (*osteomalasia*) dan beberapa kelainan otak.⁴⁸

Penggunaan CCPB yang sebelumnya dianggap aman, akhir-akhir dipertanyakan kembali akibat ditemukannya peningkatan kejadian kalsifikasi koroner pada penderita PGK yang diberikan CCPB, sebagaimana ditemukan oleh Chertow dkk (2002)⁴⁹ dan Block dkk (2005)⁵⁰

Sevelamer hydrochloride, suatu pengikat fosfat oral yang tidak mengandung kalsium maupun aluminium, telah dibuktikan mampu mengurangi progresi kalsifikasi arteri koroner pada penderita PGK yang mengalami HD jika dibandingkan dengan CCPB.^{48, 49} Namun pada sisi lain, *sevelamer* dapat merangsang *protonated amines* yang dapat menimbulkan asidosis hiperkloremik.¹⁶

2. Koreksi Defisiensi Kalsitriol

Pada penelitian yang dilakukan oleh Martinez dkk (1997)⁵¹ ditemukan bahwa defisiensi kalsitriol mulai terjadi pada tahap awal PGK. Namun hingga saat ini masih terdapat kontroversi mengenai kapan, dosis, jenis dan rute pemberian vitamin D dan vitamin D analog yang tepat.¹

Pemberian vitamin D oral maupun suntikan diindikasikan untuk menekan aktivitas kelenjar paratiroid pada keadaan *high turnover*. Pada sisi lain, vitamin D dapat memperburuk keadaan *low turnover* oleh akibat meningkatnya angka kejadian kalsifikasi ekstraskeletal.³²

Saat ini telah ditemukan analog kalsitriol yang dapat menekan overaktivitas PTH, tidak mengganggu *turnover* tulang dan tidak

meningkatkan absorpsi fosfat dan kalsium usus halus yang dikenal sebagai *paricalcitol* (19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D₂).^{16, 32}

Paricalcitol hanya mempunyai 1/3 potensi kalsitriol dalam menekan sekresi PTH dan 1/10 potensi kalsitriol dalam meningkatkan kadar kalsium dan fosfat serum, sehingga secara keseluruhan *paricalcitol* mempunyai kemampuan supresi PTH 3 kali lipat dibandingkan kalsitriol.¹⁶

3. Koreksi Hipokalsemia

Koreksi hipokalsemia dilakukan dengan pemberian garam kalsium yang mempunyai efektivitas dalam mengurangi keadaan hiperfosfatemia dengan mengikat fosfat pada usus halus. Meskipun dianjurkan pemberian kalsium, namun untuk mengurangi resiko terjadinya kalsifikasi koroner, maka KDOQI hanya merekomendasikan pemberian asupan kalsium hingga 1,5 gram / hari.⁴

Metode lain adalah dengan meningkatkan konsentrasi kalsium pada cairan dialisis.¹

Penggunaan bifosfonat yang saat ini merupakan salah satu pilihan dalam meningkatkan ambilan kalsium oleh usus halus, tidak direkomendasikan pada penderita dengan PGK sedang – berat. Hal ini disebabkan oleh belum adanya data yang menyokong keamanan pemberian bifosfonat pada penderita dengan OR.⁵²

Saat ini dikenal penggunaan zat menyerupai kalsium terionisasi yang dapat menstimulasi CaR pada kelenjar paratiroid untuk mengurangi sekresi PTH sehingga membantu mengontrol keadaan HPTS yang dikenal sebagai kalsimimetik. Penelitian telah membuktikan keberhasilan penggunaan generasi baru kalsimimetik, AMG 073 (*cinacalcet*), untuk menekan kadar PTH tanpa menyebabkan hiperkalsemia ataupun hiperfosfatemia.¹⁶

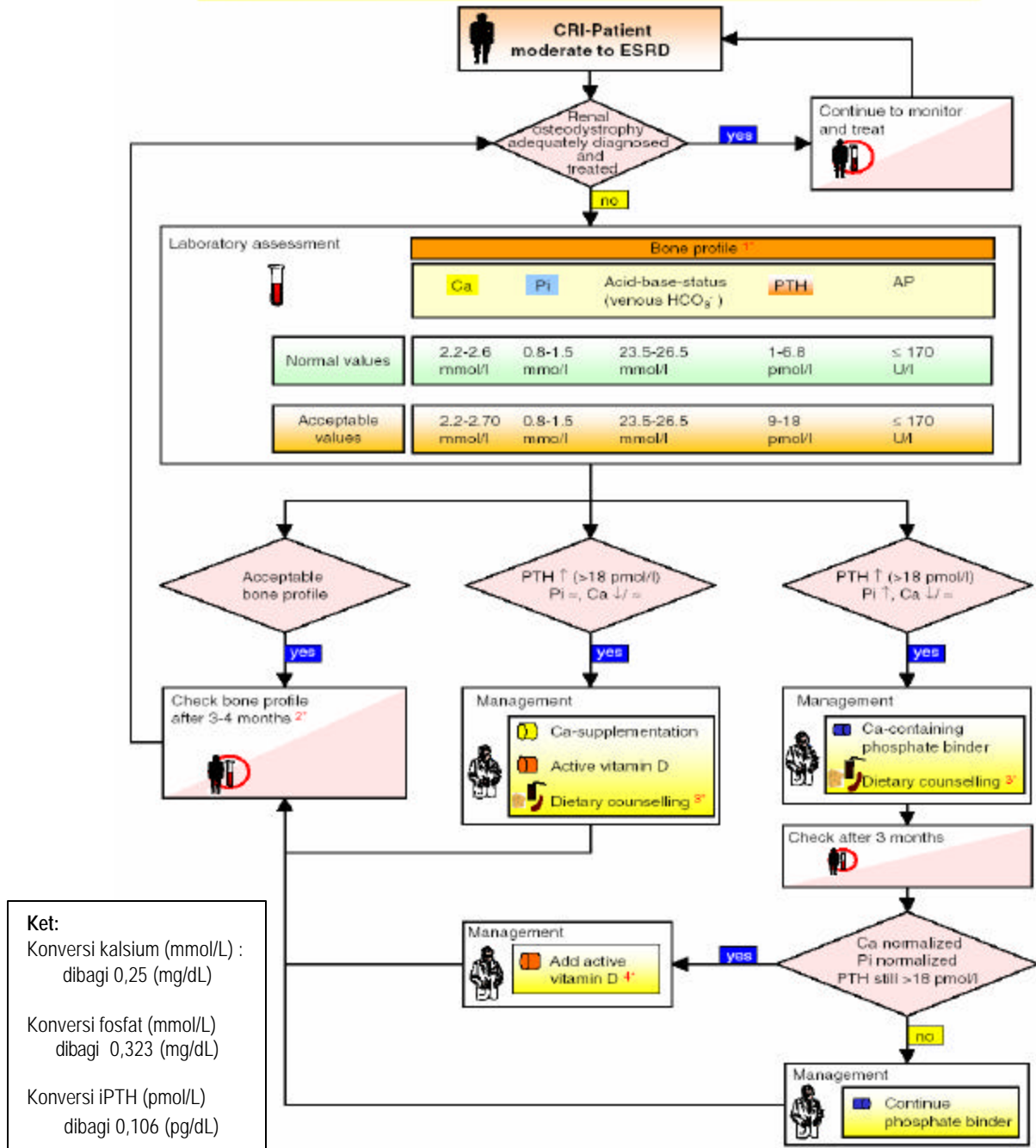
Patogenesis HPTS saling terkait antara satu sama lain, sehingga penatalaksanaan HPTS juga harus berlangsung secara menyeluruh dengan tidak hanya mempertimbangkan 1 faktor saja. Sebagai contoh, pada keadaan hipokalsemia yang disertai dengan kadar iPTH yang menurun, pemberian CCPB bersamaan dengan suplementasi kalsitriol dapat meningkatkan kejadian kalsifikasi oleh karena kemampuan efluks kalsium ke dalam tulang yang rendah. Sedangkan pada keadaan hipokalsemia dengan kadar iPTH

yang meningkat (*high turnover bone disease*) pemberian CCPB maupun garam kalsium mempunyai manfaat yang cukup menguntungkan.

Perlangsungan HPTS diketahui telah terjadi bukan pada saat gagal ginjal namun sejak tahap awal dari PGK. Oleh karena itu, penatalaksanaan HPTS sebaiknya dimulai sejak dini untuk mencegah kejadian hiperplasia kelenjar paratiroid. Saat ini terdapat algoritma klinis mengenai penatalaksanaan gangguan metabolisme kalsium dan fosfat pada PGK sedang hingga berat.⁵³

Secara skematis algoritme penatalaksanaan metabolisme kalsium-fosfat pada penderita PGK sedang – berat adalah sebagai berikut :⁵³

Management of Calcium-Phosphate Metabolism in CRI-Patients



Gambar 4. Algoritma penatalaksanaan gangguan metabolisme kalsium-fosfat pada penderita PGK sedang – berat.

Dikutip dari Medical Expert Group ⁵³

4. Hemodialisis

Pada penderita gagal ginjal yang tidak mungkin lagi diobati secara konservatif, dianjurkan terapi pengganti ginjal berupa dialisis ataupun transplantasi ginjal. Dialisis dapat dilakukan dalam HD atau peritoneal dialisis (PD). Sayangnya pengobatan dengan dialisis hanya dapat menggantikan sebagian fungsi ginjal (*partial renal replacement therapy*) sedangkan pengobatan dengan transplantasi dapat menggantikan seluruh fungsi ginjal (*total renal replacement therapy*).⁵⁴

Keberhasilan dari suatu tindakan HD untuk menggantikan sebagian fungsi ginjal sangat tergantung pada adekuasi HD (Kt/V) yang dilakukan. Adekuasi HD (Kt/V) ditentukan dengan pengukuran dosis HD yang terlaksana (*delivery dose*) dengan target Kt/V ideal adalah 1,2 untuk HD 3x per minggu selama 4 jam per kali dan dilakukan pengukuran adekuasi secara berkala (idealnya 1 kali tiap bulan) minimal tiap 6 bulan.⁵⁴

Dalam penatalaksanaan HPTS, dialisis merupakan salah satu upaya penatalaksanaan yang terutama difokuskan pada kontrol hiperfosfatemia. Pada penelitian ditemukan bahwa dialisis yang dilakukan setiap hari meskipun dalam waktu yang lebih singkat, lebih efektif untuk mengontrol kadar fosfat serum dibandingkan dialisis 3 kali seminggu.²⁹

Dengan semakin lamanya seseorang menjalani HD dapat mengarahkan pada kemampuan ginjal yang semakin menurun. Tindakan HD tidak mampu berperan pada homeostasis mineral dan hormon seperti kalsium, fosfat dan kalsitriol sehingga pada penderita PGK dengan HD kronik dapat ditemukan HPTS yang semakin berat sebagai kompensasi terhadap gangguan metabolisme mineral tersebut.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Avram dkk (2001)⁵⁵ dan Guh dkk (2002)⁵⁶ ditemukan bahwa kadar iPTH yang rendah pada saat mulai dilakukan tindakan HD mempunyai angka mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan pada penderita gagal ginjal dengan kadar iPTH yang tinggi. Namun pada penelitian yang dilakukan oleh Ganesh dkk (2001)⁵⁷ ditemukan hal yang berbeda. Pada penelitian yang dilakukan oleh Stevens dkk (2004)¹⁷ ditemukan bahwa kadar iPTH pada awal tindakan HD tidak dapat digunakan sebagai satu-satunya faktor prediksi mortalitas tapi sebaiknya dihubungkan dengan lama HD dan kadar kalsium serta fosfat plasma.

5. Paratiroidektomi

Penatalaksanaan bedah pada penderita gagal ginjal dengan HPTS meliputi paratiroidektomi. Paratiroidektomi diindikasikan pada keadaan HPTS yang

disertai dengan metastasis kalsinosis yang berat.^{1,18} Penelitian memperlihatkan perbaikan fungsi dan ukuran ventrikel kiri⁴⁴, peningkatan massa tulang¹, dan berkurangnya angka kejadian CUA⁵⁸ setelah paratiroidektomi. Meskipun demikian, oleh karena tingginya angka rekurensi HPTS setelah paratiroidektomi maupun kejadian hipoparatiroidisme menyebabkan paratiroidektomi bukan merupakan terapi yang optimal pada HPTS.¹⁸ Disamping itu, pada penderita gagal ginjal juga diindikasikan tindakan HD untuk memperbaiki fungsi ekskresi ginjal.²⁹

F. DIABETES MELITUS DAN HIPERPARATIROIDISME SEKUNDER

Diabetes melitus telah menjadi salah satu penyakit yang paling banyak menyebabkan PGK. Di AS dapat ditemukan 40% penderita PGK adalah penderita DM.^{46, 59}

Pada penderita PGK diabetik dapat ditemukan gangguan ambilan glukosa yang dimediasi oleh insulin akibat adanya fenomena resistensi insulin. Adanya resistensi insulin juga dapat mempengaruhi metabolisme mineral yang tidak terbatas pada hati, otot dan lemak namun juga pada transport berbagai ion-ion di tubulus ginjal.⁶⁰

Pada penelitian yang dilakukan oleh Nowicki dkk (1996)⁶¹ ditemukan penurunan kadar iPTH pada keadaan hiperinsulinemia. Penurunan kadar iPTH ini diperkirakan melalui mekanisme *feed-back* negatif akibat peningkatan kadar kalsium ion yang diinduksi oleh insulin.⁶¹

Berbagai penelitian telah menemukan kadar iPTH yang lebih rendah pada penderita PGK diabetik.⁶² Penurunan kadar iPTH ini sering dikenal dengan istilah hipoparatiroidisme relatif, yaitu suatu keadaan dimana ditemukan kadar PTH lebih rendah dari penderita PGK non-diabetik namun tetap lebih tinggi dibanding kadar PTH pada populasi normal.^{1, 40}

Berbagai faktor yang dianggap berperan pada kejadian hipoparatiroidisme relatif pada penderita PGK diabetik antara lain: tindakan PD yang memungkinkan transfer kalsium yang lebih banyak dari cairan dialisat ke penderita dan supresi sekresi PTH yang lebih kuat pada tindakan PD dibandingkan HD.¹

Keadaan hipoparatiroidisme relatif pada DM sangat sering dihubungkan dengan timbulnya ABD sebagai konsekuensi klinis. *Adynamic bone disease* ditandai dengan berkurangnya jumlah osteoblas, jumlah osteoklas yang normal atau sedikit menurun dan proses mineralisasi tulang yang tetap

berlangsung dengan kecepatan normal. Adanya proses tersebut diatas akan menyebabkan berkurangnya ketebalan osteoid.⁴⁰