

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
<b>Bab I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar belakang penelitian .....	1
B. Rumusan masalah .....	3
C. Tujuan penelitian.....	3
D. Manfaat penelitian.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>5</b>
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
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS</b>	
<b>PENELITIAN .....</b>	<b>23</b>
A. Kerangka teori .....	23
B. Kerangka konsep .....	24
C. Hipotesis penelitian .....	24
D. Variabel penelitian .....	24

<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b> .....	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
<b>BAB V HASIL PENELITIAN</b> .....	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
<b>BAB VI PEMBAHASAN</b> .....	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
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	40
A. Kesimpulan.....	40
B. Saran .....	40
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	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- $\beta$	: <i>Transforming growth factor-<math>\beta</math></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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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).<sup>1, 2</sup>

Ginjal berperan penting pada homeostasis mineral seperti kalsium dan fosfat serta merupakan tempat sintesis *1 $\alpha$ ,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.<sup>3</sup>

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 m<sup>2</sup> luas permukaan tubuh (LPT) selama lebih 3 bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal.<sup>4</sup>

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:<sup>4</sup>

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

Secara fisiologis, ekskresi fosfat utamanya diperani oleh ginjal. Apabila LFG <60 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> 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<sup>6,6</sup> dan (2) pembuangan fosfat melalui jalur non renal yang difasilitasi oleh kalsium.<sup>7</sup>

Dengan semakin menurunnya massa ginjal, mekanisme adaptasi tersebut diatas tidak mampu mempertahankan kadar fosfat normal sehingga terjadi hiperfosfatemia.<sup>7</sup> Dengan berkurangnya massa nefron juga terjadi penurunan sintesis kalsitriol oleh ginjal.<sup>8</sup> Disamping itu hiperfosfatemia sendiri dapat mempengaruhi sintesis hormon kalsitriol melalui penurunan aktivitas enzim 1 $\alpha$ -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.<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> LPT.<sup>5, 9,12</sup> Dengan semakin lamanya penderita gagal ginjal bertahan hidup dengan bantuan hemodialisis (HD) kronik maka keadaan HPTS semakin berat.<sup>3, 13</sup>

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<sup>14,15</sup>; kalsifikasi jaringan lunak pada viseral, periartikular dan vaskular<sup>16</sup>; perubahan struktur dan fungsi kardiovaskular; disfungsi imun; dan anemia.<sup>13, 17, 18</sup>

Serum *intact parathyroid hormone* (iPTH), suatu molekul PTH yang reaktif terhadap *two-site immunoassays*<sup>1</sup> dianggap sebagai petanda humoral terhadap *turnover* tulang dan pola osteodistrofi.<sup>19</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Quarles dkk<sup>20</sup> 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.<sup>21</sup>Saat 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.<sup>14</sup>

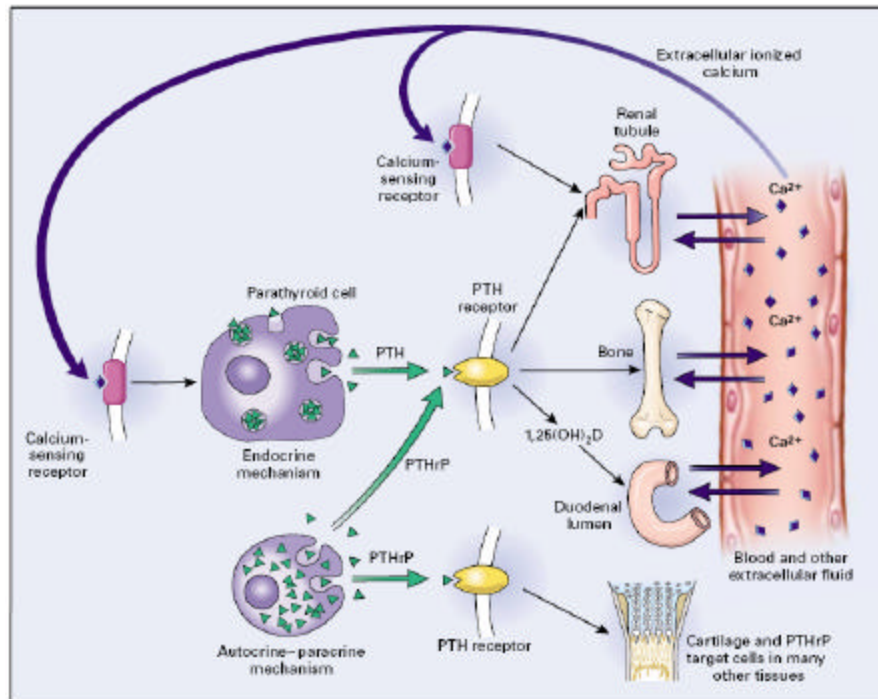
Hormon paratiroid merupakan suatu polipeptida rantai tunggal yang terdiri dari 84 asam amino.<sup>1</sup> Penemuan urutan asam amino ini menginformasikan bahwa aktivitas biologis utama PTH terletak pada *N-terminal*. Sedangkan *C-terminal fragment of PTH* (CPTH) yang terdapat dalam jumlah besar pada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

##### 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.<sup>1</sup>

*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.<sup>1</sup>

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).<sup>22</sup>



**Gambar 1.** Aksis paratiroid

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

Dikutip dari Marx SJ, 2000<sup>1</sup>

## b. Pengukuran PTH serum

Pengukuran kadar PTH serum berkembang dari waktu ke waktu.<sup>23</sup> 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.<sup>1</sup>

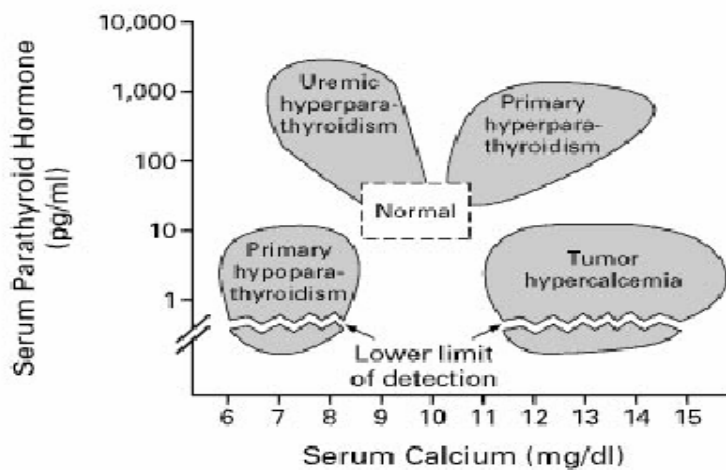
Saat ini telah terdapat 3 metode pengukuran terhadap PTH serum, yaitu:<sup>23</sup>

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

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

## 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.<sup>1</sup> Pada penderita gagal ginjal, sebelum dan lebih sering sesudah transplantasi ginjal dapat terjadi oversekresi PTH bersamaan dengan keadaan hiperkalsemia yang disebut sebagai hiperparatiroidisme tertier.<sup>1</sup>



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

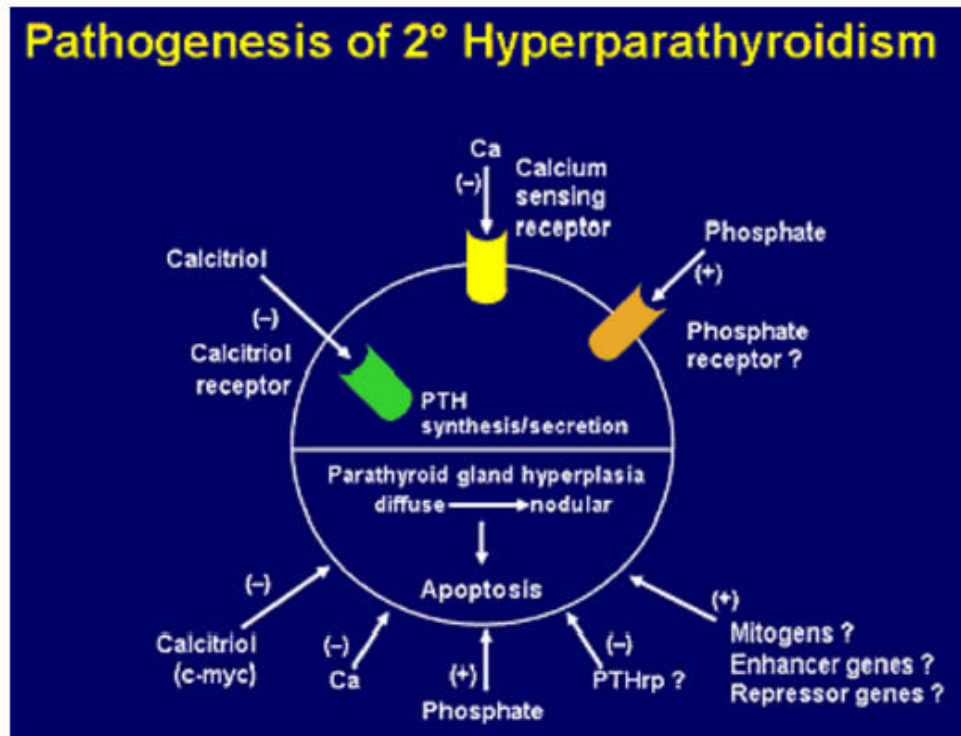
Dikutip dari Marx SJ,2000<sup>1</sup>

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.<sup>26</sup>

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.<sup>8,13,27</sup> Pada HPTS baik produksi maupun sekresi dari PTH mengalami peningkatan.<sup>26</sup>

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).<sup>8</sup>



**Gambar 3.** Patogenesis hiperparatiroidime sekunder

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

Dikutip dari Drueke TB,2006<sup>28</sup>

### 1. Peranan Kalsium dan *Calcium-sensing Receptor*

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

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.<sup>29</sup> Kadar kalsium

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

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.<sup>5,12</sup> 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.<sup>26</sup>

Penelitian oleh Silver<sup>30</sup> 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.<sup>13</sup> 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.<sup>28, 31</sup>

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.<sup>9,10</sup>

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*.<sup>10</sup>
- ii. Fosfat dapat menstimulasi sintesis PTH dengan menstabilkan mRNA PTH tanpa dipengaruhi kadar kalsium dan kalsitriol.<sup>29</sup>
- iii. Fosfat secara langsung dapat meningkatkan proliferasi sel paratiroid.<sup>3</sup>

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.<sup>7</sup> 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.<sup>7</sup>

### 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).<sup>28,</sup>

<sup>32</sup>

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).<sup>31</sup>

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*<sup>31</sup>

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.<sup>28</sup>

#### 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.<sup>19</sup> Saat ini, resistensi skeletal dianggap merupakan salah satu mekanisme dasar kejadian hiperparatiroidisme sekunder pada penderita PGK.<sup>33</sup>

Slatopolsky dkk<sup>34</sup> 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 dkk<sup>35</sup> 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.<sup>12</sup>

### 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.<sup>13, 17, 18</sup>

#### 1. Efek Skeletal

Kelainan tulang akibat HPTS dapat ditemukan pada > 50 % penderita PGK.<sup>16</sup> 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).<sup>36</sup>

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*.<sup>19, 37-40</sup>

*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.<sup>1</sup>

*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*.<sup>41</sup>

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.<sup>41</sup>

## 2. Efek Non-Skeletal

Efek non-skeletal dari HPTS dapat meliputi kalsifikasi, perubahan struktur dan fungsi kardiovaskular, disfungsi imun dan anemia.<sup>13, 16-18, 42</sup>

### 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.<sup>17</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Braun dkk (1996)<sup>43</sup> 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 *calciphylaxis* dapat ditemukan pada 20% pasien HD dengan HPTS. *Calciphylaxis* yang sering ditemukan pada penderita PGK merupakan suatu lesi kulit yang ditandai dengan adanya nekrosis jaringan iskemi, ulserasi kutaneus dan rasa nyeri.<sup>16</sup>

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)<sup>44</sup>, ditemukan bahwa deposisi kalsium pada vaskular merupakan suatu proses yang dinamik. Goodman dkk (2000)<sup>42</sup> 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.<sup>10, 44</sup>

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.<sup>18</sup>

#### **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.<sup>18</sup>

#### **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.<sup>18</sup>

Hubungan HPTS dengan terjadinya anemia belum diketahui pasti. Drueke dan Eckardt (2002)<sup>45</sup> 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 m<sup>2</sup>LPT.<sup>21</sup>

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.<sup>4</sup>

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

#### **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).<sup>4</sup>

**Table 13.** Target penatalaksanaan hiperparatiroidisme sekunder

<b>NKF-K/DOQI Targets in CKD Stages III, IV and V</b>			
	<b>Stage III CKD</b>	<b>Stage IV CKD</b>	<b>Stage V CKD</b>
<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 <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	Not in guideline	Not in guideline	<55(e)

o=opinion, e=evidence

Dikutip dari KDOQI,2002<sup>4</sup>

## 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.<sup>10</sup>

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.<sup>21</sup> 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.<sup>27</sup> Saat ini dianjurkan diet restriksi protein 0,8 gr/kg berat badan/hari bahkan untuk penderita PGK dengan LFG <25 ml/menit/m<sup>2</sup> LPT.<sup>46</sup>

### **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.<sup>21</sup> 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.<sup>7, 47</sup>

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.<sup>48</sup>

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)<sup>49</sup> dan Block dkk (2005)<sup>50</sup>

*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.<sup>48, 49</sup> Namun pada sisi lain, *sevelamer* dapat merangsang *protonated amines* yang dapat menimbulkan asidosis hiperkloremik.<sup>16</sup>

## **2. Koreksi Defisiensi Kalsitriol**

Pada penelitian yang dilakukan oleh Martinez dkk (1997)<sup>51</sup> 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.<sup>1</sup>

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.<sup>32</sup>

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 D<sub>2</sub>).<sup>16, 32</sup>

*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.<sup>16</sup>

### 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.<sup>4</sup>

Metode lain adalah dengan meningkatkan konsentrasi kalsium pada cairan dialisis.<sup>1</sup>

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.<sup>52</sup>

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.<sup>16</sup>

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

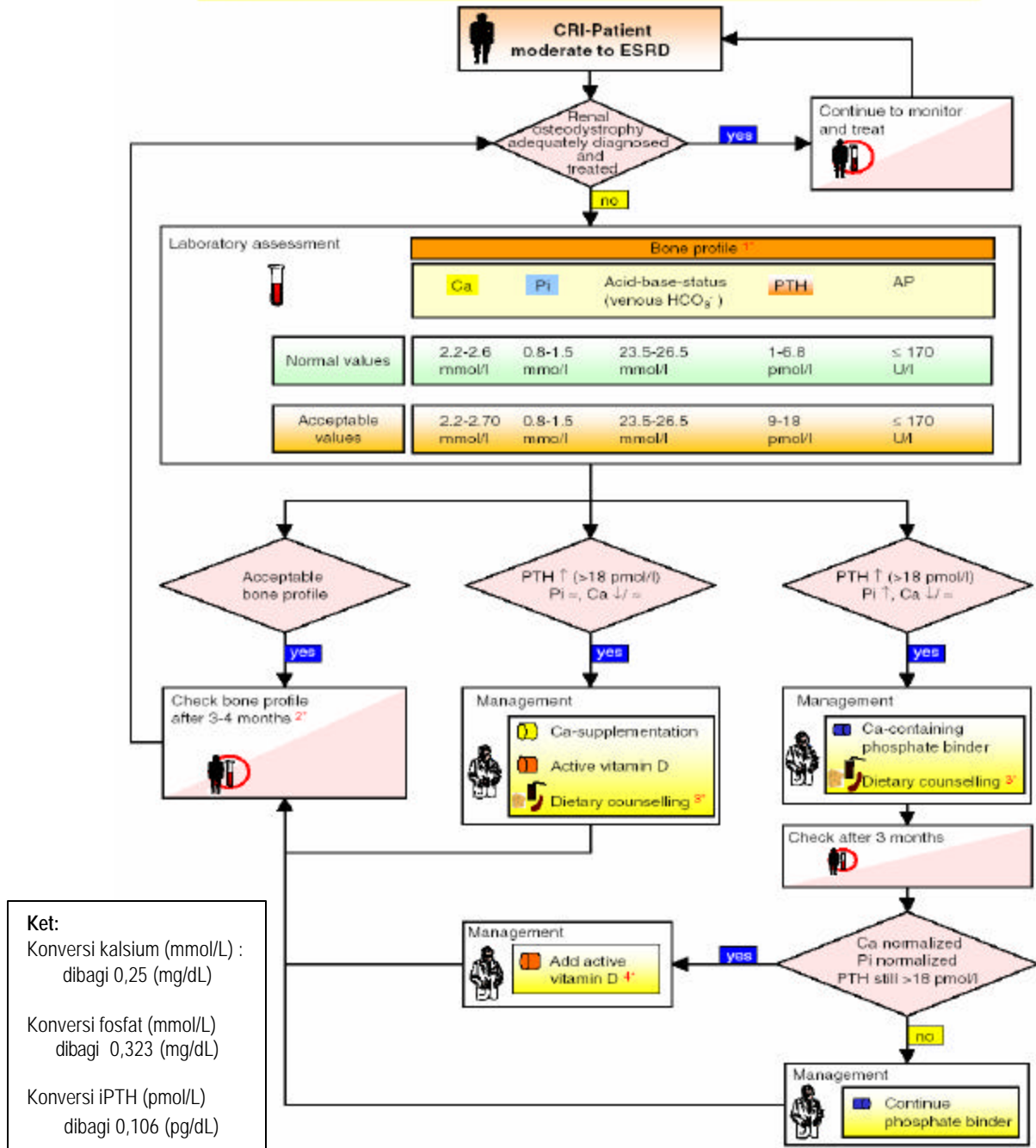
yang meningkat (*high turnover bone disease*) pemberian CCPB maupun garam kalsium mempunyai manfaat yang cukup menguntungkan.

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.<sup>53</sup>

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



## 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 <sup>53</sup>

#### 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*).<sup>54</sup>

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.<sup>54</sup>

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.<sup>29</sup>

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)<sup>55</sup> dan Guh dkk (2002)<sup>56</sup> 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)<sup>57</sup> ditemukan hal yang berbeda. Pada penelitian yang dilakukan oleh Stevens dkk (2004)<sup>17</sup> 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.<sup>1,18</sup> Penelitian memperlihatkan perbaikan fungsi dan ukuran ventrikel kiri<sup>44</sup>, peningkatan massa tulang<sup>1</sup>, dan berkurangnya angka kejadian CUA<sup>58</sup> setelah paratiroidektomi. Meskipun demikian, oleh karena tingginya angka rekurensi HPTS setelah paratiroidektomi maupun kejadian hipoparatiroidisme menyebabkan paratiroidektomi bukan merupakan terapi yang optimal pada HPTS.<sup>18</sup> Disamping itu, pada penderita gagal ginjal juga diindikasikan tindakan HD untuk memperbaiki fungsi ekskresi ginjal.<sup>29</sup>

## 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.<sup>46, 59</sup>

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.<sup>60</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Nowicki dkk (1996)<sup>61</sup> 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.<sup>61</sup>

Berbagai penelitian telah menemukan kadar iPTH yang lebih rendah pada penderita PGK diabetik.<sup>62</sup> 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.<sup>1, 40</sup>

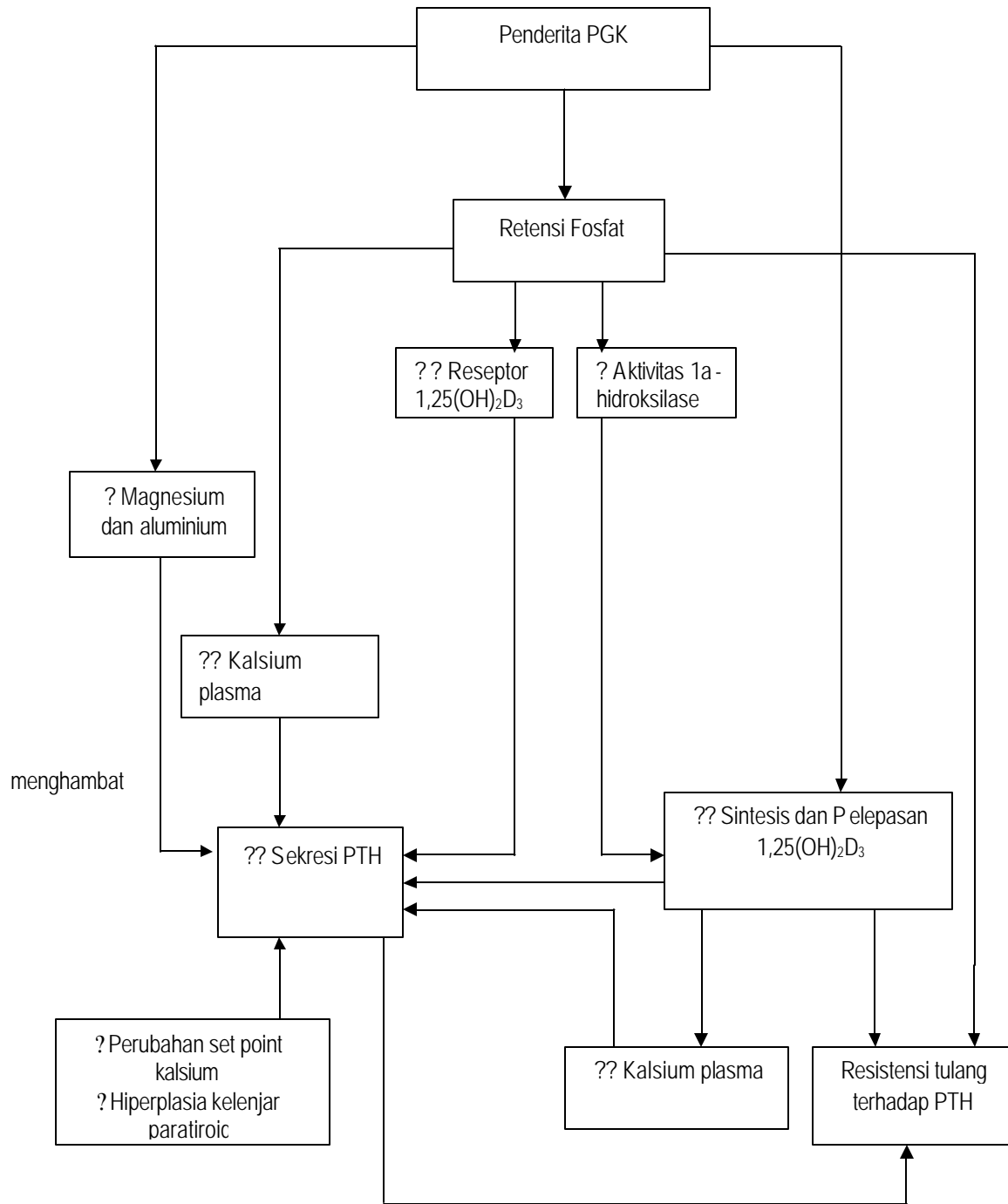
Berbagai faktor yang dianggap berperan pada kejadian hipoparatiroidisme relatif pada penderita PGK diabetik antara lain: tindakan PD yang memungkinkan transfer kalsium yang lebih banyak dari cairan dialisat ke penderita dan supresi sekresi PTH yang lebih kuat pada tindakan PD dibandingkan HD.<sup>1</sup>

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

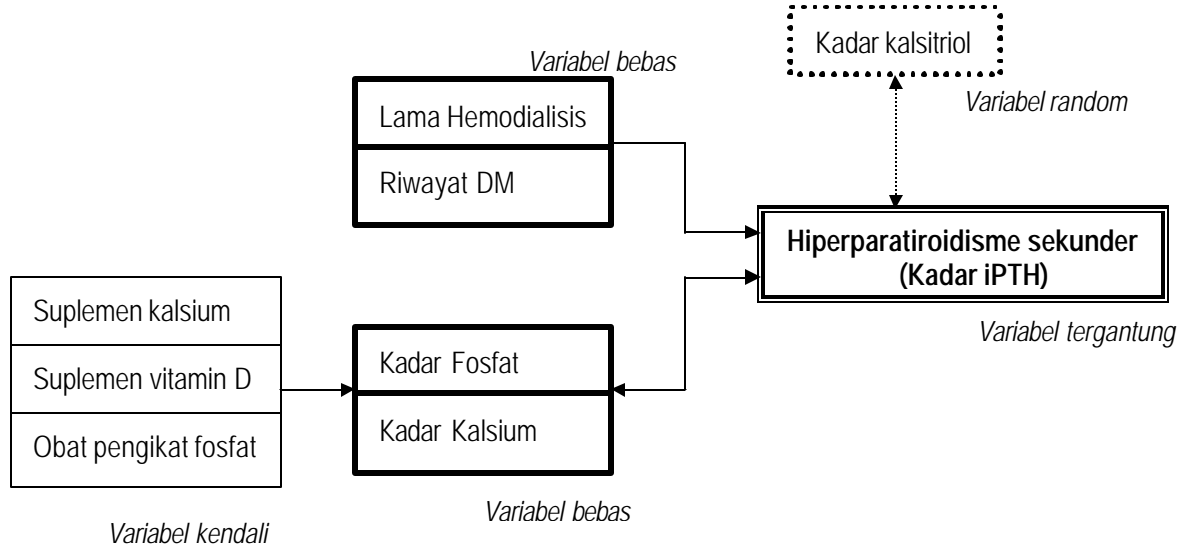
berlangsung dengan kecepatan normal. Adanya proses tersebut diatas akan menyebabkan berkurangnya ketebalan osteoid.<sup>40</sup>

**BAB III**  
**KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN**

**A. KERANGKA TEORI**



## B. KERANGKA KONSEP



## C. HIPOTESIS PENELITIAN

1. Terdapat peningkatan kadar iPTH plasma seiring dengan semakin lamanya penderita gagal ginjal menjalani HD.
2. Terdapat penurunan kadar kalsium plasma seiring dengan peningkatan kadar iPTH plasma pada penderita gagal ginjal yang menjalani HD.
3. Terdapat peningkatan kadar fosfat plasma seiring dengan peningkatan kadar iPTH plasma pada penderita gagal ginjal yang menjalani HD.
4. Terdapat perbedaan kadar iPTH plasma pada penderita gagal ginjal diabetik dan non-diabetik yang menjalani HD.

## D. VARIABEL PENELITIAN

1. Variabel bebas:  
Lama HD, adanya DM, kadar kalsium dan kadar fosfat.
2. Variabel tergantung :  
Hiperparatiroidisme sekunder (kadar iPTH)
4. Variabel *random* :  
Kadar kalsitriol
5. Variabel kendali :  
Suplemen kalsium, suplemen vitamin D dan obat pengikat fosfat

## METODE PENELITIAN

### A. JENIS PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional*.

### B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Tempat penelitian dilakukan di Ruang HD RS. Akademis Jaury, RS. Wahidin Sudirohusodo, RS. Labuang Baji dan RS. Stella Maris Makassar serta Laboratorium Klinik Prodia Pusat Jakarta. Waktu penelitian dimulai dari Maret 2006 hingga sampel terpenuhi.

### C. POPULASI PENELITIAN, POPULASI TERJANGKAU DAN SAMPEL PENELITIAN

1. Populasi penelitian adalah semua pasien yang menderita gagal ginjal pada RS tersebut diatas.
2. Populasi terjangkau adalah semua populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi
3. Sampel penelitian adalah semua populasi terjangkau yang memenuhi kriteria HPTS.

### D. KRITERIA INKLUSI DAN EKSLUSI

#### 1. Kriteria Inklusi

- a. Penderita gagal ginjal yang menjalani HD lebih dari 1 bulan
- b. Bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*

#### 2. Kriteria Eksklusi

Penderita yang mendapatkan pengobatan vitamin D, pengikat fosfat dan asupan kalsium dalam 4 minggu terakhir.

### E. BESAR SAMPEL

Jumlah sampel didapatkan dengan cara mengambil individu yang memenuhi kriteria definisi operasional dengan perhitungan jumlah sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini digunakan rumus :

$$n = \left\{ \frac{Z_{\alpha/2} \cdot Z_{\beta}}{0,5 \ln[(1-r)/(1+r)]} \right\}^2 \cdot 3$$

Keterangan :

- n = Perkiraan besar sampel kasus
- Z $\alpha$  = Deviasi baku  $\alpha$  pada kesalahan  $\alpha = 5\%$  adalah 1,64
- Z $\beta$  = Deviasi baku  $\beta$  pada kesalahan  $\beta = 10\%$  adalah 1,28
- r = 0,4

Dengan demikian besar sampel minimal adalah 54 kasus.

## F. DEFINISI OPERASIONAL

1. 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 LFG yang berlangsung lebih dari 3 bulan. Penyakit ginjal kronik juga didefinisikan sebagai penurunan LFG < 60 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> LPT selama lebih 3 bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal.<sup>4</sup>
2. Gagal ginjal adalah PGK yang berdasarkan klasifikasi KDOQI dan NKF berada pada stadium 5 (LFG < 15 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> LPT).<sup>4</sup>
3. Hemodialisis adalah tindakan membuang zat-zat toksin ginjal yang dilakukan dengan alat bantu mesin *hemodialyzer* merek Baxter, Fresenius dan Gambro selama minimal 10– 15 jam / minggu<sup>24</sup>
4. Lama HD adalah waktu yang tercatat sejak penderita pertama kali melakukan HD hingga saat dilakukan pengambilan darah yang diperoleh berdasarkan catatan rekam medis, dinyatakan dalam bulan.
- 5.a. Penderita gagal ginjal diabetik adalah penderita PGK yang disebabkan oleh nefropati diabetik, yang ditentukan berdasarkan anamnesis.  
b. Penderita gagal ginjal non-diabetik adalah penderita PGK yang disebabkan oleh penyebab lain selain DM, yang ditentukan berdasarkan anamnesis.
6. Hiperparatiroidisme sekunder adalah suatu keadaan dimana terjadi peningkatan kadar PTH sebagai respons adaptif untuk mempertahankan kadar fosfat, kalsitriol dan kalsium darah dalam batas normal.<sup>3, 13</sup>
7. Suplemen kalsium adalah :obat-obat yang mengandung kalsium seperti dromocalcin.
8. Obat pengikat fosfat adalah :obat-obat obat yang mempunyai kemampuan untuk mengikat fosfat, seperti aluminium hidroksida dan ranitidine



9. Suplemen vitamin D adalah: obat-obat yang mengandung metabolit vitamin D aktif seperti kalsitriol dan alfacalsidol.<sup>24</sup>

## G. CARA PEMERIKSAAN

Sampel darah sebanyak 12 cc untuk pemeriksaan biokimiawi diambil setelah penderita puasa 12 jam. Sampel darah selanjutnya didiamkan selama 30 – 45 menit pada suhu 2 -8°C hingga darah membeku / *clot*. Darah selanjutnya diputar selama 15 menit pada 3000 rpm. Serum yang diperoleh selanjutnya disimpan pada suhu -20°C.

### 1. Pemeriksaan iPTH plasma

Kadar iPTH plasma diperiksa dengan Immulite 1000 iPTH merupakan sebuah pemeriksaan *solid phase, two-site chemiluminescent enzyme-labeled immunometric assay*

### 2. Pemeriksaan kalsium

Kadar kalsium plasma diperiksa dengan Hitachi Series 917 & 911 dengan metode *endpoint* kalorimetri.

### 3. Pemeriksaan fosfat

Kadar fosfat plasma diperiksa dengan Hitachi Series dengan metode *molibdat uv test*.

## H. KRITERIA OBJEKTIF

Kriteria objektif yang dipakai adalah:<sup>68</sup>

- |                                 |                              |
|---------------------------------|------------------------------|
| 1. Hiperparatiroidisme sekunder | : kadar iPTH > 65 pg/dL.     |
| 2. a. Hipokalsemia              | : kadar kalsium < 8,4 mg/dL. |
| b. Hiperkalsemia                | : kadar kalsium > 9,7 mg/dL. |
| 3. a. Hipofosfatemia            | : kadar fosfat < 2,7 mg/dL.  |
| b. Hiperfosfatemia              | : kadar fosfat > 4,5 mg/dL.  |

## I. METODE PENGUMPULAN SAMPEL

Metode pengambilan sampel yang digunakan adalah secara *consecutive sampling*, yaitu semua pasien pria dan wanita yang menderita gagal ginjal yang menjalani HD di Ruang HD RS. Akademis Jaury, RS. Wahidin Sudirohusodo, RS. Labuang Baji dan RS. Stella Maris Makassar dimulai dari Juni 2006 hingga tercapai besar sampel yang telah dihitung sebelumnya.

## **J. METODE PENGUMPULAN DATA**

1. Wawancara / anamnesis, yaitu untuk memperoleh informasi tentang karakteristik dan keadaan umum subyek, misalnya umur, lamanya HD, dan riwayat penyakit sebelumnya dengan menggunakan kuesioner yang telah disiapkan sebelumnya .
2. Pemeriksaan laboratorium yaitu untuk memperoleh informasi tentang kadar iPTH, kalsium dan fosfat plasma .

## **K. PERSETUJUAN ETIKA PENELITIAN TINDAKAN MEDIK**

Persetujuan komisi etik penelitian biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin No : 14/KEP/II/2007.

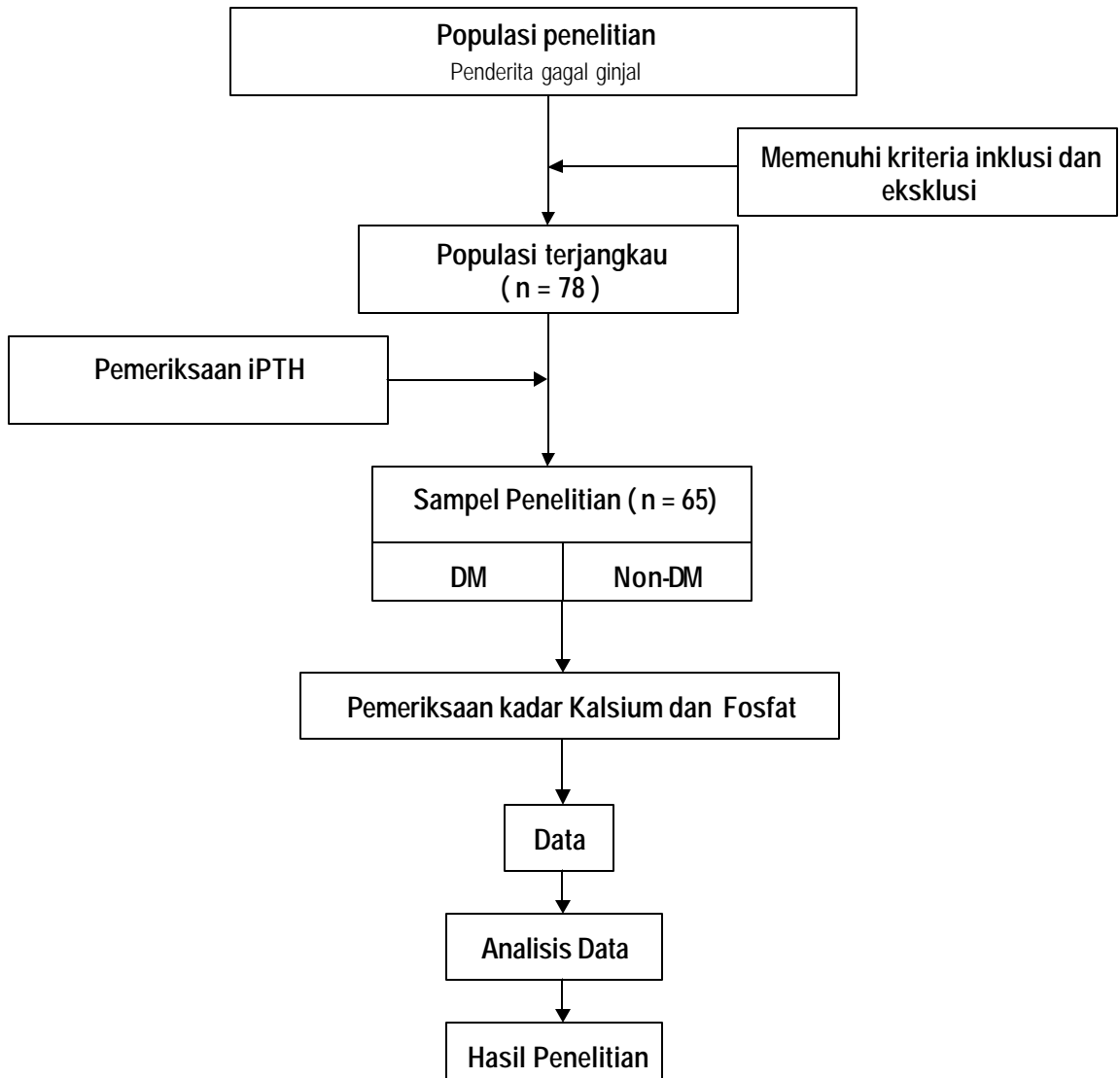
## **L. METODE ANALISIS DATA**

Data diolah menggunakan analisis secara statistik. Dilakukan analisis univariat, bivariat dan multivariat. Hasil yang diperoleh ditampilkan dalam bentuk narasi yang diperjelas dengan tabel, gambar atau grafik.

Adapun uji statistik yang digunakan antara lain:

1. Analisis data secara deskriptif umum dengan menggunakan metode analisis univariat untuk perhitungan rerata dan standar deviasi atau median dengan nilai minimum – maksimum, tergantung pada jenis distribusi.
2. Analisis perbedaan antara rerata kadar iPTH pada penderita gagal ginjal diabetik dan non-diabetik dengan uji t
3. Analisis hubungan antara variabel lama HD, kadar kalsium dan fosfat plasma dengan kadar iPTH plasma digunakan analisis regresi linear dengan tingkat kemaknaan  $\alpha$  adalah 5% dan tingkat kemaknaan  $\beta$  adalah 10%.

## M. ALUR PENELITIAN



## BAB V

### HASIL PENELITIAN

#### A. GAMBARAN UMUM

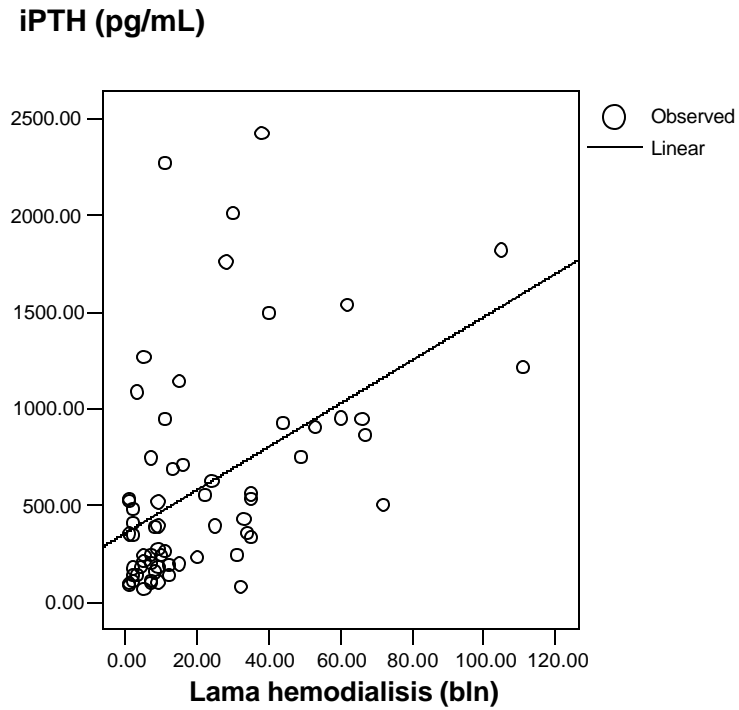
Selama periode Maret 2006 – Januari 2007 diperoleh 78 populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari 78 penderita didapatkan 65 orang (82,23%) yang mempunyai kadar iPTH > 65 pg/mL. Karakteristik dari 65 penderita HPTS terlihat pada tabel 4.

**Tabel 4.** Karakteristik dasar populasi penelitian

Variabel	Kadar <i>intact parathyroid hormone</i> (pg/mL)	
	= 65 (n=13)	> 65 (n=65)
Umur (tahun), mean ± SD	53,82 ± 9,93	50,34 ± 12,43
Jenis kelamin, n (%)		
Laki-laki	3 (23,1)	30 (46,2)
Perempuan	10 (76,9)	35 (53,8)
Lama hemodialisis (bulan) mean ± SD	6,77 ± 10,36	21,85 ± 24,44
Kalsium, n (%)		
Hipokalsemia	3 (23,1)	30 (46,2)
Normokalsemia	9 (69,2)	33 (50,8)
Hiperkalsemia	1 (7,7)	2 (3,1)
Fosfat, n (%)		
Hipofosfatemia	1 (7,7)	1 (1,5)
Normofosfatemia	7 (53,8)	11 (16,9)
Hiperfosfatemia	5 (38,5)	53 (81,5)
Diabetes mellitus, n (%)		
Ada	4 (30,8)	12 (18,5)
Tidak ada	9 (69,2)	53 (81,5)

## B. ANALISIS HUBUNGAN KADAR iPTH PLASMA DENGAN LAMA HD

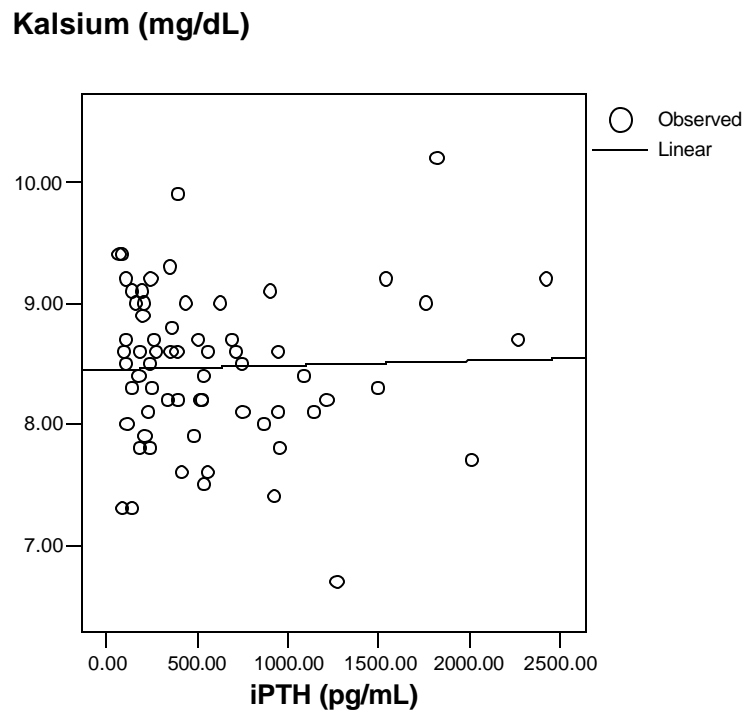
Untuk melihat hubungan antara kadar iPTH plasma dengan lama HD maka dilakukan uji regresi linear, dimana didapatkan adanya hubungan bermakna antara kadar iPTH dengan lama HD ( $r=0,237$ ;  $p=0,000$ ). Dengan kata lain, terjadi peningkatan kadar iPTH seiring dengan lamanya HD. (gambar 5)



**Gambar 5.** Analisis hubungan antara kadar iPTH dengan lama HD  
*Uji regresi linear,  $p=0,000$*

### C. ANALISIS HUBUNGAN ANTARA KADAR KALSIMUM PLASMA DENGAN KADAR iPTH PLASMA

Analisis hubungan antara kadar kalsium dengan kadar iPTH dilakukan dengan menggunakan uji regresi linear. Pada gambar 6 ditunjukkan bahwa terdapat korelasi positif yang tidak bermakna ( $r = 0,001$ ;  $p=0,801$ ) antara peningkatan kadar kalsium dengan kadar iPTH . Dengan kata lain, peningkatan kadar iPTH hanya diikuti sedikit peningkatan kadar kalsium plasma.

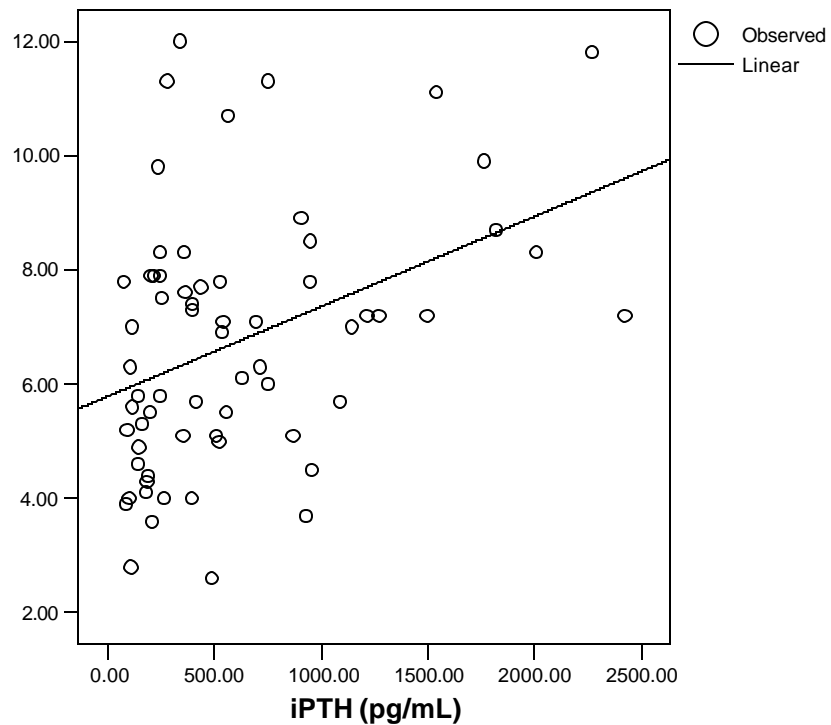


**Gambar 6.** Analisis hubungan antara kadar kalsium dengan kadar iPTH  
*Uji regresi linear  $p=0,801$*

#### D. ANALISIS HUBUNGAN ANTARA KADAR FOSFAT PLASMA DENGAN KADAR iPTH PLASMA

Analisis hubungan antara kadar fosfat dengan kadar iPTH dilakukan dengan menggunakan uji regresi linear. Pada gambar 7 ditunjukkan bahwa terdapat korelasi positif yang bermakna antara peningkatan kadar fosfat dengan peningkatan kadar iPTH ( $r=0,156$ ;  $p= 0,001$ ). Berarti, semakin tinggi kadar iPTH, akan ditemukan kadar fosfat yang semakin meningkat juga.

#### Fosfat (mg/dL)



**Gambar 7.** Analisis hubungan antara kadar fosfat dengan kadar iPTH.  
*Uji regresi linear,  $p=0,001$*

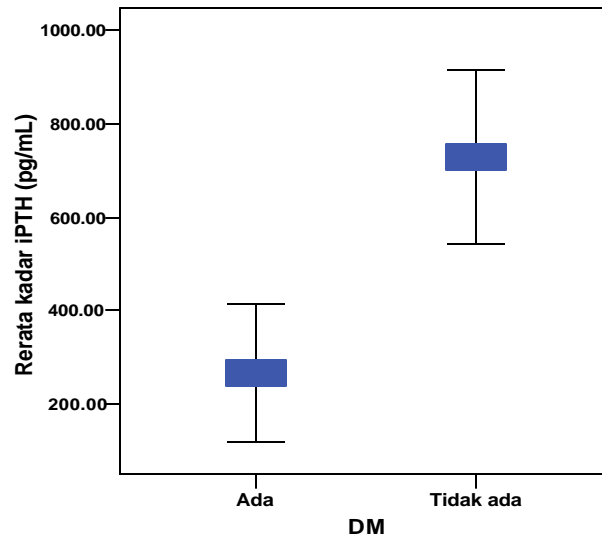
### E. ANALISIS RERATA KADAR iPTH PLASMA DENGAN ADANYA DIABETES MELITUS

Pada tabel 5 dan gambar 8 diperlihatkan rerata kadar iPTH yang lebih rendah pada penderita gagal ginjal diabetik dibandingkan non-diabetik, yaitu  $268,2 \pm 233,7$  pg/mL vs  $728,38 \pm 681,86$  pg/mL .

**Tabel 5.** Gambaran rerata kadar iPTH berdasarkan adanya DM

Variabel	Kadar <i>intact parathyroid hormone</i> (pg/dL)		
	Mean	SD	95% CI
Riwayat DM			
Ada	268,2	233,7	119,71 - 416,68
Tidak ada	728,38	681,86	542,27 - 914,49

Bila dilakukan analisis antara rerata kadar iPTH dengan adanya DM dengan menggunakan uji *t* maka ditemukan bahwa kadar iPTH secara bermakna lebih rendah pada penderita diabetik dibandingkan non-diabetik ( $p=0,01$ ). (gambar 8)



**Gambar 8.** Analisis rerata kadar iPTH dengan diabetes melitus  
Uji *t* ( $p=0,01$ )



## BAB VI

### PEMBAHASAN

#### A. Gambaran Umum

Dari 78 orang populasi terjangkau diperoleh 65 orang (82,23%) dengan kadar iPTH > 65 pg/mL atau termasuk HPTS sedangkan 13 orang (17,77%) mempunyai kadar iPTH = 65 pg/mL. Pada populasi di AS juga ditemukan prevalensi HPTS yang mencapai hingga 60% dari seluruh penderita PGK. Tingginya kejadian HPTS pada penderita PGK sesuai dengan teori dimana peningkatan kadar PTH pada awalnya ditujukan sebagai mekanisme adaptif tubuh untuk mempertahankan metabolisme mineral dalam batas normal. Jika dihubungkan dengan LFG, maka dapat ditemukan prevalensi HPTS pada 30-40% penderita PGK stadium 3 dan 50 hingga 80% penderita PGK stadium 4.<sup>21</sup>

Walaupun literatur mencantumkan bahwa kadar iPTH > 65 pg/mL dapat dianggap sebagai HPTS pada populasi normal namun penelitian membuktikan bahwa pada penderita PGK dibutuhkan peningkatan konsentrasi PTH hingga 2-3 kali lipat populasi normal untuk mempertahankan kecepatan *turnover* tulang.<sup>35</sup>

Peningkatan kadar PTH akan menimbulkan berbagai konsekuensi klinis. Beratnya konsekuensi klinis yang terjadi pada HPTS sangat bervariasi, namun secara kasar sangat tergantung pada derajat dan lamanya peningkatan kadar PTH.<sup>21</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Gerakis dkk (1996)<sup>64</sup> ditemukan bahwa kelainan tulang akibat hiperparatiroidisme telah dapat ditemukan pada keadaan kadar iPTH plasma = 200 pg/mL. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Monier-Faugere dkk (2001)<sup>65</sup> ditemukan bahwa kadar iPTH < 100 pg/mL berkaitan dengan *low bone turnover* dan iPTH > 500 pg/mL berkaitan dengan *high bone turnover*.

Secara deskriptif, pada sampel penelitian ini (kadar iPTH > 65 pg/mL) ditemukan rerata umur adalah  $50,34 \pm 12,43$  tahun dan telah menjalani HD selama  $21,85 \pm 24,44$  bulan (tabel 4). Pada tabel 4 juga terlihat bahwa 50,8% sampel berada pada kisaran normokalsemia (kadar kalsium 8,4– 9,7 mg/dL), 46,2% hipokalsemia dan 3,1% hiperkalsemia. Pada penelitian yang dilakukan oleh Salem (1997)<sup>66</sup> terhadap 612 penderita PGK yang menjalani HD juga ditemukan 17% hipokalsemia, 59% normokalsemia dan 14% hiperkalsemia. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Gallieni dkk (2002)<sup>13</sup> juga ditemukan 27% hipokalsemia, 65% normokalsemia dan 9% hiperkalsemia.

Jika dibandingkan secara deskriptif antara kelompok dengan kadar iPTH = 65 pg/mL dan iPTH > 65 pg/mL maka ditemukan umur yang lebih tua ( $p = 0,349$ ) dan rerata lama HD yang lebih singkat ( $p = 0,034$ ) pada kelompok dengan kadar iPTH = 65 pg/mL. Demikian juga pada kelompok dengan kadar iPTH = 65 pg/mL sebagian besar mempunyai kadar kalsium dan fosfat dalam batas normal yang menunjukkan kemungkinan besar pada kelompok ini fungsi ginjal masih lebih baik dibandingkan kelompok dengan kadar iPTH > 65 pg/mL. Adanya variasi kadar kalsium dan fosfat pada penderita PGK dengan fungsi ginjal yang relatif sama (gagal ginjal) dapat dikaitkan dengan variasi individu dalam hal asupan serta proses ekskresi kalsium dan fosfat oleh ginjal.<sup>10</sup>

Secara teoritis, konsentrasi kalsium ekstraseluler dipertahankan dalam batas normal oleh mekanisme homeostatis dimana PTH memegang peranan penting. Sebaliknya, kalsium juga merupakan pengatur utama sekresi PTH.<sup>5</sup> Peningkatan konsentrasi kalsium serum terionisasi akan menyebabkan penurunan sintesis PTH, sedangkan penurunan konsentrasi kalsium serum terionisasi akan menyebabkan peningkatan sekresi PTH dalam hitungan detik.<sup>1, 5, 12</sup> Adanya keadaan hiperkalsemia pada HPTS (3%) ini menunjukkan tetap adanya sintesis PTH basal oleh sel paratiroid pada keadaan hiperkalsemia.<sup>12</sup>

Jika dikaitkan dengan hiperfosfatemia, maka 81,6% dari sampel mengalami hiperfosfatemia (kadar fosfat > 4,5 mg/dL). Di Amerika Serikat, prevalensi hiperfosfatemia diantara penderita PGK yang menjalani HD hanya mencapai lebih 60%, sedangkan di Italia ditemukan prevalensi yang lebih rendah.<sup>13</sup> Tingginya angka kejadian hiperfosfatemia pada penelitian kami mungkin dapat dikaitkan dengan tidak adekuatnya terapi HD dimana pada penderita gagal ginjal yang diteliti umumnya hanya menjalani HD 2 kali seminggu dimana setiap kali hanya berkisar 4 – 5 jam.

## **B. ANALISIS HUBUNGAN KADAR iPTH DENGAN LAMA HEMODIALISIS**

Pada penelitian ini ditemukan adanya hubungan yang bermakna antara kadar iPTH dengan lama HD (gambar 5) ( $r = 0,237$ ;  $p = 0,000$ ). Hal ini mengandung arti bahwa akan ditemukan peningkatan kadar iPTH seiring dengan makin lamanya HD dilakukan dimana hal ini dapat dikaitkan dengan semakin memburuknya kapasitas ginjal penderita PGK seiring dengan waktu. Dengan kata lain semakin lama HD yang dijalani, keadaan HPTS akan semakin berat. Pada penelitian yang dilakukan oleh Stevens dkk (2004)<sup>17</sup> tidak

ditemukan adanya perbedaan kadar iPTH dengan lama HD. Adanya perbedaan hasil ini menunjukkan ketidakberhasilan pengontrolan HPTS dari penderita PGK pada penelitian ini.

### **C. ANALISIS HUBUNGAN ANTARA KADAR KALSIMUM DENGAN KADAR iPTH**

Pada penelitian ini (gambar 6) ditemukan bahwa peningkatan kadar kalsium ditemukan seiring dengan peningkatan kadar iPTH meskipun secara statistik tidak bermakna dengan korelasi yang sangat lemah. Secara teoritis, peningkatan kadar iPTH akan merangsang reabsorpsi tulang oleh osteoklas sehingga terjadi pelepasan kalsium tulang dan berkurangnya cadangan endogen kalsium sehingga terjadi hiperkalsemia yang pada keadaan normal akan segera diresponi oleh CaR yang terletak pada permukaan kelenjar paratiroid untuk mengurangi sekresi PTH. Hiperkalsemia yang ditemukan bersamaan dengan peningkatan kadar PTH setelah terjadinya HPTS sering dikaitkan dengan hiperparatiroidisme tersier dimana pada tahap akhir PGK dapat terjadi disfungsi sekresi otonom oleh kelenjar paratiroid sehingga menjadi kurang peka terhadap perubahan kadar kalsium serum.<sup>1</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Malluche dkk (2002)<sup>32</sup> ditemukan bahwa peningkatan kadar kalsium secara signifikan dapat ditemukan pada penderita dengan penyakit tulang hiperparatiroid.

### **D. ANALISIS HUBUNGAN ANTARA KADAR FOSFAT DENGAN KADAR iPTH**

Pada penelitian ini (gambar 7) juga ditemukan peningkatan kadar fosfat yang signifikan seiring dengan peningkatan kadar iPTH ( $r=0,156$ ). Secara teoritis, hal ini sesuai dengan teori patogenesis HPTS dimana keadaan retensi fosfat pada tahap selanjutnya dapat menyebabkan peningkatan kadar iPTH. Pada penelitian yang dilakukan oleh Almaden dkk (1998)<sup>3</sup> ditemukan bahwa korelasi positif antara konsentrasi fosfat dan iPTH bersifat independen terhadap penurunan kadar kalsium dan defisiensi kalsitriol yang juga sering ditemukan pada penderita gagal ginjal.

Kadar fosfat serum dapat dipengaruhi oleh asupan fosfat serta kemampuan ekskresi fosfat oleh ginjal. Pada penelitian ini asupan fosfat telah kami kendalikan sementara tingkat ekskresi fosfat tidak kami periksa. Ekskresi fosfat renal utamanya diregulasi oleh *type IIa sodium phosphate co-transporter* yang terletak pada tubulus proksimal.<sup>67</sup> Adanya perbedaan aktivitas pada transporter ini atau adanya perbedaan kadar fosfat yang dapat memodulasi

kanal ini juga dapat menyebabkan perbedaan keadaan *steady-state* fosfat plasma.<sup>67</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Shigematsu dkk (2003)<sup>68</sup> terhadap penderita PGK yang menjalani HD ditemukan bahwa kadar fosfat > 6,5 mg/dL memiliki risiko tinggi kematian kardiovaskular akibat deposit kalsium pada vaskular sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Kestenbaum dkk (2005)<sup>10</sup> juga ditemukan bahwa kelompok kadar fosfat tinggi lebih sering dikaitkan dengan usia yang lebih muda dibandingkan pada populasi dengan kadar fosfat rendah.

#### **E. ANALISIS RERATA KADAR iPTH DENGAN ADANYA DIABETES MELITUS**

Pada penelitian ini juga ditemukan bahwa DM hanya ditemukan pada 18,5% sampel penelitian (tabel 5). Analisis lebih lanjut antara rerata kadar iPTH pada penderita PGK diabetik dan non-diabetik (tabel 6 dan gambar 8) menemukan bahwa rerata kadar iPTH pada populasi PGK diabetik lebih rendah dibandingkan non-diabetik ( $p=0,01$ ) Hal ini sesuai dengan hasil yang diperoleh oleh Monier-Faugere & Malluche (1996)<sup>69</sup> dimana prevalensi DM hanya ditemukan pada 6% populasi dengan *high turnover* dibandingkan 24,2% populasi dengan *low turnover*. Pada penelitian yang dilakukan oleh DeFronzo dkk (1981)<sup>70</sup> dan Gupta dkk (2000)<sup>62</sup> juga ditemukan kadar iPTH yang lebih rendah pada populasi PGK diabetik.

Secara teoritis, keadaan hiperglikemia dan defisiensi insulin dapat menghambat pelepasan PTH sehingga DM sering dikaitkan dengan hipoparatiroidisme relatif.<sup>16</sup> Pada sisi lain, peningkatan kadar PTH dapat mengurangi ATP yang dihasilkan oleh sel *islet* pankreas, sehingga menyebabkan peningkatan kadar kalsium intraseluler dan sekresi insulin.<sup>18</sup>

Keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak dilakukannya standarisasi adekuasi tindakan hemodialisis sehingga dapat memberi bias pada hasil pemeriksaan kadar kalsium, fosfat dan iPTH plasma pada sampel penelitian. Disamping itu, tidak dilakukannya pengukuran kadar kalsitriol menyebabkan tidak dapat dianalisis dinamika hubungan antara iPTH dan kadar kalsitriol.

## **BAB VII**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. KESIMPULAN**

1. Kadar iPTH secara bermakna semakin meningkat dengan semakin lamanya penderita gagal ginjal yang menjalani HD.
2. Kadar kalsium semakin meningkat seiring dengan peningkatan kadar iPTH, meskipun secara statistik tidak bermakna.
3. Kadar fosfat secara bermakna makin meningkat seiring dengan peningkatan kadar iPTH pada penderita gagal ginjal yang menjalani HD.
4. Pada penderita gagal ginjal diabetik kadar iPTH lebih rendah secara bermakna dibanding penderita gagal ginjal non-diabetik

#### **B. SARAN**

1. Adanya hubungan antara peningkatan kadar iPTH dengan semakin lamanya HD menunjukkan perlunya penatalaksanaan HPTS sejak sedini mungkin untuk mencegah hiperplasia kelenjar paratiroid.
2. Adanya peningkatan kadar kalsium (hiperkalsemia) dan peningkatan kadar fosfat (hiperfosfatemia) yang ditemukan seiring dengan peningkatan kadar iPTH menunjukkan perlunya pemantauan secara berkala kadar kalsium, fosfat dan iPTH pada penderita gagal ginjal untuk menentukan jenis terapi yang optimal.
3. Ditemukannya kadar iPTH yang lebih rendah pada penderita gagal ginjal diabetik dibandingkan non-diabetik menunjukkan perlunya disusun suatu algoritma penatalaksanaan yang berbeda dalam terapi HPTS pada masing-masing kondisi penderita.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. **N Engl J Med** 2000;343(25):1863-75.
2. Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere MC. The importance of bone health in end-stage renal disease: out of the frying pan, into the fire? **Nephrol Dial Transplant** 2004;19(Suppl 1):i9-i13.
3. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. **J Am Soc Nephrol** 1998;9:1845-52.
4. KDOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease. **Am J Kidney Dis** 2002;39:S1 -S246.
5. Gal-Moscovici A, Sprague SM. The role of calcimimetics in chronic kidney disease. **Kidney Int** 2006;70:S68 -S72.
6. De Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, *et al.* The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. **J Am Soc Nephrol** 2002;13:2762-9.
7. McCarron DA. Protecting Calcium and Phosphate Balance in Chronic Renal Disease. **J Am Soc Nephrol** 2005;16:S93-S4.
8. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. **Am J Physiol Renal Physiol** 2005;288:F253-F64.
9. Drueke TB. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphataemia. **Nephrol Dial Transplant** 2000;15(Suppl 5):32-3.
10. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, *et al.* Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. **J Am Soc Nephrol** 2005;16:520-8.
11. Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T, *et al.* Insufficiency of PTH action on bone in uremia. **Kidney Int** 2006;70:S34-S6.
12. Locatelli F, Cannata-Andia JB, Drueke TB, *et al.* Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. **Nephrol Dial Transplant** 2002;17:723-31.
13. Gallieni M, Cucciniello E, D'Amaro E, *et al.* Calcium, phosphate and PTH levels in the hemodialysis population: a multicenter study. **J Nephrol** 2002;15:165-70.
14. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. **N Engl J Med** 1995;333(3):166-74.

15. Mesquita M, Wittersheim E, Demulder A, *et al*. Bone cytokines and renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. **Adv Perit Dial** 2005;21:181-4.
16. Llach F, Fernandez E. Overview of renal bone disease: causes of treatment failure, clinical observations, the changing pattern of bone lesions, and future therapeutic approach. **Kidney Int** 2003;64(Suppl 87):s113-s9.
17. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, *et al*. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. **J Am Soc Nephrol** 2004; 15:770-9.
18. Horl WH. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. **Nephrol Dial Transplant** 2004;19(Suppl 5):v2-v8.
19. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, *et al*. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in hemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant** 1998;13:2294-302.
20. Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75:145-50.
21. Cheng S, Coyne DW. Secondary hyperparathyroidism in the diabetic patient with chronic kidney disease. In: Business briefing: **US endocrine review**; 2005; 2005. p. 39-41.
22. Murray TM, Rao LG, Divieti P, *et al*. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminated ligands. **Endocr Rev** 2005;26:78-113.
23. Bieglmayer C, Kaczirek K, Prager G, *et al*. Parathyroid hormone monitoring during total parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: pilot study of the impact of renal function and assay specificity. **Clin Chem** 2006; 52(6):1112-9.
24. Reichel H, Esser A, Roth HJ, *et al*. Influence of PTH assay methodology on differential diagnosis of renal bone disease. **Nephrol Dial Transplant** 2003; 18:759-68.
25. Moe SM. Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. **Perit Dial Int** 2004;24:209-16.
26. Chonchol MB. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. In; 2006: **US renal and genitourinary disease** 2006. p. 11-3.
27. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, *et al*. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. **Clin J Am Soc Nephrol** 2006;1:825-31.
28. Drueke TB. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. In: <http://www.endotext.com>; 2006:1-30.

29. Goodman WG. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. **Nephrol Dial Transplant** 2003;18(Suppl 3):iii2-iii8.
30. Silver J. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. **Nephrol Dial Transplant** 2000;15(Suppl 5):S2-S7.
31. Reichel H, Drueke T, Ritz E. Bony complications in chronic renal failure. In: Cameron S, Davison AM, Kerr D, eds. **Oxford Textbook of Clinical Nephrology**. Oxford: Oxford Medical Publication; 1992:1365-89.
32. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Koszewski NJ. Use and indication of vitamin D and vitamin D analogues in patients with renal bone disease. **Nephrol Dial Transplant** 2002;17(Suppl 10):6-9.
33. Fukagawa M, Kazama JJ, Kurokawa K. Renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism. **Nephrol Dial Transplant** 2002;17(Suppl 10):2-5.
34. Slatopolsky E, Finch J, Clay P. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. **Kidney Int** 2000;58:753-61.
35. Iwasaki-Ishizuka Y, Yamato H, Nii-Kono T, *et al*. Downregulation of parathyroid hormone receptor gene expression and osteoblastic dysfunction associated with skeletal resistance to parathyroid hormone in a rat model of renal failure with low turnover bone. **Nephrol Dial Transplant** 2005;20:1904-11.
36. Moe S, Drueke T, Cunningham J, *et al*. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). **Kidney Int** 2006;69:1945-53.
37. Coen G, Ballanti P, Balducci A, *et al*. Serum osteoprotegerin and renal osteodystrophy. **Nephrol Dial Transplant** 2002;17:233-8.
38. Gonzales EA. The role of cytokines in skeletal remodelling: possible consequences for renal osteodystrophy. **Nephrol Dial Transplant** 2000;15:945-50.
39. Olgaard K, Lewin E. Can hyperparathyroid bone disease be arrested or reversed? **Clin J Am Soc Nephrol** 2006;1:367-73.
40. Couttenye MM, D'Haese PC, Verschoren WJ, *et al*. Low bone turnover in patients with renal failure. **Kidney Int** 1999;56(Suppl 73):s70-s6.
41. Hruska K. New concepts in renal osteodystrophy. **Nephrol Dial Transplant** 1998;13:2755-60.
42. Goodman WG, Goldin J, Kuzon BD, *et al*. Coronary artery calcification in young adults with ESRD who are undergoing dialysis. **N Engl J Med** 2000; 342:1478-83.
43. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, *et al*. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients (abstract). **Am J Kidney Dis** 1996;27:394-401.



44. Stinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: The USRDS Waves 1,3,and 4 Study. **J Am Soc Nephrol** 2005;16:1788-93.
45. Drueke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. **Nephrol Dial Transplant** 2002;17(5):28-31.
46. Rossert JA, Wauters JP. Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant** 2002;17(Suppl 1):19-28.
47. Hutchison AJ, Speake M, Al-Baaj F. Reducing high phosphate levels in patients with chronic renal failure undergoing dialysis: a 4-week, dose-finding, open-label study with ianthanum carbonate. **Nephrol Dial Transplant** 2004;19:1902-6.
48. Malluche HH, Mawad H. Management of hyperphosphataemia of chronic kidney disease: lessons from the past and future directions. **Nephrol Dial Transplant** 2002;17:1170-5.
49. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients **Kidney Int** 2002; 62:245-52.
50. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, *et al.* Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis (abstract). **Kidney Int** 2005;68:1815-24.
51. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, *et al.* The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. **Am J Kidney Dis** 1997;29(4):496-502.
52. De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FHM, *et al.* Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. **J Am Soc Nephrol** 2002;13:1608 - 14.
53. Medical Expert Group. Clinical algorithms on renal osteodystrophy. **Nephrol Dial Transplant**;15(Suppl 5):40-57.
54. Situmorang TD. Terapi pengganti ginjal pada gagal ginjal kronik. In: **Kursus Nefrologi Klinik Kongres Nasional VIII PERNEFRI**; 2002; Surabaya; 2002.
55. Avram M, Mittman N, Mying M, *et al.* Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation (abstract). **Am J Kidney Dis** 2001;38:1351-7.
56. Guh JY, Chen HC, Chuang HY, *et al.* Risk factors and risk for mortality of mild hypoparathyroidism in hemodialysis patients (abstract). **Am J Kidney Dis** 2002;39:1245-54.
57. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, *et al.* Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. **J Am Soc Nephrol** 2001;12:2131-8.

58. Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA. Calciphylaxis in man (abstract). **Arch Intern Med** 1976;136:1273-80.
59. Lubis HR. Penanganan nefropati diabetik. In: **JNHC**; Jakarta; 2003. p. 11-7.
60. Nowicki M, Kokot F, Surdacki A. The influence of hyperinsulinaemia on calcium-phosphate metabolism in renal failure. **Nephrol Dial Transplant** 1998;13:2566-71.
61. Nowicki M, Fliser D, Fode P, *et al.* Change in plasma phosphate levels influence insulin sensitivity under euglycemic conditions (abstract). **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:156-9.
62. Gupta A, Kallenbach LR, Zasuwa G, *et al.* Race is a major determinant of hyperparathyroidism in uremic patients. **J Am Soc Nephrol** 2000; 11:330-4.
63. Block GA, Port FK. A re-evaluation of the risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management (abstract). **Am J Kidney Dis** 2000;35:1-14.
64. Gerakis A, Hutchison AJ, Apostolou TH, *et al.* Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on haemodialysis. **Nephrol Dial Transplant** 1996;11:2430-8.
65. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H. Improved assessment of bone turnover by the PTH(1-84)/large CPTH fragments ration in ESRD patients. **Kidney Int** 2001;60:1460-8.
66. Salem MM. Hyperparathyroidism in the hemodialysis population: a survey of 612 patients. **Am J Kidney Dis** 1997;29:862-5.
67. Murer H, Hernando N, Forster I, *et al.* Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. **Physiol Rev** 2000;268:F784-F91.
68. Shigematsu T, Kono T, Satoh K, *et al.* Phosphate overload accelerates vascular calcium deposition in end-stage renal disease patients. **Nephrol Dial Transplant** 2003;18(Suppl 3):iii86-iii9.
69. Monier-Faugere MC, Malluche HH. Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients (abstract). **Nephrol Dial Transplant** 1996;11(Suppl 3):111-20.
70. DeFronzo RA, Alvestrand A, Smith D. Insulin resistance in uremia. **J Clin Invest** 1981;67:563-8.

*Lampiran 1.*

**FORMULIR PERSETUJUAN BERPARTISIPASI DALAM PENELITIAN**

**SURAT PERNYATAAN**

Setelah mendapatkan penjelasan mengenai maksud, tujuan serta manfaat penelitian dengan judul **HIPERPARATIROIDISME SEKUNDER PADA PENDERITA PENYAKIT GINJAL KRONIK TAHAP AKHIR : Hubungannya Dengan Lama Hemodialis, Kadar Kalsium Dan Fosfat Serta Adanya Diabetes Mellitus**, maka saya yang bertanda-tangan di bawah ini:

Nama :  
Umur :  
Alamat :

Menyetujui dan bersedia diikutsertakan dalam penelitian ini.

Dan bila suatu waktu merasa dirugikan dalam bentuk apapun, saya berhak menghentikan peran serta saya dalam penelitian ini kapan saja dengan cara memberitahukan kepada peneliti.

Demikianlah pernyataan persetujuan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa paksaan dari pihak manapun.

Makassar, .....

Peneliti

Saksi

Peserta penelitian

(dr. Nella Suhyanly)

(

) (

)

Lampiran 2.

## FORMULIR PENELITIAN

**HIPERPARATIROIDISME SEKUNDER PADA PENDERITA  
PENYAKIT GINJAL KRONIK TAHAP AKHIR :  
Hubungannya Dengan Lama Hemodialisis, Kadar Kalsium Dan  
Fosfat Serta Adanya Diabetes Mellitus,**

### I. IDENTITAS

- ? Nama : .....
- ? Rumah sakit : ..... RM: .....
- ? Tanggal : .....
- ? Alamat : .....
- ? Telpn : .....
- ? Umur : ..... Jenis kelamin : .....

### II. DATA UMUM

- ? Tekanan darah : ..... mmHg
- ? Tinggi badan : ..... cm
- ? Berat badan : ..... kg
- ? Ureum : ..... mg/dL
- ? Kreatinin : ..... mg/dL

### III. DATA KLINIS

- ? Keadaan umum : 1. Baik      2. Sedang      3. Lemah
- ? Penyebab PGK : .....
- ? Lama HD : ..... bulan
- ? Riwayat DM : ..... bulan
- ? Riw. terapi :
- |                |    |       |
|----------------|----|-------|
| Kalsium        | Ya | Tidak |
| Vitamin D      | Ya | Tidak |
| Steroid /OAINS | Ya | Tidak |