

EVALUASI DAN PEMANTAUAN GANGGUAN MINERAL DAN TULANG PADA PASIEN HEMODIALISIS REGULER

Ketut Suwitra, Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri)
Koordinator Wilayah Bali-NTB-NTT

Abstrak

Gangguan Mineral dan Tulang pada Penyakit Ginjal Kronik (GMT-PGK) atau *Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD)*, adalah sebuah sindrom yang terdiri dari 3 kelainan utama yaitu 1) kelainan laboratoris, 2) kelainan tulang dan 3) kelainan kardiovaskuler, yang terjadi akibat komplikasi Penyakit Ginjal Kronik (PGK). Kelainan laboratoris terdiri dari hiperfosfatemia, hipo atau hipercalcemia, hipocalcitraemia, hiperparatiroid, bone specific alkaline fosfatase. Kelainan tulang terdiri dari osteitis fibrosa, osteomalasia, *adynamic bone disease*, *mild hyperparathyroid related disease*, *mixed uremic osteodistrofi*. Komplikasi vaskuler yang terjadi, terdiri dari calcifikasi vaskuler/jaringan lunak, calcifilaksis. Derajat GMT-PGK setara dengan derajat PGK, dan pada PGK yang menjalani hemodialisis reguler (PGK-HD) sindrom ini sangat sering terjadi.

Evaluasi dan pemantauan terhadap PGK-HD hendaknya dimulai sejak awal penderita menjalani hemodialisis. Gejala klinisnya sering tidak spesifik, oleh karenanya pemantauan berkala sangat diperlukan. Pemantauan berkala dilakukan dengan pemeriksaan laboratories secara berkala yaitu terhadap fosfat darah, calcium darah, produk calcium fosfat dan hormon paratiroid (HPT). Fosfat dan calcium dipantau setiap 1-3 bulan, sedangkan HPT dipantau setiap 3-6 bulan. Dalam pemantauan juga ditetapkan nilai sasaran yaitu, fosfat 3,5-5,5 mg/dl, calcium 8-10 mg/dl dan HPT 150-300 pg/dl. Pemeriksaan laboratories lain seperti alkaline fosfatase, *bone specific alkaline fosfatase*, FGF23, dan calcitriol diperiksa sesuai indikasi. Demikian juga halnya dengan pemeriksaan lain seperti pencitraan (*imaging*), densitas massa tulang (*bone mass density*) dan biopsi tulang.

Hasil pemantauan sangat diperlukan untuk menentukan indikasi dan opsi terapi.

Kata kunci : Gangguan Mineral dan Tulang pada Penyakit Ginjal Kronik (GMT-PGK), pemantauan dan nilai sasaran fosfat, calcium dan HPT.

EVALUASI DAN PEMANTAUAN GANGGUAN MINERAL DAN TULANG PADA PASIEN HEMODIALISIS REGULER

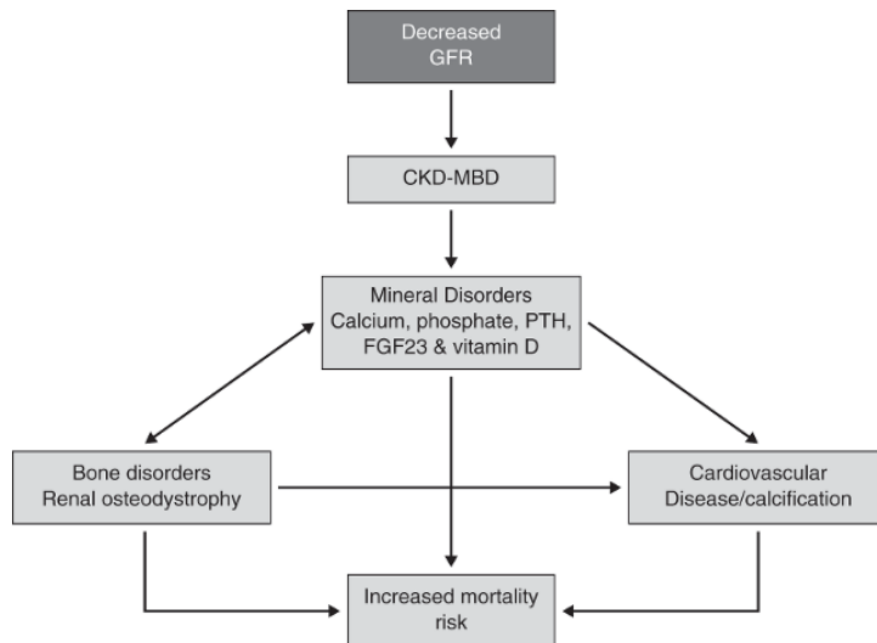
Ketut Suwitra, Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri)
Koordinator Wilayah Bali-NTB-NTT

Pendahuluan

Gangguan Mineral dan Tulang pada Penyakit Ginjal Kronik (GMT-PGK) atau *Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD)*, adalah sebuah sindrom yang terdiri dari 3 kelainan utama yaitu 1) kelainan laboratoris, 2) kelainan tulang dan 3) kelainan kardiovaskuler, yang terjadi akibat komplikasi Penyakit Ginjal Kronik (PGK).

Kelainan laboratoris terdiri dari hiperfosfatemia, hipo atau hipercalcemia, hipocalcitraemia, hiperparatiroid, bone specific alkaline fosfatase. Kelainan tulang terdiri dari osteitis fibrosa, osteomalasia, *adynamic bone disease*, *mild hyperparathyroid related disease*, *mixed uremic osteodistrofi*. Komplikasi vaskuler yang terjadi, terdiri dari calcifikasi vaskuler/jaringan lunak, calcifilaksis. Sindrom ini terjadi akibat penurunan laju filtrasi glomerulus pada PGK. Sindrom ini dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas PGK.

Gambar 1 bisa mengilustrasikan kondisi di atas



Gambar 1. Chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) (Henrich's, 2017)

Atas dasar ada/tidaknya kelainan laboratoris, gangguan tulang dan kalsifikasi vaskuler/jaringan, GMT-PGK diklasifikasikan menjadi 4 tipe/kelas seperti pada tabel 1.

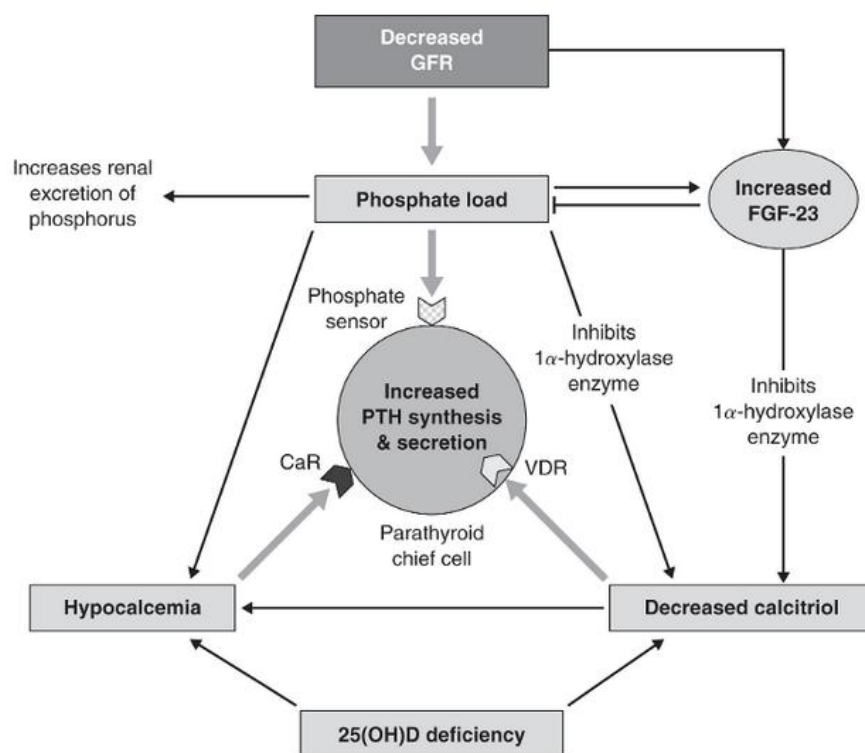
Tabel 1. Klasifikasi GMT-PGK

Tipe/Kelas	Kelainan Laboratoris	Gangguan Tulang	Kalsifikasi Vaskular/Jaringan Lunas
1	+	-	-
2	+	+	-
3	+	-	+
4	+	+	+

GMT-PGK ini terutama terjadi pada PGK stadium-stadium lanjut, dan pada PGK yang sudah menjalani hemodialisis regular (PGK-HD) prevalensinya mencapai lebih dari 80%. Pemantauan KMT-PGK pada pasien hemodialisis regular sangat perlu dilakukan untuk mencegah terjadinya pemburukan dan timbulnya berbagai komplikasi.

Patogenesis

Pathogenesis KMT-PGK diawali dari penurunan massa ginjal atau penurunan jumlah nefron yang berfungsi. Kondisi ini mengakibatkan 3 hal yaitu, 1) penurunan ekskresi fosfat sehingga terjadi retensi (akumulasi) yang disebut hiperfosfatemia, 2) penurunan sintesis Kalcitriol yang disebut hipocalcitrilemia, dan 3) penurunan kadar calcium yang disebut hipocalcemia akibat kondisi 1 dan 2 di atas. Ketiga kondisi di atas (1,2 dan 3) mengakibatkan peningkatan fungsi kelenjar paratiroid sehingga terjadi peningkatan sintesis hormone paratiroid (HPT) yang disebut hiperparatiroid sekunder (HPTHS). Selanjutnya HPTHS mengakibatkan kelainan tulang, berupa demineralisasi (*bone demineralization*) yang disebut osteodistrofi dan osteofibrosis. Osteodistrofi dan osteofibrosis ini akan meningkatkan kadar calcium, sehingga terjadi hipercalcemia. Hiperfosfatemia, disamping mengakibatkan HPTHS juga mengakibatkan pembentukan *Fibroblast Growth Factor23 (FGF23)*, yang disebut-sebut dapat memperburuk komplikasi kardiovaskular. Hal ini lebih jelas tampak pada gambar 2.



Gambar 2. Patogenesis Hiperparatiroidisme sekunder pada PGK. (Henrich's, 2017)

Diagnostik GMT-PGK

Diagnostik GMT-PGK diawali dari timbulnya gejala klinis pada pasien, terutama pada pasien yang sudah menjalani hemodialisis jangka lama, walaupun gejala klinis yang timbul kadang tidak spesifik. Selanjutnya juga harus dilengkapi dengan pemeriksaan labolatoris,

radiologis, bila perlu dilakukan pemeriksaan densitas mineral dan tulang (*bone mineral density/BMD*) atau biopsi tulang. Hal ini jelas tampak pada table 2.

Tabel 2. Diagnostic approach for Renal Bone Disease “Renal Osteodistrophy” (Henrich’s, 2017)

<ul style="list-style-type: none"> • Clinical Presentation <ul style="list-style-type: none"> ○ Pruritus ○ Bone pain ○ Proximal muscle weakness ○ Arthralgia ○ Spontaneous tendon rupture ○ Fractures ○ Extraskelletal calcification, particularly calciphylaxis • Laboratory parameters <ul style="list-style-type: none"> ○ Bone biopsy (gold standard) ○ Serum calcium and phosphorus ○ PTH level ○ 25-Hydroxyvitamin D level ○ Alkaline phosphatases ○ Bone specific alkaline phosphatase ○ Others: osteocalcin, procollagen, prepeptides, collagen breakdown products, tartrate-resistant acid phosphatase, and collagen C-terminal telopeptide 	<ul style="list-style-type: none"> • Radiologic diagnosis <ul style="list-style-type: none"> ○ Subperiosteal bone erosion ○ Rugger-jersey spine ○ Ground glass appearance of skull “prepper pot skull” ○ Brown tumors and bone cysts ○ Bone deformity ○ Chest wall deformity ○ Slipped epiphysis ○ Kyphoscoliosis ○ Growth retardation in children • Bone mineral density (BMD)
--	---

Evaluasi dan Pemantauan

Setiap pasien hemodialisis regular selalu harus dievaluasi tentang ada/tidaknya gejala klinis (simtom dan sign) seperti tampak pada tabel 2 di atas.

Evaluasi terlebih dahulu dilakukan dengan mengukur kadar fosfat anorganik dan calcium darah. Sesuai dengan *KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronk Kidney Disease-Mineral and Bone Diosorder (CKD-MBD)* yang selanjutnya disebut *KDIGO 2017*, kadar fosfat anorganik dan calcium darah dipantau setiap 1-3 bulan.

Kadar fosfat normal adalah 2,5-4,5 mg/dl, tetapi nilai sasaran (*targeted value*) pada pasien PGK-HD adalah pada kisaran 3,5 – 5,5 mg/dl.

Kadar calcium normal adalah 8,4-9,5 mg/dl, tetapi nilai sasaran (*targeted value*) pada pasien PGK-HD adalah pada kisaran 8 – 10 mg/dl. Calcium total darah terbagi dalam 3 bentuk yaitu, calcium ion ($\pm 48\%$), calcium yang terikat pada protein ($\pm 40\%$) dan calcium yang terikat pada kation seperti fosfat, citrate dan bikarbonat ($\pm 12\%$). Pada keadaan kadar albumin abnormal (hipo atau hiperalbuminemia), calcium total tidak mewakili kadar calcium darah yang sebenarnya; oleh karena itu harus dilakukan koreksi dengan rumus sebagai berikut, dan hasilnya disebut calcium koreksi yang dipakai sebagai kadar calcium total.

Rumus koreksi calcium :

$$\text{Ca koreksi} = \{(4-\text{albumin}) \times 0,8\} + \text{calcium saat itu}$$

Selain kadar fosfat dan calcium secara terpisah, juga dihitung produk calcium-fosfat (*Ca-Phosphate product*) dengan cara mengalikan kadar calcium dan fosfat yang didapat. Nilai normal produk calcium-fosfat adalah 55. Bila nilai ini lebih dari 55, maka terjadi peningkatan risiko calcifikasi vascular/jaringan lunak, yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas.

Sesuai dengan *KDIGO 2017*, kadar HPT dipantau setiap 3-6 bulan. Kadar normal HPT darah (pada *turn over* tulang normal) adalah 10,4-68 pg/dl. Pada PGK-HD dengan HPTS, terjadi perubahan *turn over* tulang sehingga nilai sasarannya adalah pada kisaran 150-300 pg/dl.

Calcitriol, walaupun ikut berperan pada pathogenesis GMT-PGK khususnya pada HPTS, tidak dipakai pada evaluasi diagnostik maupun pemantauan GMT-PGK. Hal ini disebabkan karena, kadar calcitriol sudah dapat diprediksi dengan mengukur kadar fosfat, calcium dan HPT. Disamping itu calcitriol tidak dipergunakan dalam penentuan moda terapi dan biaya pemeriksaan calcitriol cukup mahal.

Tabel 3. Pemantauan kadar Fosfat, Calcium dan HPT

Parameter	Jangka waktu	Nilai normal	Nilai sasaran	Keterangan
Fosfat	1-3 bulan	2,5 - 4,5	3,5 - 5,5	-
Calcium	1-3 bulan	8,5 - 10	8,0 - 10,0	Koreksi pada hipo/hiper alb
Produk Ca X P	1-3 bulan	<55	55	
HPT	3-6 bulan	10,4-68	150-300	
Calcitriol	-	-	-	Tidak dipantau

Pemeriksaan loaboratoris parameter lain, tidak dilakukan secara rutin; tergantung indikasi dan ketersediaan fasilitas. Parameter tersebut di antaranya, *FGF23*, Alkaline Fosfatase atau Bone *Spesific Alkaline Phosphatase*

Pemeriksaan radiologis atau pencitraan (*imaging*) dikerjakan bila ada indikasi atau bila dipakai untuk pemantauan hasil terapi. Untuk melihat ada/tidaknya osteodistrofi renal, dilakukan foto tulang-tulang panjang atau pervis. Tapi hasilnya tidak spesifik. Pemeriksaan yang paling dini dan sederhana untuk evaluasi calcificasi vaskuler adalah Foto Polos Abdomen (BOF). Dengan BOF ini dapat dilihat ada/tidaknya kalsifikasi aorta abdominalis atau pembuluh darah besar abdomen lainnya. Untuk mengevaluasi adanya calcifikasi pada miokard dilakukan Echocardiografi. Untuk pemeriksaan calcifikasi jaringan lunak dapat dilakukan foto thoraks untuk melihat jaringan paru atau ultrasonografi abdomen untuk melihat ada/tidaknya kalsifikasi parenkim ginjal.

Biopsi tulang, juga tidak dilakukan secara rutin, hanya pada indikasi yang sangat terbatas, walaupun sebenarnya biopsi tulang adalah baku emas (*gold standard*) diagnostik osteodistrofi renal.

Ringkasan

Gangguan Mineral dan Tulang pada Penyakit Ginjal Kronik (GMT-PGK) khususnya pada pasien yang menjalani hemodialisis regular banyak terjadi, sehingga evaluasi dan pemantauannya sangat penting untuk mencegah komplikasi lebih lanjut. GMT-PGK sendiri terdiri dari tiga komponen utama yaitu, kelainan laboratoris, manifestasi tulang dan kalsifikasi vaskuler.

Evaluasi dimulai dari pemeriksaan klinis, pemantauan laboratoris secara rutin dan pemeriksaan-pemeriksaan lain yang dikerjakan atas indikasi. Yang secara rutin dipantau adalah kadar fosfat, kadar calcium, produk calcium-fosfat dan kadar HPT. Pemantauan dikerjakan pada jangka waktu tertentu dan dengan sasaran nilai yang sudah ditetapkan. Pemeriksaan lain seperti *FGF23*, penanda-penanda kerusakan tulang, pencitraan maupun biopsi tulang, dikerjakan hanya atas indikasi.

Daftar Pustaka

1. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), *Kidney Int, Sup 7, 1,2017*
2. Qunibi, WE.Y, Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), In: Henrich"s. Principles and Practice of Dialysis, Edgar V.L, Matthew, R. Eds, Fifth ed, Wolter Kluwer, Philadelphia, 387-411, 2017.
3. Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri), Konsensus Gangguan Mineral dan Tulang pada Penyakit Ginjal Kronik (GMT-PGK), 2009.
4. Martin K.J, Fluege J, Ketteler M., Bone and Mineral Metabolism in Chronic Kidney Disease in: Comperhensive Clinical Nephrology, Foege, Johnson, Feehally, eds, fifth ed, Elsevier Saunders, 969-983, 2012.