

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA KADAR KALSIMUM SERUM DENGAN KADAR HORMON
PARATIROID PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK**

*CORRELATION BETWEEN SERUM CALCIUM AND PARATHYROID HORMONE IN CHRONIC
KIDNEY DISEASE PATIENTS*

Disusun dan diajukan oleh

WAHYUDI PRATAMA HARLI

C015191011



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2024

**HUBUNGAN ANTARA KADAR KALSIMUM SERUM DENGAN KADAR HORMON
PARATHYROID PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK**

*CORRELATION BETWEEN SERUM CALCIUM AND PARATHYROID HORMONE IN CHRONIC
KIDNEY DISEASE PATIENTS*

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

WAHYUDI PRATAMA HARLI

C015191011

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN KADAR KALSIUM SERUM DENGAN KADAR HORMON PARATHYROID PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK

CORRELATION BETWEEN SERUM CALCIUM AND PARATHYROID HORMONE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENS

Disusun dan diajukan oleh :

WAHYUDI PRATAMA HARLI

Nomor Pokok : C015191011

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 15 Januari 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

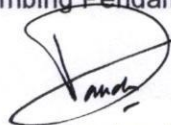
Menyetujui

Pembimbing Utama



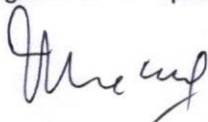
Dr.dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH
NIP. 195910241987010110

Pembimbing Pendamping



Dr. Pendrik Tandean, Sp.PD, K-KV
NIP. 196003251988101001

Ketua Program Studi Spesialis 1



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

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 196806301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : dr. Wahyudi Pratama Harli

NIM : C015191011

Program studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Hubungan Antara Kadar Kalsium Serum Dengan Kadar Hormon Paratiroid Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 15 Januari 2024

Yang menyatakan,



dr. Wahyudi Pratama Harli

KATA PENGANTAR

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

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

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
1. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini.
2. **Dr. dr. A.M Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM** Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua untuk saya selama ini.

4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2009-2017, Ketua tim penjaminan mutu Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan pembimbing tesis saya, yang selalu membimbing, mengarahkan saya. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.
5. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH** selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Sekretaris Program Studi Sp-2 Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas dan pembimbing tesis saya yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.
6. **dr. Pendrik Tandean, Sp.PD, K-KV** selaku pembimbing tesis saya yang selalu membimbing dan mengarahkan saya. Terima kasih juga saya ucapkan kepada beliau karena banyak membantu selama saya dalam proses pendidikan terutama dalam penyelesaian tugas akhir ini serta senantiasa memberikan dukungan moril dan nasehat.
7. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku Ketua Program Studi Sp-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
8. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM**, selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya

menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

9. **dr. Dimas Bayu, Sp.PD, K-HOM** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
10. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
11. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
12. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku penguji tesis saya. Terimakasih atas saran serta kritikan yang membangun sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.
13. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima terima kasih bantuannya selama ini.
15. Kepada teman-teman angkatan saya, **Juli 2019, dr. Vindy, dr. Marwan, dr. Irham, dr. Samsul, dr. Dinul, dr. Dicky, dr. Fadli, dr. Winnie, dr. Ocha, dr.**

Muthe dan dr. Suri. Terima kasih karena telah menjadi saudara dan keluarga seperjuangan yang selalu mendukung saya dalam suka dan duka.

16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
17. Kepada tim penelitian bersama **dr. Akiko. S. Tahir, Sp.PD, dr. Ayu Fitriani, Sp.PD, dr. Abdul Mubdi Sp.PD, dr. A. Purnamasari, Sp.PD, dr. Adeh Mahardika, Sp.PD, dr. Irham Khairi, Sp.PD, dr. Endang Murtini,** dan **dr. A. Puspa Ratu** terima kasih atas kerjasamanya sehingga penelitian ini bisa berjalan dengan lancar.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan kepada kedua orang tua saya **dr. Kudding Harli (Alm)** dan **Ahlih Rahim, S.Kep, Ners** juga kepada mertua saya **Prof. Dr. Ir. Syamsu Alam, MS** dan **Dra. St Haerani Bohari** yang sangat saya sayangi untuk semua cinta, kasih sayang, doa dan pengorbanan hingga saat ini, istri saya tercinta **dr. Rizka Purnamasari**, dan kedua anakku yang tersayang, **Abdullah** dan **Abdurahman** serta saudara-saudara saya, **dr Reski Harlianty, dr. Sri Wahyuni Harli** dan **dr. Agung Sukriadi Harli**. Terima kasih atas kasih sayang, dukungan, dan doa agar saya dapat menyelesaikan pendidikan. Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua.

Makassar, Januari 2024

Wahyudi Pratama Harli

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN TESIS.....	iii
LEMBAR KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
ABSTRAK	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Penyakit Ginjal Kronis	4
B. Kalsium pada PGK.....	5
C. Hormon paratiroid pada PGK	7
D. Hubungan Kalsium dengan HPT pada PGK.....	10
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN VARIABEL PENELITIAN.....	12
A. Kerangka Teori	12
B. Kerangka Konsep	13
C. Variabel Penelitian	13
D. Hipotesis	13
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	14
A. Desain Penelitian	14
B. Waktu dan Tempat Penelitian	14

C. Populasi penelitian	14
D. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi.....	14
E. Besar Sampel	15
F. Metode Pengambilan Sampel.....	15
G. Alat dan Bahan Penelitian.....	15
H. Prosedur Penelitian.....	15
I. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	16
J. Analisis Data.....	17
K. Alur Penelitian	18
 BAB V HASIL PENELITIAN	 19
A. Karakteristik Subyek penelitian	19
B. Stratifikasi stadium PGK dengan variabel penelitian	19
C. Perbandingan kadar kalsium serum dan kadar hormon paratiroid berdasarkan tahapan PGK	20
D. Korelasi kadar kalsium serum terhadap kadar hormon paratiroid pada PGK.....	23
 BAB VI PEMBAHASAN	 24
A. Analisis hubungan antara kadar kalsium serum dan hormon paratiroid.....	24
B. Analisis perbandingan kadar kalsium serum dan kadar hormon paratiroid berdasarkan stadium PGK	26
C. Stratifikasi stadium PGK dengan variabel penelitian	27
D. Analisis pengaruh faktor-faktor lain terhadap hubungan antara kalsium serum dan HPT pada pasien PGK.....	28
 BAB VII PENUTUP.....	 31
A. RINGKASAN	31
B. SIMPULAN	31
C. SARAN.....	31
 DAFTAR PUSTAKA	 32

DAFTAR SINGKATAN

CaSR	: <i>Calcium Sensing Receptor</i>
CKD-EPI	: <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CKD-MBD	: <i>Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FGF-23	: <i>fibroblast growth factor 23</i>
HPT	: Hormon Paratiroid
HPS	: Hiperparatiroid Sekunder
K/DOQI	: <i>Kidney Disease Quality Outcome Initiative</i>
PGK	: Penyakit ginjal kronik
LFGe	: Estimasi laju filtrasi glomerulus
NKF-KDIGO	: <i>The National Kidney Foundation Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
PTH1R	: Reseptor hormon paratiroid tipe 1

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Stadium (LFG) pada PGK.....	5
Tabel 2. Kategori LFG pada PGK	16
Tabel 3. Analisis karakteristik subjek	19
Tabel 4. Stratifikasi Stadium PGK dengan Variabel Penelitian	20

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi HPS	11
Gambar 2. Korelasi antara kadar kalsium serum dengan HPT pada PGK	20
Gambar 3. Korelasi antara kadar kalsium serum dengan HPT pada PGK stadium 3	22
Gambar 4. Korelasi antara kadar kalsium serum dengan HPT pada PGK stadium 4	22
Gambar 5. Korelasi antara kadar kalsium serum dengan HPT pada PGK stadium 5 non dialisis	23
Gambar 6. Korelasi antara kadar kalsium serum dengan HPT pada PGK stadium 5 dialisis	23

ABSTRAK

Pendahuluan: CKD umumnya dikaitkan dengan hiperparatiroidisme sekunder. Peningkatan konsentrasi fosfor dan penurunan sintesis vitamin D aktif (kalsitriol) sebagai akibat langsung dari gangguan fungsi ginjal menyebabkan serangkaian gejala, termasuk penurunan penyerapan kalsium dan peningkatan sekresi hormon paratiroid (PTH). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai hubungan antara kadar kalsium dan kadar hormon paratiroid (PTH) pada pasien yang didiagnosis dengan penyakit ginjal kronis (CKD).

Metode: Penelitian observasional cross-sectional dilakukan dengan melibatkan 80 orang yang didiagnosis CKD dan memenuhi kriteria yang ditetapkan. Uji statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah korelasi Pearson. Temuan yang signifikan secara statistik diperoleh dari pengujian ini ketika nilai p di bawah 0,05.

Hasil: Penelitian ini menunjukkan adanya korelasi antara penurunan kadar kalsium dalam darah dan peningkatan kadar hormon paratiroid (PTH) pada penderita gangguan fungsi ginjal. Pada delapan puluh pasien dengan CKD stadium 3 sampai 5, terlepas dari status dialisis, korelasi negatif yang jelas ($-0,328$, $P = 0,000$) diamati antara hormon paratiroid dan kadar kalsium serum.

Kesimpulan: Pasien dengan penyakit ginjal kronis (CKD) menunjukkan korelasi negatif yang signifikan antara kadar kalsium serum darah dan kadar hormon paratiroid (PTH). Oleh karena itu, penting untuk menilai konsentrasi kalsium darah dan hormon paratiroid (PTH) pada individu dengan penyakit ginjal kronis (CKD) dan laju filtrasi glomerulus (GFR) di bawah 60 ml/menit/1,73 m².

Kata Kunci : kadar kalsium; hormon paratiroid penyakit ginjal kronik; hiperparatiroid sekunder

ABSTRACT

Introduction: CKD is commonly associated with secondary hyperparathyroidism. Elevated phosphorus concentrations and decreased synthesis of active vitamin D (calcitriol) as a direct result of impaired renal function induce a cascade of symptoms, including decreased calcium absorption and increased parathyroid hormone (PTH) secretion. The objective of this study was to assess the association between calcium levels and parathyroid hormone (PTH) levels in patients diagnosed with chronic kidney disease (CKD).

Methods: A cross-sectional observational study was conducted, involving a cohort of 80 individuals diagnosed with CKD who met the established criteria. The statistical tests employed in this study were Pearson's correlation. Statistically significant findings are obtained from these tests when the p-value is below 0.05.

Results: This study demonstrates a correlation between decreased levels of calcium in the blood and increased levels of parathyroid hormone (PTH) in persons with impaired kidney function. In eighty patients with CKD stages 3 to 5, regardless of dialysis status, a clear inverse correlation (-0.328 , $P = 0.000$) was observed between parathyroid hormone and serum calcium levels.

Conclusion: Patients with chronic kidney disease (CKD) showed a significant inverse correlation between their blood serum calcium levels and parathyroid hormone (PTH) levels. Hence, it is imperative to assess the concentrations of blood calcium and parathyroid hormone (PTH) in individuals with chronic kidney disease (CKD) and a glomerular filtration rate (GFR) below 60 ml/min/1.73 m².

Keywords: calcium concentrations; parathyroid hormone; chronic kidney disease; secondary hyperparathyroidism

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Kidney Disease Quality Outcome Initiative (K/DOQI) mendefinisikan penyakit ginjal kronis (PGK) sebagai kelainan struktur dan atau fungsi ginjal, selama > 3 bulan yang berdampak bagi kesehatan. Diagnosis dan penentuan stadium didasarkan pada estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG) dan penilaian albuminuria (atau proteinuria). Penyakit ginjal kronis ditandai dengan adanya satu atau lebih dari albuminuria (AER 30 mg/24 jam; ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]), abnormalitas pada sedimen urin, gangguan elektrolit dan abnormalitas yang berhubungan dengan kerusakan tubulus, abnormalitas pada pemeriksaan histologi, abnormalitas struktural pada pemeriksaan radiologi, riwayat transplantasi ginjal, dan penurunan LFG.¹

Pada PGK utamanya pada tahap lanjut terjadi gangguan homeostatis kalsium, fosfat, hormon paratiroid, dan vitamin D yang menyebabkan kelainan struktur, kekuatan, pertumbuhan dan histologi tulang. Kelainan ini bersama dengan abnormalitas kardiovaskular dan deposisi kalsium pada jaringan lunak disebut *CKD-MBD*.^{2,3}

Kadar fosfor meningkat dan sintesis vitamin D (kalsitriol) aktif yang menurun sebagai respons langsung terhadap penurunan fungsi ginjal memicu serangkaian gejala termasuk penurunan penyerapan kalsium dan peningkatan produksi hormon paratiroid (HPT). Kemampuan ginjal untuk mengeliminasi fosfor

dari plasma berkurang pada pasien PGK mengakibatkan akumulasi fosfor dalam serum. Salah satu konsekuensi dari peningkatan sintesis kadar yaitu peningkatan sekresi hormon paratiroid dan proliferasi sel paratiroid.⁴ Hiperfosfatemia juga menurunkan kadar kalsium serum melalui pengikatan fisikokimia dan menekan aktivitas 1 alfa-hidroksilase, menghasilkan penurunan kadar (kalsitriol) 1,25(OH)₂D. Penurunan kadar kalsitriol akan menyebabkan absorpsi kalsium di usus menurun yang akan menyebabkan hipokalsemia.⁴ Pada PGK juga terjadi penurunan kalsitriol secara langsung akibat kerusakan/penurunan massa ginjal dan penurunan ekspresi dari vitamin D reseptor dimana kalsitriol akan berikatan untuk menghasilkan aktifitas biologis. Hal ini akan mengamplifikasi efek defisiensi kalsitriol.^{5,6}

Kejadian hiperparatiroidisme sekunder adalah komplikasi umum dari PGK. Hiperparatiroidisme sekunder berkembang sebagai konsekuensi dari gangguan metabolisme mineral dan ditandai dengan peningkatan serum hormon paratiroid (HPT) dan hiperplasia paratiroid. Bukti menunjukkan bahwa hiperparatiroidisme sekunder berkontribusi dalam kejadian kalsifikasi vaskular dan penyakit kardiovaskular serta osteodistrofi ginjal.⁷

Dias C. dkk melakukan penelitian pada 163 pasien CKD non dialisis menunjukkan korelasi negatif antara konsentrasi kalsium serum dan kadar PTH yakni semakin rendah kadar kalsium serum maka semakin tinggi kadar HPT. Selain itu, kalsium rata-rata terendah ($9,30 \pm 0,55$ mg/dL) diamati pada kuartil PTH tertinggi ($>89,5$ pg/mL). Mempertimbangkan peran kalsium yang menentukan

dalam merangsang sintesis HPT, hipokalsemia akan menyebabkan peningkatan serum PTH pada PGK.⁸

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang diajukan adalah :
Bagaimana korelasi antara kadar kalsium dengan kadar hormon paratiroid pada pasien PGK.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar kalsium serum dengan kadar hormon paratiroid pada pasien PGK

2. Tujuan Khusus

- Mengukur kadar kalsium serum pada PGK
- Mengukur kadar HPT pada PGK
- Menilai hubungan antara kadar kalsium serum dengan HPT pada PGK

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan antara kadar kalsium serum dengan kadar HPT pada pasien PGK, sehingga dapat menjadi parameter dalam memberikan terapi pada pasien *CKD-MBD* dan dapat dijadikan acuan untuk penelitian yang lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah proses patofisiologis dengan etiologi yang beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif, dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal. Pasien dengan PGK berada pada peningkatan risiko untuk kejadian kardiovaskular dibandingkan dengan individu dengan fungsi ginjal normal.^{9,10} Menurut *The Global Burden of Disease study* pada tahun 2015, bahwa sekita 1,2 juta orang meninggal karena PGK. Di negara-negara berkembang lainnya, insiden ini diperkirakan sekitar 40-60 kasus perjuta penduduk per tahun. Oleh karena itu, penyakit ginjal berkontribusi lebih banyak pada kematian.¹¹

Menurut data *Indonesian Renal Registry* pada tahun 2017, etiologi PGK pada pasien hemodialisis baru di Indonesia adalah glomerulopati primer 12%, nefropati diabetika 29%, nefropati lupus/SLE 1%, penyakit ginjal hipertensi 36%, ginjal polikistik 1%, nefropati asam urat 1%, nefropati obstruksi 4%, pielonefritis kronik (PNC) 7%, lain-lain 8%, dan tidak diketahui sebesar 1%. Penyebab terbanyak adalah penyakit ginjal hipertensi dengan persentase 36 %.¹²

Patofisiologi PGK pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya. Pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nephrons*) sebagai upaya kompensasi yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factors* sehingga terjadi hiperfiltrasi yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler

dan aliran darah glomerulus. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi.¹¹

The National Kidney Foundation Kidney Disease Improving Global Outcomes (NKF-KDIGO) tahun 2012, mengklasifikasi PGK menjadi 5 tahap berdasarkan eLFG, yaitu:¹

Tabel 1 : Stadium (LFG) pada PGK.¹

Kategori	LFG (ml/min/1.73m ²)	Batasan
G1	≥ 90	Normal atau tinggi
G2	60 – 89	Penurunan ringan
G3a	45-49	Penurunan ringan sampai sedang
G3b	30 – 44	Penurunan sedang sampai berat
G4	15 - 29	Penurunan berat
G5	<15	Gagal ginjal

B. Kalsium pada PGK

Kandungan kalsium dalam tubuh seorang dewasa sehat berkisar 1000-2000 gram (25.000- 50.000 mmol). Hanya 98% merupakan komponen mineral dari tulang dan gigi. Asupan kalsium sehari berkisar 1000 mg, dimana 300 mg akan diabsorpsi oleh usus oleh pengaruh vitamin D. Dalam sirkulasi, kalsium terdapat dalam 3 bentuk : (1) ion kalsium (51%), (2) protein terikat, utamanya albumin

(40%), (3) campuran kompleks dengan anion (10%). Kadar kalsium plasma individu dewasa sehat berkisar 8,5-10,5 mg/dl.^{5,6,13,28}

Tulang mengandung lebih dari 99 persen total kalsium tubuh. keseimbangan kalsium bergantung pada beberapa faktor seperti pertumbuhan, asupan kalsium, kadar fosfat, kalsitriol dan sejumlah hormon. Interaksi antara sejumlah faktor ini sangat penting. Usus dan ginjal merupakan organ penting dalam penyerapan dan ekskresi kalsium dan fosfat. Selanjutnya juga mengatur keseimbangan kalsium dan fosfat dalam keadaan nilai normal. Sejumlah kalsium diekskresikan oleh ginjal setara dengan jumlah asupan kalsium makanan yang diserap oleh usus. Ginjal, usus, vitamin D, HPT dan sistem endokrin berperan penting dalam adaptasi penyerapan asupan makanan yang mengandung kalsium dan fosfat.^{14,28}

Ginjal memainkan peran yang sama pentingnya dalam metabolisme mineral. Langkah terakhir dalam sintesis kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin D3) terjadi di ginjal dan metabolit D3 aktif ini diperlukan untuk penyerapan kalsium yang efisien dari usus halus. Kalsium dan 1,25-dihidroksivitamin D3 mengatur berbagai proses, termasuk morfogenesis dan pergantian tulang dalam hubungannya dengan HPT, proses mediasi saluran kalsium dan transkripsi gen di tingkat subseluler. Pada PGK terjadi penurunan sintesis kalsitriol yang menyebabkan terganggunya penyerapan kalsium di usus sehingga terjadi hipokalsemia.^{9,28}

Manju M dkk melakukan studi *case control* pada 79 kontrol (eGFR>60) dan 93 kasus CKD yang baru didiagnosis (eGFR < 60 ml/menit/1,73 m²) didapatkan hasil tingkat kadar kalsium serum menurun pada pasien CKD bila dibandingkan dengan orang normal ($p<0,001$).¹⁸

C. Hormon paratiroid pada PGK

Kelenjar paratiroid adalah organ unik yang bertanggung jawab untuk mempertahankan fungsi homeostasis kalsium. Pada kelenjar tiroid umumnya terdapat empat kelenjar paratiroid yang beratnya masing-masing sekitar 40 gram dan terletak pada posterior dan inferior kelenjar tiroid pada leher. Organ-organ ini mengeluarkan hormon paratiroid (HPT) yang mengontrol regulasi kalsium. Sekresi HPT dimodulasi tidak hanya oleh kalsium serum tetapi juga fosfor dan vitamin D melalui loop umpan balik negatif dan positif.⁹

Hormon paratiroid (parathormone/PTH) merupakan suatu polipeptida rantai tunggal yang terdiri dari 84 asam amino, diantaranya urutan asam amino ini menginformasikan bahwa aktifitas biologis utama PTH terletak pada N-terminal, sedangkan C-terminal fragment yang terdapat dalam jumlah besar dalam sirkulasi dianggap secara biologis tidak aktif karena tidak mempunyai aktifitas terhadap reseptor paratiroid. Hormon paratiroid yang mengandung N- terminal dan C - terminal disebut sebagai HPT intak.^{4,15}

Di tulang, HPT berikatan dengan reseptor HPT tipe 1 (PTH1R) untuk membantu dengan resorpsi kalsium. Di ginjal, HPT bertindak untuk meningkatkan kalsium ginjal, menurunkan reabsorpsi fosfat, dan mengaktifkan metabolisme vitamin D. Di usus, HPT meningkatkan transkripsi regulasi 1 alpha hydroxylase yang menyebabkan ke peningkatan produksi dari 1,25-dihidroksivitamin D (calcitriol) yang pada gilirannya meningkatkan kalsium dan reabsorpsi fosfor.⁹

Dengan menurunnya fungsi ginjal maka ekskresi fosfat akan menurun, yang selanjutnya menyebabkan peningkatan kadar fosfat dalam darah. Fosfat merupakan stimulator dari sintesis dan sekresi HPT baik secara langsung ataupun tidak langsung. Secara tidak langsung melalui: (1) hubungan antara kadar fosfat dengan kadar kalsium dimana peningkatan kadar fosfat akan menurunkan kadar kalsium oleh karena pembentukan ikatan kalsium fosfat yang menyebabkan kadar kalsium menurun. Kadar kalsium yang rendah merupakan stimulator dari peningkatan sintesis dan sekresi dari HPT; (2) hubungan antara kadar fosfat dengan enzim 1α -hydroxylase dimana peningkatan kadar fosfat akan menurunkan kadar enzim 1α -hydroxylase. Penurunan kadar enzim akan menghambat perubahan calcidiol menjadi calcitriol. Penurunan calcitriol akan merangsang produksi sintesis dan sekresi HPT; (3) hubungan antara kadar fosfat dengan FGF-23 dimana peningkatan kadar fosfat akan meningkatkan kadar FGF-23 sebagai hormon fosfaturik. Peningkatan kadar FGF-23 akan merangsang sintesis dan sekresi HPT ; (4) Peningkatan kadar fosfat akan menekan *calcium-sensing receptor* (CaSR), suatu reseptor spesifik sehingga aktifitas kalsium terhadap kelenjar paratiroid menurun.^{4,16,17}

Fibroblast Growth Factor 23 merupakan protein yang utamanya disintese oleh sel tulang (sebagian besar oleh osteoklast dan sebagian kecil oleh osteoblast). Aksi kerja FGF-23 terjadi apabila FGF-23 berikatan dengan kompleks reseptor FGF-23/ α -klotho. Peningkatan FGF-23 pada pasien PGK merupakan respon fisiologis peningkatan kadar fosfat melalui penurunan ekspresi *NaPi-IIa* dan *NaPi-IIc* co transporter di ginjal yang selanjutnya akan menurunkan reabsorpsi fosfat sehingga

terjadi peningkatan ekskresi fosfat. Fibroblast Growth Factor 23 juga akan menghambat *NaPi-IIb* co transporter di usus halus sehingga absorpsi fosfat di usus halus menurun. Peningkatan FGF-23 mengakibatkan penurunan enzim *1 α -hydroxylase* sehingga terjadi penurunan calcitriol, serta menurunkan penyerapan kalsium di usus sehingga terjadi hipokalsemia yang menyebabkan peningkatan sintesis dan sekresi HPT.¹⁶

Dengan menurunnya fungsi ginjal, maka calcidiol dan calcitriol juga menurun. Penurunan calcidiol disebabkan oleh penurunan konversi 7-dehydrocholesterol menjadi calcidiol di kulit oleh karena pengaruh toksin uremik, asupan nutrisi yang jelek, keterbatasan pada paparan sinar matahari, dan hilangnya 8 calcidiol melalui urin pada pasien dengan proteinuria. Penurunan calcitriol disebabkan oleh karena dengan menurunnya massa ginjal, maka produksi *1 α -hydroxylase* menurun yang berakibat sintesis calcitriol menurun. Juga dengan menurunnya aliran darah glomerulus pada PGK akan mengakibatkan menurunnya jumlah calcidiol yang mencapai tubulus ginjal dimana *1 α -hydroxylase* diproduksi. Penurunan kadar calcitriol akan merangsang sintesis dan sekresi HPT melalui mekanisme calcium dependent dan calcium independent. Penurunan kadar calcitriol akan menyebabkan absorpsi kalsium di usus menurun yang akan menyebabkan hipokalsemi yang selanjutnya akan merangsang sintesis dan sekresi HPT.^{5,6}

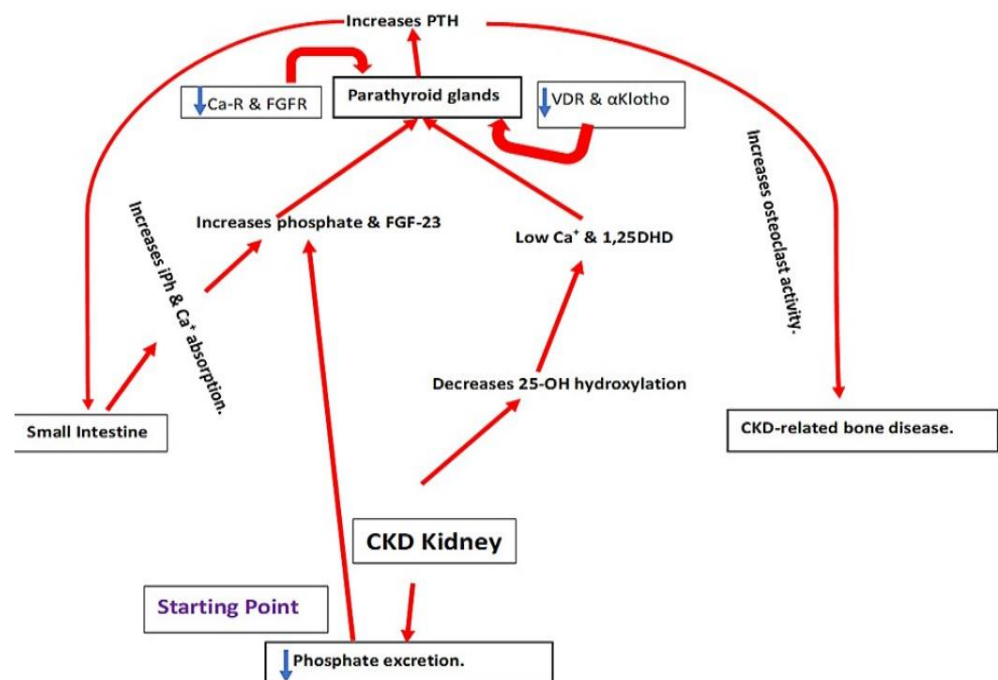
D. Hubungan Kalsium dengan HPT pada PGK

Calcium-sensing receptor (CaSR) terletak dipermukaan sel-sel utama kelenjar paratiroid yang memainkan peran sentral dalam regulasi sekresi dan sintesis HPT, sehingga membuatnya menjadi pengatur penting homeostasis kalsium. Pada PGK, penurunan kadar kalsium serum mengakibatkan inaktivasi CaSR, pengurangan pensinyalan melalui CaSR akan meningkatkan sintesis dan sekresi HPT yang pada gilirannya meningkatkan penyerapan kalsium usus, reabsorpsi kalsium di ginjal terutama cortical thick ascending limb (CTAL) dan pelepasan kalsium dari tulang.^{7,9,20,29,30}

Mekanisme yang mengatur sintesis HPT dikelenjar paratiroid sangat kompleks dan masih belum sepenuhnya dipahami meskipun beberapa penelitian menunjukkan reseptor vitamin D nuklir (VDR) dapat menekan transkripsi gen HPT. Saat PGK berkembang menuju stadium 5 terjadi peningkatan keparahan hiperparatiroidisme sekunder yang mengakibatkan proliferasi sel paratiroid dan menyebabkan terjadinya hiperplasia difus. Mekanisme ini disertai dengan penurunan ekspresi CaSR dan VDR. Karena vitamin D adalah inhibitor kuat sintesis HPT, pengurangan ekspresi VDR mungkin juga menghambat sinyal yang dimediasi vitamin D yang menekan Sintesis dan pelepasan HPT, meskipun hal ini belum didemonstrasikan secara eksperimental. Nodul hiperplastik kelenjar paratiroid menunjukkan penurunan terbesar dalam ekspresi CaSR dan VDR sehingga kurang responsif terhadap kalsium yang bersirkulasi. Setelah sel paratiroid berubah menjadi keadaan hiperplastik nodular yang parah menyebabkan penurunan ekspresi VDR mengurangi efisiensi

aktivator reseptor vitamin D dalam mengatur transkripsi gen CaSR dan dalam menghambat proliferasi sel paratiroid.^{7,9,20}

Arora K dkk meneliti korelasi kadar hormon paratiroid dengan status mineral pada pasien penyakit ginjal stadium akhir (*ESRD*) dari 60 pasien ESRD yang didiagnosis secara klinis dengan usia (>18 tahun), pada kedua jenis kelamin dengan hasil nilai rata-rata dari penelitian ini menemukan kalsium serum $7,90 \pm 1,16$ mg/dL. Selanjutnya, diamati bahwa PTH serum memiliki korelasi negatif linier dengan kalsium serum ($P \leq 0,001$; $r = -0,805$).¹⁹



Gambar 1. Patofisiologi HPS. 1,25DHD: 1,25 dihidroksi vitamin D; Ca-R: reseptor kalsium; CKD: penyakit ginjal kronis; FGF-23: faktor pertumbuhan fibroblast-23; FGFR: reseptor faktor pertumbuhan fibroblast; iPh: fosfat anorganik; PTH: hormon paratiroid; HPS: hiperparatiroidisme sekunder; VDR: reseptor vitamin⁴