

Terapi kalsitriol intravena pada hiperparatiroidisme sekunder penderita gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis rutin di RSUP DR. Sardjito Yogyakarta

Mochammad Sja'bani, Suhardi DA dan Bargiah Ramli

Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada
Yogyakarta

ABSTRACT

Mochammad Sja'bani, Suhardi DA, Bargiah Ramli - *Calcitriol intra venous therapy in routinely hemodialyzed patients with secondary hyperparathyroidism*

Background: Secondary hyperparathyroidism is common in patients with chronic renal failure. Secondary hyperparathyroidism with vitamin D deficiency may increase renal osteodystrophy.

Objective: To determine the blood intact parathormone (iPTH) level in routinely hemodialyzed patients with secondary hyperparathyroidism undertaking calcitriol intravenous therapy once in two weeks.

Methods: a double blind randomized clinical trial had been done in 32 chronic renal failure patients from 41 secondary hyperparathyroidism who underwent regular hemodialysis in Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta. All patients received intravenous calcitriol 1 μ g or placebo twice a week after dialysis for 2 weeks. The proportion of the decrease of iPTH level at least 30%; calcium, and phosphate levels in calcitriol (16 patients) and in placebo (16 patients) group were measured.

Results: The decrease of iPTH at least 30% in calcitriol group were 12 patients (75%) and in placebo group 6 patients (37.5%) ($p > 0.05$). In calcitriol group there were 4 patients (25%) with hypercalcemia and 6 patients (37.5%) with hyperphosphatemia, whereas in placebo group 5 patients (31.3%) with hypercalcemia and 5 patients (31.3%) with hyperphosphatemia ($p > 0.05$).

Conclusion: Calcitriol intravenous therapy for 2 weeks might decrease iPTH at least 30%.

Key words: secondary hyperparathyroidism - chronic renal failure - osteodystrophy - intact parathormone - calcitriol

ABSTRAK

Mochammad Sja'bani, Suhardi DA, Bargiah Ramli - *Terapi kalsitriol intravena pada hiperparatiroidisme sekunder penderita gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis rutin di RSUP DR. Sardjito Yogyakarta*

Latar belakang: Hiperparatiroidisme sekunder sering terjadi pada penderita gagal ginjal kronik (GGK). Keadaan ini yang disertai defisiensi vitamin D dapat meningkatkan kejadian osteodistrofi ginjal.

Tujuan: Untuk mengetahui pengaruh terapi kalsitriol intravena jangka pendek pada penderita gagal ginjal kronik dengan hiperparatiroidisme sekunder yang menjalani hemodialisis rutin di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta.

Bahan dan cara: Telah dilakukan uji klinik secara acak buta ganda pada 32 penderita GGK dari 41 penderita hiperparatiroidisme sekunder yang menjalani hemodialisis (HD) rutin dengan pemberian kalsitriol intravena dosis 1 g atau plasebo 2 kali seminggu sesudah dialisis selama 2 minggu. Dinilai besarnya proporsi penurunan kadar *intact parathormone* (iPTH) minimal 30% atau lebih, kadar kalsium, fosfat, pada kelompok kalsitriol (16) dan kelompok plasebo (16).

Hasil: Penurunan iPTH minimal 30% atau lebih pada kelompok kalsitriol ditemukan 12 orang (75%), sedangkan pada kelompok plasebo sebanyak 6 orang (37,5%) dengan nilai $p < 0,05$. Pada kelompok kalsitriol didapatkan hiperkalsemia 4 penderita (25%), hiperfosfatemia 6 penderita (37,5%); pada kelompok plasebo didapatkan hiperkalsemia 5 penderita (31,3%) dan hiperfosfatemia 5 penderita (31,3%); pada kedua kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$).

Simpulan: Terapi kalsitriol intravena selama 2 minggu dapat menurunkan iPTH minimal 30% atau lebih

PENGANTAR

Hiperparatiroidisme sekunder merupakan suatu keadaan terjadinya peningkatan sekresi hormon paratiroid (PTH) yang lebih banyak dibandingkan dengan keadaan normal dan peningkatan ini merupakan proses kompensasi. Penyebab primer adalah gagal ginjal kronik (GGK)¹.

Hiperparatiroidisme sekunder berkembang sejak awal GGK, saat kadar kalsium dan fosfat plasma masih dalam batas normal. Selama klirens kreatinin di bawah 80 ml/menit atau fungsi ginjal berkurang sedikitnya 30%, dilaporkan terjadi penurunan kalsitriol yang bermakna dan terjadi kenaikan PTH plasma secara perlahan-lahan dan progresif^{2,3}.

Gagal ginjal dilaporkan dapat menyebabkan retensi fosfat dengan kenaikan kadar fosfat serum dan terjadi penurunan kadar kalsium serum, di samping itu terjadi penurunan produksi 1,25-[OH]₂D₃ dan terjadi resistensi tulang terhadap aksi PTH yang kelainan selanjutnya dapat menyebabkan kekambuhan hiperfosfatemia dan hipokalsemia. Perubahan tersebut dapat meningkatkan kadar PTH dan hiperparatiroidisme sekunder^{4,5}.

Prevalensi hiperparatiroidisme sekunder pada penderita gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis (HD) rutin dilaporkan sebesar 30%⁶, sedang prevalensi osteodistrofi ginjal oleh hiperparatiroidisme dari 1803 penderita GGK yang menjalani hemodialisis dilaporkan sebesar 28-29%^{7,8}. Osteodistrofi ginjal (ODG) merupakan komplikasi pada tulang yang terjadi pada penderita GGK. Defisiensi vitamin D dan hiperparatiroidisme sekunder dapat meningkatkan kejadian osteodistrofi^{9,10}.

Kejadian hiperparatiroidisme dapat dihambat dengan menghilangkan penyebab peningkatan hormon paratiroid seperti hiperfosfatemia, hipokalsemia dan penurunan kadar kalsitriol darah. Bila sudah terjadi azotemia, pembatasan masukan fosfat dianggap sangat penting karena dapat meningkatkan produksi kalsitriol oleh jaringan ginjal dan memperlambat progresi gagal ginjal dengan penurunan hasil perkalian kalsium dan fosfat darah. Apabila dengan masukan diet rendah fosfat masih terjadi hiperfosfatemia maka perlu diberikan obat pengikat fosfat dan bila dengan cara pengobatan ini masih terdapat hipokalsemia dapat ditambahkan kalsitriol¹¹.

Kalsitriol atau 1 α ,25-dihidroksivitamin D (1,25-dihidroksikolekalsiferol, 1,25-dihidroksivitamin D₃, 1,25-[OH]₂D₃) adalah bentuk vitamin D₃ paling aktif yang diproduksi oleh tubulus proksimal nefron ginjal sehat dengan cara hidrosilasi 25-hidroksikolekalsiferol (25[OH]D₃)⁹. Kalsitriol dan preparat vitamin D yang lain telah digunakan secara luas dan terbukti efektif untuk perbaikan hiperparatiroidisme sekunder dan perbaikan defisiensi produksi 1 α -25-dihidroksikolekalsiferol^{2,12}. Kalsitriol adalah obat pilihan (*drug of choice*) untuk hiperparatiroidisme sekunder dan hipokalsemia¹³. Kalsitriol dilaporkan dapat meningkatkan absorpsi kalsium dan fosfat sehingga diperlukan pengawasan kadar kalsium dan fosfat. Apabila terjadi kenaikan kadar kalsium dan fosfat dapat dilakukan penyesuaian dosis kalsitriol. Pemberian kalsitriol dilaporkan dapat menghambat kejadian hiperparatiroidisme sekunder¹¹.

Beberapa penelitian melaporkan bahwa pemberian kalsitriol intravena (iv) dosis tinggi dapat menyebabkan penekanan sekresi PTH secara bermakna tanpa menimbulkan hiperkalsemia. Kadar PTH dilaporkan menurun sebesar 86% pada hiperparatiroidisme ringan dan menurun sebesar 73% pada hiperparatiroidisme sedang selama 8 minggu¹⁴. Penurunan PTH selama 2 minggu dilaporkan sebesar 38%-44%¹⁵ dan selama 12 bulan penurunan dilaporkan sebesar 43 \pm 8%¹⁶. Pemberian kalsitriol iv dilaporkan mempunyai keuntungan yakni menjamin kepatuhan penderita, tepat waktu karena diberikan secara teratur bersamaan dengan HD, tidak memberi rasa sakit, dan kemampuan untuk mencapai kadar kalsitriol serum yang sangat tinggi sesudah bolus injeksi iv dibandingkan oral^{2,14}.

Kejadian ODG cukup tinggi pada penderita GGK yang menjalani hemodialisis di luar negeri dan pemberian kalsitriol intravena dilaporkan memberi hasil yang memuaskan untuk menekan sekresi PTH. Di Indonesia belum banyak laporan mengenai kejadian hiperparatiroidisme sekunder dan laporan pemakaian kalsitriol iv pada penderita GGK dengan hiperparatiroidisme sekunder. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh terapi kalsitriol intravena jangka pendek pada penderita GGK yang menjalani HD rutin di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta.

BAHAN DAN CARA

Penelitian dilakukan dengan metode uji-klinik acak buta ganda terkendali (*a randomized double-blind placebo controlled clinical trial*). Penderita yang diikuti dalam penelitian ini adalah penderita GGK yang telah menjalani HD rutin di Instalasi Dialisis RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, yaitu penderita yang berusia 15 - 73 tahun, telah menjalani HD selama 8 minggu berturut-turut, 2 kali seminggu, masing-masing 4 - 5 jam dengan dialisat asetat yang mengandung Ca 3,5 mEq/L; penderita hiperparatiroidisme sekunder dengan kadar iPTH > 100 pg/ml dan kadar Ca serum < 10,5 mg/dl; penderita tidak menggunakan preparat vitamin D dan obat-obat antikonvulsan dan steroid dalam 1 bulan sebelum penelitian. Penderita dikeluarkan dari penelitian apabila mempunyai kadar Ca >10 mg/dl atau hasil $Ca \times P \geq 70$ atau menderita penyakit infeksi berat. Penderita yang memenuhi syarat tersebut di atas diberi penjelasan mengenai tujuan dan kegunaan penelitian serta efek samping obat yang mungkin terjadi dan diminta menyatakan kesediaannya secara tertulis. Bahan pemeriksaan berupa serum darah vena diambil sebelum HD pada awal penelitian (sebelum pemberian kalsitriol) dan pada awal minggu III. Pemeriksaan hormon paratiroid intact (iPTH) dikerjakan secara kuantitatif dengan metode *immunoradio-metric assay* (IRMA) di Laboratorium/UPF Kedokteran Nuklir RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Kadar kalsium, fosfor, magnesium dan fosfatase alkali diperiksa dengan cara yang rutin. Pengamatan terhadap efek samping seperti kelemahan, sakit kepala, somnolen,

mual, muntah, mulut kering, konstipasi, nyeri otot, nyeri tulang dan *metallic taste* dilakukan pada setiap penderita. Kadar kalsitriol serum tidak diperiksa, karena adanya keterbatasan sarana dan dana.

Penderita kemudian diacak ke dalam kelompok I, kelompok yang diberikan kalsitriol 1 g, iv setiap selesai dialisis, 2 kali seminggu selama 2 minggu (4 x pemberian) dan kelompok II yang diberi plasebo (NaCl 0,9%) dengan cara yang sama. Pemberian terapi dilakukan oleh tenaga independen yang tidak ikut dalam penelitian ini, serta hanya diberikan tugas menyuntikkan dalam spuit tertutup plester dengan nomor penderita. Penelitian sudah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Biomedis Pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Hasil laboratorium (data asli) langsung dikirim ke pusat komputer/analisis yang independen dengan penelitian ini. Analisis statistik: perbedaan antara nilai rerata data kontinyu dilakukan dengan Student's t-test, sedangkan perbedaan dari data proporsi dianalisis dengan *chi-square test*. Data dinyatakan dengan rentang kepercayaan (*confidence interval*) 95% dan batas kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Dari 150 penderita GGK yang menjalani HD rutin yang memenuhi syarat penelitian sebanyak 99 penderita dan 41 penderita (41%) di antaranya mempunyai iPTH > 100 pg/ml sebagai hiper-

TABEL 1. - Karakteristik klinik penderita sebelum terapi

Variabel	Kelompok I (Kalsitriol) (rerata ± SD)	Kelompok II (Plasebo) (rerata ± SD)	<i>p</i>	95% CI	
Jumlah	16	16			
Laki-laki (%)	10 (62,5%)	14 (87,5%)	0,103		
Wanita (%)	6 (37,5%)	2 (12,5%)			
Umur (th)	43,75 ± 11,48	50,00 ± 13,11	0,162	-15,083	- 2,583
Lama HD (bl)	42,88 ± 27,38	42,25 ± 30,05	0,951	-20,134	- 21,384
iPTH (pg/ml)	1005,22 ± 1178,48	453,94 ± 308,57	0,080	-70,844	- 1173,406
Ca (mg/dl)	8,84 ± 0,57	8,45 ± 1,43	0,102	- 0,082	- 0,870
P (mg/dl)	5,84 ± 1,08	5,34 ± 1,43	0,270	- 0,412	- 1,417
Mg (mmol/L)	1,38 ± 0,40	1,46 ± 0,48	0,593	- 0,400	- 0,233
ALP (IU/L)	364,31 ± 280,97	399,13 ± 317,25	0,745	-251,233	- 181,608

Keterangan:

SD = Standar Deviasi; HD = hemodialisis; *p* = probabilitas; 95% CI = 95% *confidence interval*;

iPTH = intact PTH (normal: 12-72 pg/ml); Ca = kalsium serum (normal: 8,4-10,2 mg/dl); P = fosfor (normal: 2,7-4,5 mg/dl);

Mg = magnesium (normal: 0,8-1,0 mmol/L); ALP = alkali fosfatase (normal: 80-280 IU/L)

TABEL 2. - Kadar Ca, P, Mg, dan ALP serum sesudah terapi

Variabel	Kelompok I (Kalsitriol) (rerata ± SD)	Kelompok II (Plasebo) (rerata ± SD)	p	95% CI	
Ca (mg/dl)	8,98 ± 3,64	8,99 ± 4,32	0,996	-2,892	- 2,879
P (mg/dl)	5,42 ± 2,51	5,53 ± 2,33	0,894	-1,867	- 1,637
Mg (mmol/L)	1,38 ± 0,21	1,56 ± 0,22	0,025	-0,339	- -0,025
ALP (IU/L)	387,81 ± 263,60	399,13 ± 240,80	0,900	-193,644	- 171,019

Keterangan:

SD=Standar Deviasi; p=probabilitas; BR 95% CI= beda rerata 95% confidence Interval

paratiroidisme sekunder. Penderita yang memenuhi syarat inklusi dan eksklusi sebanyak 32 orang. Kemudian dilakukan randomisasi dengan tabel random sistem blok, sehingga untuk masing-masing kelompok didapatkan 16 penderita.

Data karakteristik klinik (*baseline*) ditemukan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok terapi (kalsitriol) dan kelompok kontrol (plasebo) (TABEL 1). Kelompok I ditemukan kesan nilai rata-rata iPTH lebih tinggi dibandingkan kelompok II karena beberapa orang dengan nilai di atas 1000 pg/ml. Kedua kelompok semuanya dapat mengikuti penelitian sampai selesai dan berhasil dipantau efek samping terapi. Selama penelitian maupun 1 minggu sesudah penelitian tidak ditemukan keluhan pada penderita seperti kelemahan, sakit kepala, somnolen, mual, muntah, mulut kering, konstipasi, nyeri otot, nyeri tulang, *metallic taste*.

Penyebab hiperparatiroidisme sekunder pada kelompok kalsitriol (KK) dan kelompok plasebo (KP) adalah glomerulonefritis kronik (KK=11 penderita; KP=8 penderita), diabetes melitus (KK=4 penderita; KP=5 penderita), uropati obstruktif (KK=1 penderita; KP=2 penderita) dan penyebab lain (KK=0 penderita; KP=1 penderita)

Kadar Ca, P dan ALP serum pada kelompok kalsitriol dan kelompok plasebo sesudah terapi ditemukan tidak berbeda bermakna. Kadar magnesium serum pada kedua kelompok ditemukan berbeda bermakna ($p=0,025$).

TABEL 3. - Proporsi kadar iPTH yang mengalami penurunan minimal 30% ($\geq 30\%$) pada kelompok kalsitriol dan kelompok plasebo

Variabel	Kelompok I (Kalsitriol)	Kelompok II (Plasebo)	95% CI	p
iPTH	12 (75%)	6 (37,5%)	0,032-0,113	0,033

Keterangan:

p = probabilitas; 95% CI = 95% confidence interval

Penurunan kadar iPTH 30% atau lebih pada kelompok kalsitriol ditemukan lebih besar secara bermakna dibandingkan dengan kelompok plasebo ($p=0,033$).

TABEL 4. - Efek samping terapi

	Kelompok I (Kalsitriol)	Kelompok II (Plasebo)	p
Hiperkalsemia	4 (25%)	5 (31,3%)	0,694
Hiperfosfatemia	6 (37,5%)	5 (31,3%)	0,709

Keterangan:

p=probabilitas; Hiperkalsemia=Ca serum >11 mg/dl;

Hiperfosfatemia= P serum >7 mg/dl

Secara subyektif selama dan sesudah terapi tidak ditemukan keluhan seperti kelemahan, sakit kepala, somnolen, mual, muntah, mulut kering, konstipasi, nyeri otot, nyeri tulang dan *metallic taste*. Hiperkalsemia dan hiperfosfatemia pada kedua kelompok ditemukan tidak berbeda secara bermakna.

PEMBAHASAN

Prevalensi hiperparatiroidisme sekunder pada penelitian ini (41%) lebih besar daripada yang dilaporkan oleh Malluche *et al.*⁸ (29%). Pada penelitian ini digunakan batasan kadar iPTH >100 pg/ml untuk hiperparatiroid seperti yang digunakan peneliti lain¹⁷ untuk menentukan diagnosis penyakit tulang hiperparatiroid. Nilai iPTH serum dilaporkan sebagai pemeriksaan yang sangat sensitif. Penggunaan nilai batas iPTH > 100 pg/ml memberikan sensitivitas 81% dan spesifisitas 66%, kurangnya sensitivitas dapat diakibatkan oleh jumlah penderita dengan penyakit tulang ringan yang mempunyai kadar iPTH normal atau hanya sedikit meningkat.

Pada penelitian ini didapatkan kadar rerata kalsium serum sebelum terapi pada kelompok kalsitriol sebesar $8,84 \pm 0,57$ mg/dl, sedangkan pada kelompok plasebo sebesar $8,45 \pm 0,74$ mg/dl

($p=0,102$). Hasil penelitian kadar kalsium dilaporkan sebesar $8,5 \pm 0,3$ mg/dl¹⁴, $8,27 \pm 1,12$ mg/dl¹⁸ dan sebesar $8,69 \pm 1,47$ mg/dl¹⁹. Kadar rerata kalsium serum sesudah terapi pada kelompok kalsitriol dan kelompok plasebo sama-sama meningkat, tetapi secara statistik perbedaan ini tidak bermakna ($p>0,05$). Efek kalsitriol pada penderita dialisis paling konsisten adalah kenaikan konsentrasi kalsium serum. Beberapa variabel dapat mengurangi respon kalsemia terhadap terapi dengan kalsitriol termasuk lama terapi, masukan diet kalsium, perubahan absorpsi kalsium intestinal, jenis penyakit tulang, respon terhadap terapi dan keparahan dari hiperparatiroidisme sekunder²⁰.

Hiperkalsemia dapat muncul setiap waktu selama terapi dengan kalsitriol. Biasanya terjadi sesudah 2 sampai 3 bulan terapi, reaksi awal ditemukan dalam 5 hari dan paling lambat dilaporkan pada 6 sampai 18 bulan sesudah terapi²⁰. Pada penelitian ini, hiperkalsemia yang terjadi pada kelompok kalsitriol ditemukan sebesar 25% dan kelompok plasebo sebesar 31,3%, namun perbedaan antara kedua kelompok tidak bermakna secara statistik ($p>0,05$). Insidensi hiperkalsemia dilaporkan sebesar 42%²⁰, 37,2%²¹ dan 50%²².

Kadar rerata fosfor serum sebelum terapi pada kelompok kalsitriol ditemukan sebesar $5,84 \pm 1,08$ mg/dl, sedangkan pada kelompok plasebo sebesar $5,34 \pm 1,43$ mg/dl. Hasil penelitian kadar fosfor pernah dilaporkan sebesar $5,88 \pm 1,64$ mg/dl¹⁸ dan $6,72 \pm 2,64$ mg/dl¹⁹. Pada umumnya fosfat serum cenderung meningkat selama pemberian kalsitriol¹⁴. Efek terapi kalsitriol terhadap konsentrasi fosfat serum pada penderita dialisis tidak tetap, dapat meningkat, berkurang atau tidak ada perubahan. Perubahan ini dihubungkan dengan perbedaan masukan fosfat, pemakaian antasid pengikat fosfat, dosis kalsitriol, efek metabolik terhadap absorpsi fosfat intestinal, tingkat supresi dari aktivitas kelenjar paratiroid dan status remineralisasi tulang²⁰. Kadar rerata fosfor serum sesudah terapi pada kelompok kalsitriol ditemukan berkurang, sedangkan pada kelompok plasebo ditemukan meningkat, tetapi secara statistik perbedaan antara ke dua kelompok tidak bermakna ($p>0,05$). Kadar fosfor serum yang meningkat pada kelompok plasebo mungkin disebabkan oleh penggunaan obat pengikat fosfat yang tidak efektif.

Pada penelitian ini ditemukan hiperfosfatemia pada kelompok kalsitriol (37,5%) lebih besar daripada kelompok plasebo (31,3%) namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik ($p>0,05$). Angka ini jauh lebih kecil dibanding dengan hasil penelitian Quarles *et al.* (sit. Fernandez & Llach²²) yang melaporkan kejadian hiperfosfatemia sebesar 70%.

Pada penelitian ini jenis PTH yang diukur adalah PTH intak (1-84) yang mempunyai aktivitas biologik. Pengukuran iPTH pada penderita GGK lebih dianjurkan karena lebih akurat dalam menggambarkan aktivitas biologik²³.

Hasil penelitian kadar rerata iPTH serum sebelum terapi pada kelompok kalsitriol ditemukan sebesar $1005,22 \pm 1178,48$ pg/ml dengan rentang antara 131,550 - 3703,001 pg/ml, sedangkan pada kelompok plasebo sebesar $453,94 \pm 308,57$ pg/ml dengan rentang 101,790 - 1062,756 pg/ml. Oleh karena itu penilaian dan analisis dilakukan terhadap proporsi besarnya penurunan kadar iPTH. Pada kelompok kalsitriol ditemukan jumlah penurunan kadar iPTH sebesar 30% atau lebih yang secara statistik bermakna dibandingkan dengan kelompok plasebo ($p=0,033$). Hasil penelitian ini tidak banyak berbeda dengan hasil penelitian Delmez *et al.*¹⁵, yang melaporkan penurunan kadar iPTH sebesar 38% pada hiperparatiroidisme sekunder berat dan 44% pada hiperparatiroidisme ringan selama 2 minggu pemberian kalsitriol iv dengan dosis 2 %g setiap dialisis. Beberapa peneliti melaporkan bahwa penurunan iPTH setelah pemberian kalsitriol intravena sebesar 20% selama 10 hari dan $70,1 \pm 3,2\%$ selama 8 minggu¹⁴, 67% selama 4 bulan²¹, 27% selama 9 bulan²⁴, dan $69 \pm 12\%$ selama 5,5 bulan²⁵. Penelitian Brandi *et al.*²⁶ pada 54 penderita, 20 dengan kadar iPTH awal normal ($23,5 \pm 4,17$ pg/ml) dan 34 dengan iPTH awal meningkat (301 ± 45 pg/ml), diberikan 1[OH]D₃ iv pada akhir dialisis dan dipantau 88 minggu. Peneliti melaporkan bahwa kombinasi Ca dialisat rendah, CaCO₃ dan 1[OH]D₃ dapat mencegah perkembangan hiperparatiroidisme sekunder pada penderita dengan kadar PTH normal dan menyebabkan supresi PTH plasma jangka lama (106 ± 25 pg/ml) pada penderita dengan hiperparatiroidisme sekunder, tidak terdapat indikasi secara klinis atau biokimia terjadinya penyakit tulang dinamik.

Fosfatase alkali yang meningkat mencerminkan aktivitas osteoblastik pada GGK. Pada osteitis fibrosa biasanya terjadi peningkatan fosfatase alkali lebih dari 5 kali batas atas normal^{13,19,27} dan nilainya sering kali berkorelasi dengan kadar PTH serum². Pada penelitian ini ditemukan kadar rerata fosfatase alkali serum sebelum terapi pada kelompok kalsitriol sebesar $364,31 \pm 280,97$ IU/L (95% CI:85-1139) IU/L sedangkan pada kelompok plasebo sebesar $399,13 \pm 317,25$ IU/L (95% CI:135-1253) IU/L. Yogi-antoro¹⁹ mendapatkan kadar fosfatase alkali sebesar $322,48 \pm 287,78$ IU/L (95% CI:41-1702) IU/L.

Hasil penelitian kadar rerata fosfatase alkali sesudah terapi pada kelompok kalsitriol menunjukkan sedikit meningkat sedangkan pada kelompok plasebo tidak ada perubahan dan secara statistik perbedaan ini tidak bermakna ($p > 0,05$). Kadar fosfatase alkali serum dilaporkan biasanya menurun selama terapi kalsitriol²⁸, tetapi beberapa bulan kemudian dilaporkan kembali ke sebelum kadarnya menjadi normal. Kadangkadang fosfatase alkali dapat meningkat selama fase kritis terapi²⁰. Hasil penelitian Brandi *et al.*²⁹ mengenai efek $1[\text{OH}]\text{D}_3$ iv terhadap kadar sirkulasi iPTH pada 13 penderita HD kronik melaporkan peningkatan sedikit kadar fosfatase alkali pada rentang normal sebelum mulai terapi. Tidak ada perubahan bermakna yang diamati selama periode terapi.

Kadar Mg serum biasanya meningkat pada gagal ginjal lanjut yang disebabkan oleh menurunnya ekskresi Mg ginjal, tetapi masih dalam batas normal atau sedikit meningkat bila konsentrasi Mg pada dialisat dipertahankan antara 0,5 dan 0,8 mEq/L^{2,9}. Kadar rerata Mg serum yang didapatkan sebelum terapi sedikit meningkat, tetapi tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok ($p > 0,05$).

Kadar rerata Mg serum sesudah terapi pada kelompok kalsitriol tidak ada perubahan, sedangkan pada kelompok plasebo meningkat, secara statistik perbedaan antara kedua kelompok ini bermakna ($p < 0,05$). Hasil penelitian pada kelompok kalsitriol ini sama seperti hasil penelitian lain, tidak menunjukkan perubahan yang bermakna pada Mg serum selama pemberian kalsitriol iv^{14,15}.

SIMPULAN

Prevalensi hiperparatiroidisme sekunder dilaporkan sebesar 41% pada penderita GGK yang menjalani hemodialisis di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. Hasil uji acak buta ganda pemberian kalsitriol 1%g dan plasebo, intravena, 2 x seminggu, selama 2 minggu menunjukkan kalsitriol dapat menurunkan kadar iPTH minimal 30% secara bermakna lebih banyak dibanding plasebo. Kejadian hiperkalsemia, hiperfosfatemia dan pengaruh samping pada kedua kelompok ditemukan tidak berbeda. Kalsitriol intravena dapat diberikan sebagai salah satu alternatif terapi pada hiperparatiroidisme sekunder penderita GGK yang menjalani HD rutin.

KEPUSTAKAAN

- Ikram A. Kelenjar paratiroid In: Soeparman editor. Ilmu Penyakit dalam Jilid I, pp: 466-469. Balai Penerbit FKUI Jakarta. 1987: 466-9.
- Goodman WG, Coburn JW, Slatopolsky E, Salusky IB. Renal osteodystrophy in adults and children In: Favus MJ, editor: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism 3rd ed, pp: 341-360. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
- Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. 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 (Abstract).
- Rose BD, Henrich WL. Pathogenesis of renal osteodystrophy. *Up To Date* 1998; 6(2):1-8.
- Yogiantoro M. Hiperparatiroid sekunder pada penderita hemodialisis dengan renal osteodistrofi. Makalah Pertemuan Ilmiah Tahunan Pernefri dan Simposium Nasional Dialisis ke-2 Bandung. 8-11 Oktober 1998.
- Fournier A, Moriniere P, Ben Hamida F, El Esjer N, Shenovda M, Ghazali A, et al. Use of alkaline calcium salts as phosphate binder in uremic patients. *Kidney Int.* 1992; 42 (Suppl 38): S50-61.
- Malluche HH, Monier-Faugere M-C. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int.* 1992; 42 (Suppl 38): S62-S67.
- Fournier A, Moriniere P, Oprisiu R, Yverneau-Hardy P, Westeel PF, Mazouz H, et al. 1-hydroxyvitamin D3 derivatives in the treatment of renal bone diseases: Justification and optimal modalities of administration. *Nephron* 1995; 71: 254-83.
- Coburn JW, Slatopolsky E. Vitamin D, parathyroid hormone and the renal osteodystrophies In: Brenner BM, Rector FC, editors. *The Kidney* 4th ed. vol. II: 2036-2120. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1991.

10. Wilske J, Attman PO. Increase of calcitriol during treatment with protein-reduced diet in patients with renal failure. *Nephron* 1994; 66: 421-5.
11. Susalit E. Osteodistrofi ginjal In: Sulaeman M, Markum, Hardjodisastro D, editors. *Perkembangan mutakhir ilmu penyakit dalam*, pp:101-108, Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 1996.
12. Hruska KA, Teitelbaum SL. Mechanism of disease: Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 166-174.
13. Slatopolsky E. Renal osteodystrophy In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, editors. *Cecil Textbook of medicine* 19th ed, pp:1423-1426. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992.
14. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin*, 1984; 74: 2136-43.
15. Delmez JA, Tindira, C, Grooms, P, Dusso, A, Windus, DW, Slatopolsky, E. Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 1989; 83: 1349-55.
16. Andress DL, Norris KC, Coburn JW, Slatopolsky EA, Sherrard DJ. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Eng J Med* 1989; 321: 274-9.
17. Fletcher S, Jones RG, Rayner HC, Hamden P, Hordon LD, Aaron JE, et al. Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients: Use of bone alkaline phosphatase, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. *Nephron* 1997; 75: 412-9.
18. Roesma J, Sambo A, Rahardjo P, Sidabutar RP. Gangguan metabolisme kalsium pada penderita gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis di RS Dr. Cipto Mangunkusumo. Naskah Lengkap KOPAPDI VIII Yogyakarta, 1990: 187-199.
19. Yogiantoro M. Gangguan metabolisme kalsium pada penderita gagal ginjal terminal yang menjalani hemodialisis reguler di unit dialisis RSUD Dr. Sutomo Surabaya. *Majalah Ilmu Penyakit Dalam Surabaya* 1993; 19 (4): 185-190.
20. Massry SG, Kaptein EM. Renal osteodystrophy In: Glasscock RJ, editor. *Current therapy in nephrology and hypertension*, 3rd ed pp : 333-340, B.C. Decker. 1992.
21. Malberti F, Surian M, Cosci P. Effects of chronic intravenous calcitriol on parathyroid function and set point of calcium in dialysis patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 822-8.
22. Fernandez E, Llach F. Guidelines for dosing of intravenous calcitriol in dialysis patients with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl 3): 96-101.
23. John AS, Thomas MB, Davies CP, Mullan B, Dick I, Hutcison B, et al. Determinants of intact parathyroid hormone and free 1,25- dihydroxyvitamin D levels in mild and moderate renal failure. *Nephron* 1992; 61: 422-7.
24. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, Spritzer CE, Minda SA, Bartholomay D, et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD (abstract). *Kidney Int* 1994; 45 (6): 1710-21.
25. Levine BS, Song M. Pharmacokinetics and efficacy of pulse oral versus intravenous calcitriol in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 488-96.
26. Brandi L, Daugaard H, Nielsen PK, Jensen LT, Egsmose C, Olgaard K. Long-term effects of intravenous 1(OH)D₃ combined with CaCO₃ and low calcium dialysis on secondary hyperparathyroidism and biochemical bone markers in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 1996; 74: 89-103.
27. Coen G, Mazzaferro S. Bone metabolism and its assessment in renal failure. *Nephron* 1994; 67: 383-401.
28. Lind L, Wengle B, Lithell H, Ljunghall S. Reduction in serum alkaline phosphatase levels by treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in primary and secondary hyperparathyroidism and in euparathyroid individuals. (abstract). *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25(3): 233-6.
29. Brandi L, Daugaard H, Tvedegaard E, Nielsen PK, Egsmose C, Storm T, et al. Long-term suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous 1alpha-hydroxyvitamin D₃ in patients on chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 1992; 12: 311-8.