



GAMBARAN OSTEITIS FIBROSA PADA SEORANG PENDERITA DENGAN GANGGUAN MINERAL TULANG PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK (*CHRONIC KIDNEY DISEASE – MINERAL BONE DISORDER*)

Anak Agung Ifan Distyajaya¹, Yenny Kandarini²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof.dr. IGNG Ngoerah, Denpasar, Bali

²Departemen/KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Prof.dr. IGNG Ngoerah, Denpasar, Bali, Indonesia

Corresponding Author: Anak Agung Ifan Distyajaya. Universitas Udayana

E-mail: ifandistyajaya@yahoo.com

Received 23 Juli 2023; **Accepted** 28 September 2023; **Online Published** 20 Oktober 2023

Abstract

Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) is a common complication that occurs in CKD in the early stages of the disease. This condition can persist and progress as the CKD stage increases. Bone biopsy is still considered as the gold standard tool in determining the mechanism of turnover, mineralization and bone volume defects in CKD patients. Currently, CKD-MBD and its complication management have been focusing on correcting biochemical and hormonal abnormalities to limit their potential effects. This case is a picture where the diagnosis can be established clearly and gave the proper management. We report a case with CKD-MBD and received comprehensive treatment of internal medicine and orthopaedic surgery so that the patient was able to improve on laboratory and physical activity. Seeing the importance of the relationship between CKD and its progression towards CKD-MBD, it is necessary to make an accurate and effective diagnosis early to determine the right therapy so as not to fall into side effects or fatal complications. The proper diagnosis and treatment of CKD is very important because it is often associated with morbidity or mortality.

Keywords: *Chronic Kidney Disease, Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD).*

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik (PGK) sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan dunia dengan prevalensinya yang mencapai 11 – 13 %. Prevalensi ini akan terus mengalami peningkatan akibat meningkatnya populasi lansia dan insiden penyakit kardiometabolik¹. Pada tahun

2005, Kidney Disease and Improving Global Outcomes (KDIGO) secara formal mengklasifikan gangguan metabolisme mineral dan tulang sebagai sindrom klinis dengan istilah *chronic kidney disease-mineral and bone disorder* (CKD-MBD). Terminologi ini menggantikan istilah sebelumnya yaitu “*renal osteodystrophy*”

untuk menggambarkan komplikasi PGK yang lebih luas terhadap metabolisme mineral, tulang, dan sistem kardiovaskular.² Kondisi GMT-PGK merupakan komplikasi umum yang terjadi pada PGK di awal stadium penyakit. Kondisi ini dapat bertahan dan mengalami progresivitas seiring dengan peningkatan stadium PGK.³

Gangguan metabolisme tulang dan mineral (GMT-PGK) merupakan komplikasi umum akibat penurunan fungsi ginjal secara progresif yang bermanifestasi sebagai salah satu atau kombinasi dari: (i) abnormalitas metabolisme kalsium, fosfor, PTH, atau vitamin D; (ii) abnormalitas dari *turnover* tulang, mineralisasi, volume, pertumbuhan linier, atau kekuatan; atau (iii) kalsifikasi vaskular atau jaringan lunak lain.^{4,5,6}

Hiperparatiroidisme sekunder merupakan salah satu konsekuensi dari GMT-PGK yang dapat timbul lebih awal seiring dengan progresivitas insufisiensi ginjal sebagai bagian dari respons adaptif untuk mempertahankan homeostasis kalsium dan fosfat. Gambaran osteitis fibrosa pada GMT-PGK dikatakan sangat jarang terjadi dan lebih banyak gambaran *adynamic*. Meningkatnya kadar PTH, kalsium, dan fosfat seringkali dihubungkan dengan peningkatan risiko kematian dan penyakit kardiovaskular.⁷

Tatalaksana GMT-PGK bervariasi bergantung pada abnormalitas metaboliknya serta disfungsi ginjal yang terjadi pada masing-masing individu. Pedoman tatalaksana terbaru saat ini merekomendasikan pengelolaan GMT-PGK didasarkan pada hasil penilaian secara serial parameter laboratoriumnya secara bersamaan.⁴ Terapi GMT-PGK meliputi manajemen hiperparatiroidisme sekunder, yang berhubungan dengan kadar PTH, kalsium, dan fosfat. Saat ini terapi GMT-PGK antara lain mencakup vitamin D aktif seperti calcitriol dan vitamin D analog, pengikat fosfat, dan calcimimetic untuk mempertahankan kadar PTH, fosfor, dan kalsium yang sesuai.⁸ Walaupun terapi farmakologis hiperparatiroidisme sekunder ini berdampak positif terhadap penurunan PTH, isu mengenai kepatuhan berobat dan efek samping seringkali menjadi penghambat.

Penyakit ginjal kronik dikarakteristikan dengan sklerosis tubular dan glomerular yang menyebabkan penurunan filtrasi glomerular dan reduksi pada masa parenkim. Perubahan ini menyebabkan terjadinya gangguan homeostasis kalsium dan fosfat yang mana regulasi keduanya bergantung pada aktivitas hormone calciotropic; paratiroid (PTH), vitamin D termasuk analognya, dan fibroblast growth factor 23 (FGF-23). Ketidakseimbangan biokimiawi ini

berhubungan erat dengan gangguan kardiovaskular dan demineralisasi tulang.^{9,10}

Kalsium dan fosfat berperan penting pada berbagai proses biologik. Kalsium merupakan kation terbanyak dalam tubuh yang 99% ditemukan pada tulang dan 1% terbagi pada darah, cairan ekstraselular, dan jaringan lunak. Senyawa ini terlibat pada berbagai proses vital, diantaranya kontraktilitas jantung, fungsi neuro-muskular, permeabilitas membran, koagulasi darah, mineralisasi tulang, dan mekanisme aktivasi serta sekresi hormon dan enzim. Fosfat juga merupakan nutrisi esensial yang 85% terdapat pada tulang dan 15% sisanya pada darah, cairan ekstraselular, dan jaringan lunak. Fosfat berperan penting pada aktivasi berbagai enzim. Pada ginjal, senyawa ini memiliki sistem reabsorpsi tubular yang kompleks dan efektif untuk regulasi fosfat.¹¹

Melihat pentingnya hubungan antara PGK dan komplikasi gangguan mineral dan tulang yang terjadi, sehingga pentingnya penegakan diagnosis secara akurat dan efektif lebih dini untuk menentukan terapi yang tepat agar tidak jatuh dalam komplikasi yang fatal, maka penulis merasa tertarik untuk menganalisis alur penegakan diagnosis dan terapi dari GMT-PGK pada penulisan laporan kasus ini, sehingga penulis memilih salah satu

penderita dengan diagnose GMT-PGK untuk dilaporkan pada laporan kasus ini.

ILUSTRASI KASUS

Pasien wanita, inisial WG, umur 36 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat RSUP Prof.dr. IGNG Ngoerah pada tanggal 2 Mei 2021 dengan keluhan utama nyeri pada pinggul kiri setelah terjatuh 1 jam sebelum masuk rumah sakit (MRS). Pasien sedang berjalan menuju kamar, kemudian terpeleset dan jatuh dengan pinggul kiri membentur lantai

Keluhan nyeri pinggang membuat pasien tidak bisa berjalan dan hanya bisa duduk dan tidak bisa berdiri sendiri, dan membutuhkan bantuan orang lain. Keluhan nyeri pinggang agak berkurang dengan penghilang rasa sakit. Pasien mengatakan tidak ada benturan di kepala, pingsan disangkal. Keluhan mual muntah disangkal. Demam, batuk dan sesak juga disangkal. Makan dikatakan masih dalam batas normal, sedangkan minum sedikit-sedikit. Buang air besar dikatakan dalam batas normal, buang air kecil dikatakan kurang lebih 100 cc perhari.

Pasien mempunyai riwayat gangguan ginjal sejak tahun 2011 dan rutin menjalani hemodialisis sejak tahun 2011 yaitu dua kali seminggu pada hari Rabu dan Sabtu di unit hemodialisis RSUP Prof.dr. IGNG Ngoerah dan mendapatkan Erythropoietin injeksi 1x3000 IU tiap

hemodialisis, CaCO₃ tablet 2x500 mg dan asam folat tablet 2x2 mg. Pasien juga mempunyai riwayat hipertensi sejak tahun 2011 dengan pengobatan rutin amlodipin tablet 1x5mg dan kandesartan tablet 1x8 mg. Pasien juga dikatakan mempunyai riwayat hipertiroid pada tahun 2010 dan meminum thyrozol tablet 1x10 mg selama kurang lebih 12 bulan tetapi saat ini sudah tidak meminumnya. Pasien juga mempunyai riwayat asam urat yang meningkat sejak 6 tahun yang lalu dan mendapat pengobatan alupurinol 1x100 mg. Riwayat penyakit kencing manis, gangguan jantung, gangguan tulang atau riwayat patah tulang sebelumnya disangkal.

Pasien saat ini bekerja sebagai penjahit dan sudah menikah sejak tahun 2009 dan saat ini belum mempunyai anak. Riwayat merokok maupun meminum alkohol disangkal oleh pasien. Riwayat penyakit yang sama atau penyakit kronis yang lain dalam keluarga disangkal.

Dari pemeriksaan fisik didapatkan, kesadaran compos mentis. Berat badan 35 kg, tinggi badan 145 cm. Tanda vital didapatkan tekanan darah 160/90 mmHg, Nadi 90 kali per menit, laju nafas pasien 20 kali per menit, suhu aksila 36,7⁰C, VAS 3/10 dan saturasi oksigen 98% dengan udara ruangan. Dari pemeriksaan konjungtiva didapatkan gambaran anemis, thorak didapatkan batas jantung tidak terdapat pembesaran, bunyi jantung S1 dan

S2 tunggal, reguler serta tidak ada suara tambahan seperti murmur dan gallop. Pada pemeriksaan paru dalam batas normal dan pada pemeriksaan abdomen didapatkan bising usus dalam batas normal tanpa adanya nyeri tekan. Pada pemeriksaan ekstremitas akral hangat dan terdapat pembengkakan pada panggul kiri dengan deformitas, nyeri saat ditekan dan saat digerakkan, dan pergerakan yang terbatas dari panggul kiri dikarenakan nyeri.

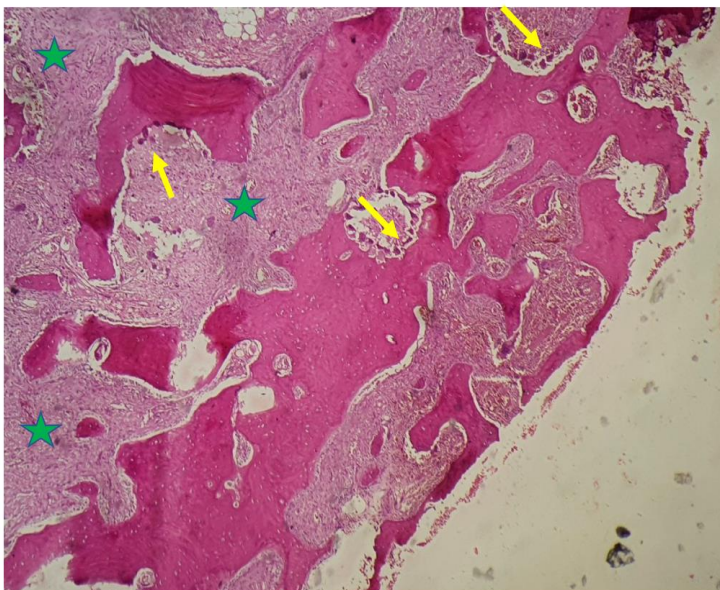
Pada pemeriksaan foto toraks didapatkan gambaran jantung cardiomegaly, paru tidak ada kelainan dengan erosi pada 1/3 distal tulang clavícula bilateral, suspek renal osteodystrophy, sedangkan pada foto pelvis dan femur AP Lateral didapatkan gambaran fraktur komplis displaced neck femur sinistra yang disertai *soft tissue swelling* disekitarnya. Dari gambaran elektrokardiogram menunjukkan adanya gambaran irama sinus.

Dari pemeriksaan laboratorium didapatkan WBC 5,73.10³/μL, Ne# 4,25.10³/μL, Hb 5,80 g/dL, Hct 18,4 %, MCV 86,4, MCH 27,2 pg, Plt 208. 10³/μL, SGOT 12,2 U/L dan SGPT 6,3, BUN 33,1 mg/dL, Kreatinin 6,0 mg/dL dan LFG 8,3, Kalium 3,39 mmol/L, Natrium 139 mmol/L, klorida 99,5 mmol/L, kalsium 10,7 mg/dL, Fosfor anorganik 6,93 mg/dL, Serum Iron 28,5 ug/dL, TIBC 157,3 g/dL,

Feritin 1985,1 ng/mL, PPT 10,6 detik, INR 0,92, APTT 20,2 detik.

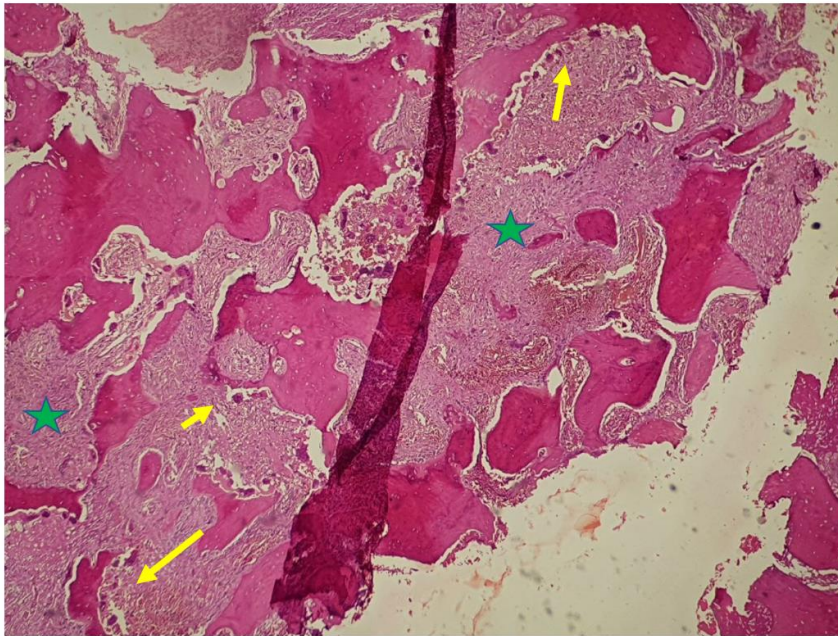
Dilakukan juga pemeriksaan patologi anatomi dari tulang head femur sinistra yang dilakukan tindakan operasi dan didapatkan hasilnya adalah histomorfologi menunjang diagnosis klinis renal osteodystrophy dengan bacaan mikroskopis adalah sediaan menunjukkan potongan-potongan jaringan tulang yang sebagian ditutupi oleh kartilago hyalin

(slide I-II). Tampak peningkatan aktivitas osteoklast yang menipiskan trabekula tulang, sebagian masuk diantara matriks tulang membentuk gambaran dissecting osteitis, disertai proliferasi sel-sel fibroblas dengan stroma fibrosis yang menggantikan sebagian besar ruang-ruang marrow (intertrabecular fibrosis). Pada beberapa fokus tampak area kistik, deposit hemosiderin dan hemosiderofag.



Osteoklas

intertrabecular fibrosis



Gambar 1. Gambaran patologi anatomi pasien CKD MBD

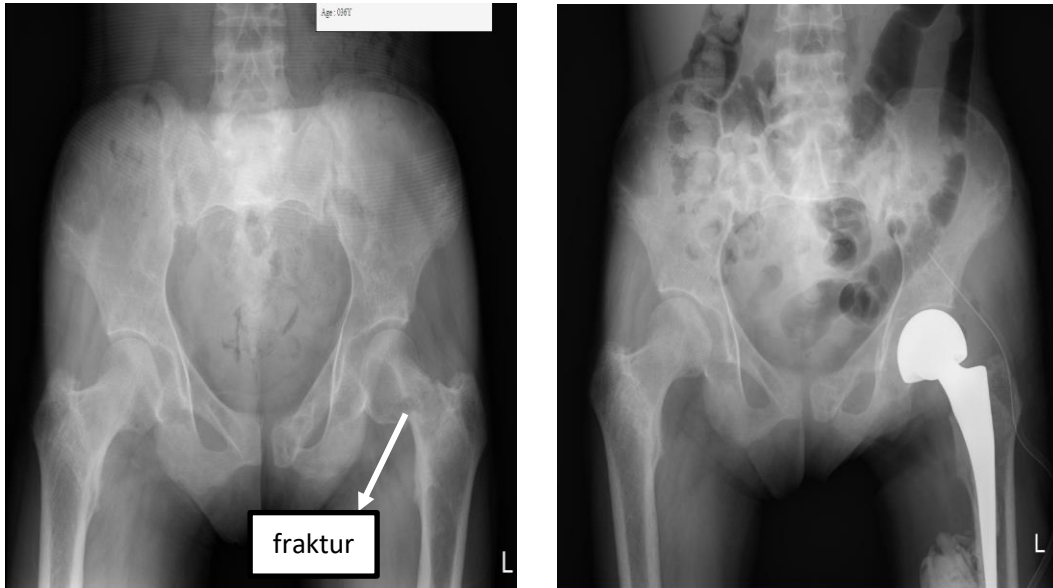
Dari pemeriksaan PTH Intact pada tanggal 9 Mei 2022 didapatkan hasil meningkat yaitu 2850 pg/mL dan dari pemeriksaan Vitamin D 25-OH total didapatkan hasil yang menurun yaitu 12,9 ng/mL. Pada tanggal 2 Oktober 2019 dilakukan pemeriksaan radiologi lumbosacral lateral dengan kesan kalsifikasi aorta abdominalis dengan skor AAC 0. Pasien juga dikonsulkan seawat kardiologi untuk dilakukan echocardiografi pada tanggal 5 Mei 2021 dan didapatkan hasil dimensi ruang jantung normal, EF 59 %, LVH (+) *concentric hypertrophy*, TAPSE 21 mm, katup – katup batas normal, fungsi diastolik menurun derajat 2, global normokinetik, ERAP 8 mmHg.

Pasien ini didiagnosa dengan *post hemiarthroplasty bipolar et causa*

pathological fracture left neck femur transcervical type et causa renal osteodystrophy, chronic kidney disease stage V et causa glomerulonephritis chronic on hemodialisa regular, hipertensi stage II dan hiperurisemia.

Tatalaksana pada pasien ini adalah dengan diet 1600 kkal perhari + 60 gr protein per hari, ivfd NaCl 0,9 % 8 tetes per menit, alupurinol 100 mg tiap 24 jam peroral, asam folat 2 mg tiap 12 jam peroral, amlodipine 10 mg tiap 24 jam peroral, kandesartan 8 mg tiap 24 jam peroral, hemodialisis regular 2x per minggu. Sedangkan tatalaksana pasien ini dari bagian orthopaedi adalah Ceftriaxone 2 gram tiap 24 jam iv, analgetik sesuai bagian anestesi, lovenox 0.4 cc mulai 12 jam post operasi subkutan kemudian dilanjutkan tiap 24 jam selama 3 hari, rawat luka setiap 3

hari, mobilisasi dengan walker, *ankle pumping* dan *quadricep exercise*.



Gambar 2. Gambaran Radiologi Pelvis AP pasien sebelum dan setelah operasi



Gambar 3. Pasien sebelum dioperasi dan perawatan post operasi

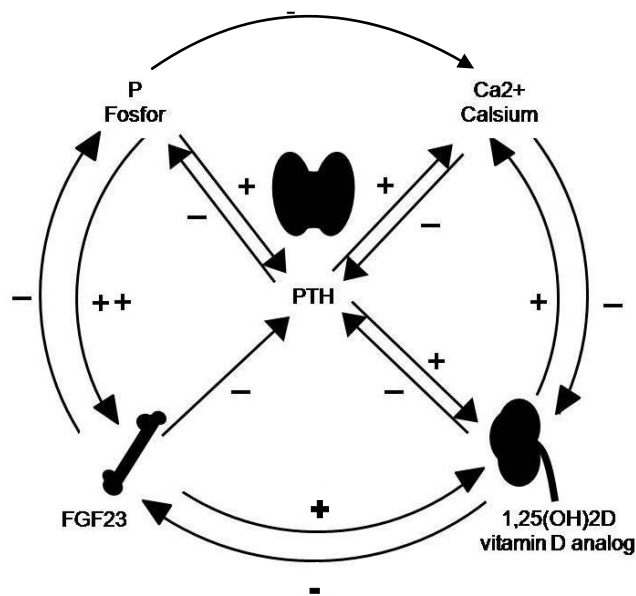
DISKUSI

Gangguan metabolisme mineral dan tulang pada penyakit ginjal kronik (GMT- PGK) atau *Chronic Kidney Disease –Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD)*, merupakan sekumpulan gangguan yang merupakan konsekuensi lanjut dari Penyakit Ginjal Kronik. GMT-PGK mencakup tiga pengertian yaitu 1). Gangguan metabolisme kalsium, fosfat dan vitamin D, 2). Gangguan tulang dalam hal *turnover*, mineralisasi, volume, pertumbuhan dan kekuatan, 3). Kalsifikasi vaskuler dan jaringan lunak.¹² Dari tiga pengertian dan juga cara mendiagnosis ini, maka pada pasien ini memenuhi semua

dari kriteria diatas sehingga pada pasien ini dapat didiagnosis dengan GMT-PGK. Dan dari gambaran patologi anatomi dari tulang sesuai dengan osteitis fibrosa.

Mekanisme timbal balik antara ginjal, kelenjar paratiroid dan tulang

Dalam keadaan fisiologis terdapat mekanisme hubungan timbal balik (*feedback mechanism*) antara ginjal, kelenjar paratiroid, dan tulang. Hubungan timbal balik ini bertujuan untuk menjaga keseimbangan homeostasis antara kalsium (Ca), fosfat (P04), vitamin D3 (vit D3) dan hormon paratiroid (HPT). Mekanisme tersebut digambarkan pada gambar 3.¹³



Gambar 3. Mekanisme timbal balik ginjal, kelenjar paratiroid dan tulang¹³

Vit D3 yang dihasilkan oleh ginjal membantu penyerapan Ca dan PO₄ di saluran cerna. Ca dapat menghambat

pembentukan vit D3 oleh ginjal dan menghambat produksi HPT oleh kelenjar paratiroid. PO₄ dapat merangsang produksi HPT oleh kelenjar paratiroid.

Antara PO₄ dan Ca terdapat keseimbangan fisikokimiawi yang stabil. Peningkatan PO₄ dapat menekan Ca, tapi sebaliknya, Ca yang tinggi tidak dapat menekan PO₄. PO₄ yang tinggi dalam darah bisa merangsang pembentukan *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23) oleh tulang. FGF 23 ini merangsang produksi Vit D₃ dan menghambat produksi HPT. Terjadi hubungan timbal balik antara FGF 23 dan HPT, juga antara FGF 23 dan Vit D₃. Vit D₃ dapat menghambat produksi HPT, sebaliknya HPT dapat menghambat produksi Vit D₃.¹⁴ Pada PGK, keseimbangan ini terganggu akibat peningkatan PO₄ yang terjadi karena terhambatnya ekskresi, dan penurunan kadar vit D₃ karena pengurangan massa ginjal.

Dan pada pasien ini terjadi peningkatan PO₄ yang disertai dengan penurunan kadar vit D₃ yang sesuai dengan dasar teorinya.

Patogenesis GMT-PGK

Patogenesis GMT-PGK berawal dari penumpukan fosfat dalam tubuh akibat terhambatnya ekskresi, serta penurunan kadar calcitriol akibat berkurangnya massa ginjal pada PGK. Penurunan filtrasi fosfat dan gangguan responsifitas tubular menyebabkan retensi fosfat. Selain itu, penurunan massa ginjal menyebabkan penurunan aktivitas dari 1 α -

hydroxylase pada tubulus ginjal yang menurunkan produksi calcitriol. Hiperfosfatemia akibat retensi fosfat merupakan fenomena yang biasanya ditemukan pada PGK stadium lanjut. Namun, konsentrasi calcitriol mulai mengalami penurunan pada PGK stadium 3 akibat efek langsung terhadap retensi fosfat atau efek sekunder akibat stimulasi FGF-23.⁸

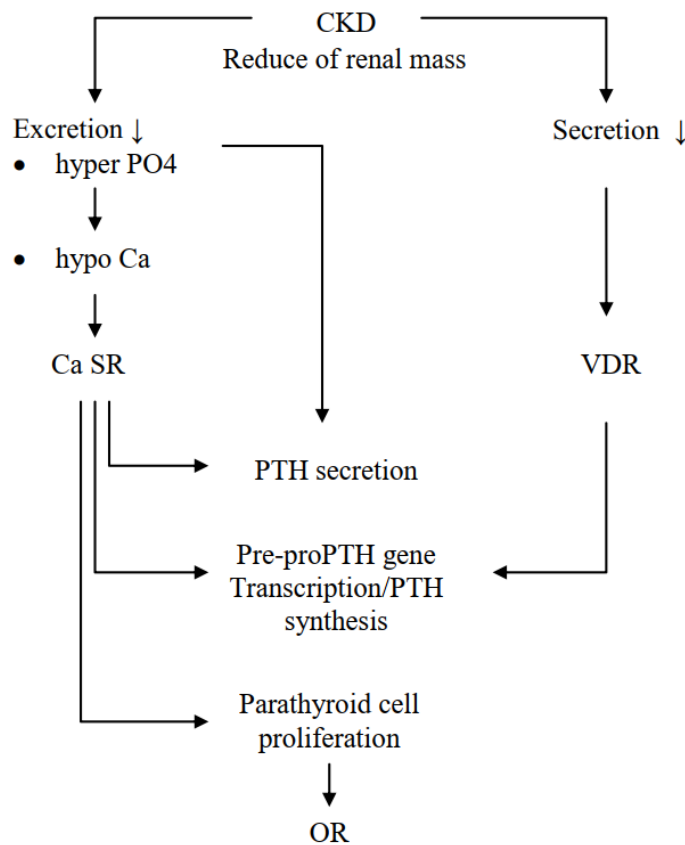
Fosfat yang menumpuk dalam darah, yang sebagian besar dalam bentuk fosfat inorganik, mengakibatkan tiga hal yaitu: 1). hipokalsemia sebagai akibat dari gangguan fisikokimiawi, 2). secara langsung merangsang kelenjar paratiroid untuk mensekresikan hormon paratiroid (HPT), 3). meningkatkan pembebasan *fibroblast growth factor 23* (FGF 23) oleh osteosit tulang sekelet. Selanjutnya FGF23 ini merangsang kelenjar paratiroid untuk mensekresikan HPT. Sementara itu, hipokalsemia mengakibatkan peningkatan aktifitas *Calcium Sensing Receptor* (CaSR) pada kelenjar paratiroid yang selanjutnya mengakibatkan 1). peningkatan sekresi HPT, 2). sintesis HPT melalui *pre-pro gene transcription*, 3). meningkatkan proliferasi sel kelenjar paratiroid. Sedangkan *hypocalcitraemia* akan merangsang *Vitamin D receptor* (VDR), yang selanjutnya akan merangsang kelenjar paratiroid untuk mensekresikan HPT. Sehingga hasil akhir

dari semua proses di atas adalah “peningkatan sekresi HPT” yang dikenal dengan “hiperparatiroidisme sekunder/ *secondary hyperparathyroidism*” Kondisi ini mengakibatkan peningkatan *turn over* tulang sehingga terjadi *renal osteodystrophy* dalam bentuk osteitis fibrosa, demineralisasi tulang, fraktur spontan dan nyeri tulang (*bone pain*). Di lain pihak, pada kasus-kasus dengan usia lanjut, diabetes melitus, terapi berlebihan dengan vit D3, atau pada intoksikasi aluminium, terjadi *adynamic bone disease (ADB)* yang ditandai dengan *turn over* tulang yang rendah.

Osteitis fibrosa hasil dari produksi hormon paratiroid (PTH) yang berlebihan. PTH meningkatkan kadar kalsium darah melalui pelepasan kalsium dari tulang dan reabsorpsi kalsium di ginjal. PTH menginduksi aktivitas osteoklas yang

mengakibatkan kerusakan tulang. PTH menempel pada reseptor di osteoblas, yang menghasilkan ekspresi aktivator *RANK ligand-receptor*. *RANK ligand* menempel pada RANK pada prekursor osteoklas, mendorong pembentukan osteoklas. Osteoklas yang teraktivasi menyebabkan resorpsi tulang, kerusakan tulang kortikal, dan pembentukan kista fibrosa.

Pada pasien ini dari pemeriksaan PTH Intact didapatkan hasil meningkat yaitu 2850 pg/mL yang mendukung dari hiperparatiroid sekunder dan pemeriksaan Vitamin D 25-OH total didapatkan hasil yang menurun yaitu 12,9 ng/mL serta gambaran patologi anatomi osteitis fibrosa dengan penipisan trabekula tulang maka sesuai dengan diagnosis *renal osteodystrophy*.



Gambar 4. Patogenesis GMT-PGK¹⁵

Hiperfosfatemia mengakibatkan hipokalsemia akibat terjadinya gangguan keseimbangan fisikokimiawi (*physicochemistry*), dimana peningkatan PO₄ akan selalu dikompensasi dengan penurunan Ca. Tetapi peningkatan Ca tidak dikompensasi dengan penurunan PO₄, malah akan terbentuk garam CaPO₄ yang mudah mengendap dan mengakibatkan metastatik kalsifikasi. Juga tampak pada gambar bahwa peran *CaSR* (*Calcium Sensing Receptor*) sangat besar dalam pengaturan sekresi HPT oleh kelenjar paratiroid. Hal ini mengindikasikan peranan *calcimimetic agent* (*cinacalcet*) dalam penatalaksanaan

hiperparatiroidisme sekunder.

Pada penyakit ginjal kronik stadium akhir yang bertahan lama, misal pada pasien dengan dialisis lama, bisa terjadi hiperkalsemia. Kondisi ini bisa diakibatkan oleh pemakaian pengikat fosfat yang mengandung kalsium (*calcium base phosphate binders*), terapi dengan vitamin D berlebih dan mobilisasi kalsium dari tulang akibat hiperparatiroidisme sekunder.

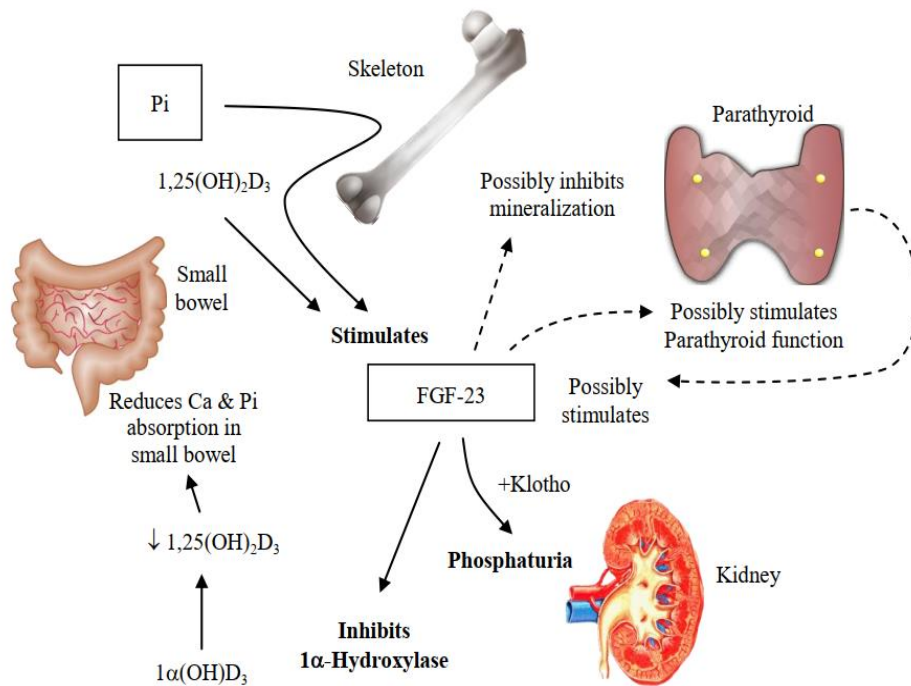
Pada pasien ini juga didapatkan tingginya kadar kalsium yaitu 10,7 mg/dL yang pada awalnya dengan penurunan kadar kalsium. Kondisi ini, apabila disertai dengan hiperfosfatemia dan

perkalian produk kalsium fosfat (Ca_xP) di atas 55, dapat mengakibatkan pengendapan garam kalsiumfosfat (CaPO_4) di pembuluh darah dan jaringan lunak. Hal ini disebut *metastatic calcification*. Kalsifikasi sering terjadi di daerah subkutan, pembuluh darah besar seperti aorta dan miokard, yang dapat meningkatkan komplikasi kardiovaskuler. Pada pasien ini didapatkan produk kalsium fosfat di atas 55 yaitu 74,2 tetapi sesuai pemeriksaan radiologi lumbosacral lateral dan juga echocardiografi tidak didapatkan adanya kalsifikasi di daerah aorta dan miokard.

Peran *fibroblast growth factor 23 (FGF 23)*

Fibroblast Growth Factor (FGF) 23 adalah sejenis faktor yang berperan

untuk mengatur reabsorpsi fosfat anorganik di tubuli renalis. Pada PGK terjadi peningkatan kadar FGF23. Peningkatan FGF-23 ini disebabkan oleh peningkatan kadar fosfat anorganik, yang akan melepaskan FGF-23 dari osteosit dan osteoblast tulang skelet. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ juga merangsang pelepasan FGF-23. Pengaruh FGF-23 yang paling menonjol adalah menghambat Na-Pi cotransport di ginjal dan mengakibatkan fosfaturia, menghambat $1-\alpha$ vit D3 hydroxilase sehingga terjadi penurunan kadar $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Hal ini akan mengakibatkan penghambatan resorpsi Pi dan Ca di saluran cerna. Diduga HPT juga merangsang pelepasan FGF-23.¹⁴ Skema regulasi FGF-23 tampak pada gambar 5.



Gambar 5. Skema Regulasi FGF-23¹⁴

Sebuah kepustakaan juga mengaitkan antara durasi hemodialisa dan berat badan kurang menjadi faktor resiko untuk terjadinya GMT-PGK.¹⁶ Dan pada pasien ini juga telah menjalani hemodialisa selama 10 tahun dengan berat badan yang kurang yang menjadi faktor resiko terjadinya GMT-PGK.

Manifestasi klinis

Penderita dengan GMT-PGK stadium awal sering tidak merasakan keluhan. Kadang- kadang bisa terjadi keluhan akibat hipokalsemia berupa paraestesia atau kejang fokal, yang sering dikacaukan dengan neuropati uremik. Keluhan nyeri tulang terjadi pada GMT-PGK stadium lanjut, yang sudah disertai dengan hiperparatiroidisme sekunder.

Tidak jarang terjadi fraktur spontan akibat osteoporosis. Kalsifikasi metastatik sering berupa kalsifikasi subkutaneus (benjolan-benjolan yang berisi endapan garam kalsium fosfat), atau kalsifikasi pada pembuluh darah besar (seperti aorta, arteri karotis) maupun miokard yang baru tampak pada pemeriksaan echokardiografi.

Pada beberapa kasus juga terjadi *calsifilaxis*, yaitu nekrosis yang luas (biasanya pada ekstremitas atas maupun bawah) akibat oklusi pembuluh darah oleh garam kalsium fosfat. Manifestasi klinis yang lain dapat berupa osteomalasia, yang ditandai dengan gangguan postur tulang-tulang panjang, seperti kiposis, skoliosis, atau pembengkokan tulang-tulang

ekstremitas.

Pada pasien ini didapatkan fraktur *left neck femur* akibat terpeleset yang pada orang awam harusnya tidak menimbulkan patah tulang. Tetapi sesuai pemeriksaan radiologi lumbosacral lateral dan juga echocardiografi tidak didapatkan adanya kalsifikasi di daerah aorta dan miokard.

Diagnosis

Diagnosis dimulai dari pemeriksaan kadar fosfat anorganik dan kalsium plasma sebagai awal terjadinya proses GMT-PGK. Kadar fosfat selalu meningkat, sedangkan kadar kalsium bisa rendah, normal atau tinggi, tergantung stadium penyakit. Ada dua jenis kalsium plasma yaitu kalsium bebas dan kalsium ion. Kalsium bebas, kadarnya tergantung pada kadar albumin plasma, sehingga untuk mendapatkan kalsium ion harus dikonversi dengan rumus yang sudah ditetapkan. Lebih lanjut, dilakukan pemeriksaan PTH, bisa disertai dengan pemeriksaan alkalifosfatase tulang (*bone alkali phosphatase/BAP*). Pemeriksaan kalsitriol plasma tidak dilaksanakan secara rutin. Pemeriksaan radiologi tulang, sering memperlihatkan tanda yang tidak spesifik dan baru tampak setelah terjadi kerusakan tulang stadium lanjut.

Biopsi tulang sampai dengan saat ini masih dianggap sebagai alat standar baku emas dalam menentukan mekanisme *turnover*, mineralisasi dan defek volume

tulang pada pasien PGK. Namun, pemeriksaan ini memiliki keterbatasan dikarenakan sifatnya yang invasif dan temuannya yang bervariasi akibat pengaruh berbagai faktor.¹⁷ Biopsi serta analisis histomorfometrik tulang, walaupun merupakan baku emas, tidak dilaksanakan secara rutin. Indikasinya adalah, keadaan dimana terdapat ketidaksesuaian/inkonsistensi parameter biokimiawi, nyeri tulang yang tidak dapat dijelaskan, serta fraktur yang tidak dapat dijelaskan.

Pada pasien ini dari keluhan dan gejala klinis pasien serta hasil pemeriksaan penunjang seperti tingginya kadar fosfat, meningkatnya HPT serta hasil pemeriksaan patologi anatomi dari tulang *head femur sinistra* yang dilakukan tindakan operasi semuanya mendukung diagnosa sebagai GMT-PGK.

Bone densitometry (dual-energy x-ray absorptiometry [DXA]) merupakan penanda non-invasif yang dapat digunakan dalam memprediksi risiko fraktur pada populasi umum maupun PGK.¹⁷ Walaupun DXA tidak mengukur kualitas tulang, namun skornya dapat digunakan sebagai prediktor dalam menentukan risiko fraktur. Sesuai dengan KDIGO, pasien PGK stadium 3a sampai 5 dengan atau tanpa dialisis dengan GMT-PGK dan/atau faktor risiko osteoporosis disarankan untuk melakukan pemeriksaan

densitas mineral tulang (*bone mineral density (BMD)*) untuk menilai risiko fraktur apabila hasilnya dapat mempengaruhi keputusan terapi.

Pada pasien ini tidak sempat untuk dilakukan pemeriksaan dari DXA dan pasien sudah datang dalam keadaan

fraktur.

Klasifikasi histologis pada gangguan tulang yang terjadi pada GMT-PGK berdasarkan pada derajat abnormalitas *bone turnover* dan kegagalan mineralisasi matriks ekstraselular, tampak pada tabel 1 berikut :

Tabel 1. Klasifikasi GMT-PGK berdasarkan *turnover* tulang

<i>Type of bone disease</i>	<i>Description</i>	<i>Pathogenesis</i>
<i>High-turnover</i>		
<i>Osteitis Fibrosa</i>	<i>Increased bone resorption. Disorganized non-lamellar collagen deposition. Increased osteoid deposition. Increased rate of bone formation. Marrow fibrosis.</i>	<i>SHPT</i>
<i>Low turnover</i>		
<i>Osteomalacia</i>	<i>Decreased osteoid deposition. Aluminum accumulation often present. Decreased bone formation rate. Accumulation of osteoid because osteoid deposition exceeds bone formation rate.</i>	<i>Excess aluminum exposure frequent. Other unknown factors.</i>
<i>Adynamic</i>	<i>Few remodeling sites and low bone formation rate. Decreased osteoid deposition.</i>	<i>Aluminum deposition sometimes present. Relatively low PTH levels. More common in older patients, diabetics, and CAPD patients</i>
<i>High-and low turnover</i>		
<i>Mixed disease</i>	<i>Increased remodeling sites and resorption activity. Areas of low bone formation. Increased osteoid seam width.</i>	<i>SHPT, aluminum deposition, other unknown factors</i>

Dan pada pasien ini sesuai dengan gambaran patologi anatominya adalah sesuai dengan jenis *high-turnover* GMT-PGK.

Penatalaksanaan

Strategi ke depan dalam penatalaksanaan GMT-PGK tidak berbeda berdasarkan gambaran *turnover* tulang, yaitu 1). mencegah dan mengatasi hiperfostaemia dan 2). menghambat hiperplasi kelenjar paratiroid. Modalitas terapi tergantung pada stadium penyakit dan tujuan terapi yang diberikan. Pada stadium pradialisis, terapi terutama ditujukan pada pengendalian fosfat. Usaha ini dilakukan dengan, 1). pemberian diet rendah fosfat, 2). pemberian pengikat fosfat (*phosphate binders*).¹²

Pemberian diet rendah fosfat terkendala dengan malnutrisi yang bisa terjadi pada penderita. Berbagai jenis pengikat fosfat sudah tersedia, baik yang *calcium base* maupun yang *noncalcium base*, namun usaha pengendalian fosfat pada penderita penyakit ginjal kronik tetap menjadi masalah. Pada stadium dialisis, dialisis walaupun dalam jumlah terbatas dikatakan dapat mengurangi hiperfosfatemia.

Hasil yang baik dilaporkan terjadi pada hemodialisis setiap hari (*daily hemodialysis*). Pemberian *Vitamine D3 Receptor Activator (VDRA)* dengan tujuan

menghambat terjadinya hiperparatiroidisme sekunder, dilaporkan banyak memberikan hasil, walau masih terdapat sedikit kontroversi. Pemberian preparat calcimemetik yang dapat mengakibatkan *down regulation Calcium Sensing Receptor (CsR)* sehingga sekresi HPT dapat dihambat, dilaporkan juga banyak memberikan hasil.

Pada pasien ini diberikan pengikat fosfat yang *calcium base* sehingga kalsium pasien didapatkan dengan hasil yang tidak rendah dan juga telah dilakukan hemodialisa secara regular untuk menurunkan kadar fosfat. Pasien juga telah diberikan dengan calcimimetic dan vitamin D3 tetapi karena keterbatasan biaya pasien tidak dapat membeli obatnya.

Beberapa keputusasaan mengatakan pengobatan *osteitis fibrosa cystica* dimulai dengan pengelolaan hiperparatiroidisme, dan apabila sudah terjadi hipertrofi kelenjar paratiroid (*parathyroid adenoma*) dilakukan terapi yang biasanya berupa paratiroidektomi dan harus dilakukan setelah memperbaiki masalah metabolisme yang mendasarinya.

Setelah paratiroidektomi, sebagian besar kelainan tulang akibat *osteitis fibrosa cystica* akan sembuh. Jika operasi bukan pilihan pengobatan, perawatan medis dapat menjadi pilihan untuk mengatasi hiperkalsemia, defisiensi

vitamin D, dan hiperfosfatemia. Evaluasi serial kalsium serum, fosfat, PTH, dan vitamin D menentukan pengobatan selanjutnya.

Pada pasien ini untuk tindakan

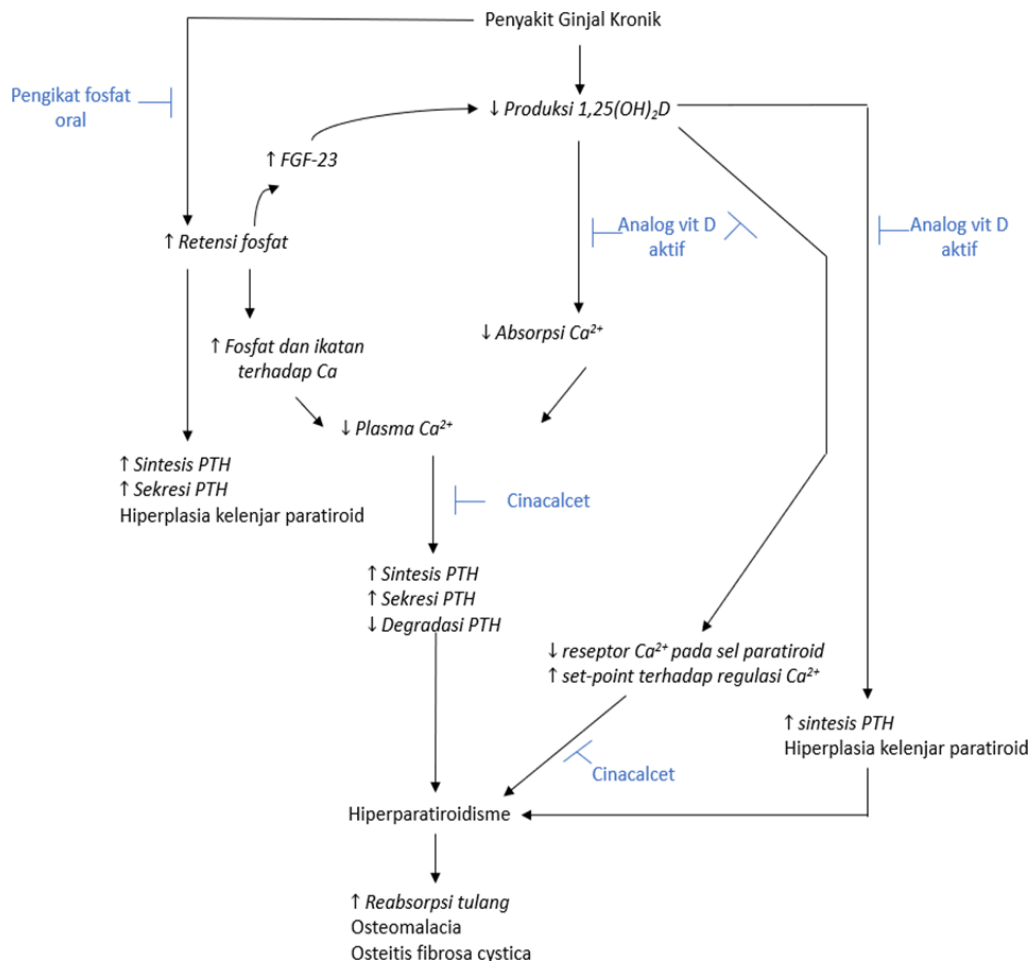
operasi belum menjadi pilihan terapi baik secara medis maupun dari pasien itu sendiri dan terapi secara medikamentosa serta hemodialisis menjadi terapi pilihan untuk saat ini.

Tabel 2. Modalitas terapi GMT-PGK

Sasaran	Terapi	Keterangan
Hiperfosfatemia	Diet rendah fosfat <i>Phosphate Binder</i> Dialisis	Risiko malnutrisi
Hiper PTH sekunder	Vit D3 analog <i>Calcimetic</i> Paratireoidektomi	Pengendalian fosfat tetap dilaksanakan
Hiperkalsemia	Fosfat binder <i>non Ca base</i> Hemodialisis rendah Ca	

Terapi GMT-PGK memiliki kelebihan dan keterbatasan dalam setiap pilihan.¹² Berbagai modalitas terapinya antara lain restriksi fosfat, aluminium hidroksida, kalsium karbonat, kalsium asetat, magnesium hydroxide, magnesium carbonat, sevelamer hydrochloride,

sevelamer carbonate, lanthanum carbonate, pengikat fosfat berbasis besi (ferric citrate, sucroferric oxyhydroxide), nutrisi vitamin D (D2 dan D3), calcitriol (1,25(OH)2D3), aktivator reseptor vitamin D (1,25(OH)2D3 analog; paricalcitol, doxercalciferol), cinacalcet, paratiroidektomi.



Gambar 6. Patofisiologi dan tata laksana GMT-PGK¹⁸

Pada pasien ini modalitas terapi yang telah diberikan adalah restriksi fosfat, pemberian kalsium karbonat, analog vitamin D dan calcitriol.

SIMPULAN

Gangguan metabolisme tulang dan mineral merupakan bagian dari komplikasi PGK. Perubahan ini tampak lebih nyata pada stadium lanjut PGK, namun mekanismenya sudah berlangsung sejak stadium awal. Gangguan metabolisme fosfat, kalsium, vitamin D, dan hormon paratiroid mendasari kondisi tersebut. Dan

pada kasus ini telah terjadi GMT-PGK dengan jenis high turnover sebagai komplikasi dari PGK yang disertai fraktur pada tulang neck femur. Pemberian terapi pada kondisi ini bersifat individual bergantung pada kondisi pasien masing-masing. Pada pasien ini sudah ditatalaksana terkoordinasi antara bidang nefrologi bersama dengan bidang orthopaedi. Dan hasil setelah tindakan memberikan hasil yang baik pada pasien.

Pengenalan awal dan penilaian segera oleh ahli penyakit dalam dan nefrologis, serta tatalaksana yang

terkoordinasi merupakan kunci dalam menurunkan morbiditas dan komplikasi pada pasien PGK.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
2. Hruska KA, Seifert M. Pathophysiology of chronic kidney disease mineral bone disorder (CKD-MBD). In: Clifford J. Rosen MD, editors. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, eight edition. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2013. p.632-6.
3. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12:263-76.
4. Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Basnet S, Rotter RC, Douthat WG, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney Int Suppl*. 2017;7(2):122-9.
5. Fukagawa M, Komaba H. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder in Asia. *Kidney Dis (Basel)*. 2017;3(1):1-7.
6. Staude H, Jeske S, Schmitz K, Warncke G, Fischer DC. Cardiovascular risk and mineral bone disorder in patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(1):68-83.
7. Hedgeman E, Lipworth L, Lowe K, Saran R, Do T, Fryzek J. International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data. *Int J Nephrol*. 2015;2015:184321.
8. Hou YC, Lu CL, Lu KC. Mineral bone disorders in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(Suppl 4):88-94.
9. Nowak KL, Chonchol M. Management of mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Chronic Renal Dis*. 2020;2:1013-33.
10. Lewis R. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease: new insights into mechanism and management. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(Pt 5):432-40.

11. Cannata-Andia JB, Martin-Carro B, Martin-Virgala J, Rodriguez-Carrio J, Bande-Fernandez JJ, Alonso-Montes C, et al. Chronic kidney disease-mineral and bone disorders: pathogenesis and management. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(4):410-22.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline for diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(1):1-59.
13. Llach F, Fernandez E. Overview of renal bone disease: Causes of treatment failure, clinical observations, the changing pattern of bone lesion, and future therapeutic approach. *Kidney Int* 2003; 64 (87): S113-S119.
14. Westerberg PA, Linde T, Wikstrom B, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:3202-3207.
15. Llach F, Fernandez E. Overview of renal bone disease: Causes of treatment failure, clinical observations, the changing pattern of bone lesion, and future therapeutic approach. *Kidney Int* 2003; 64 (87): S113-S119.
16. Andika, G. D., Kawiya, I. K. S., Wiratnaya, I. G. E., & Kandarini, Y. (2021). Hemodialysis duration and underweight as a risk factors of renal osteodystrophy (chronic kidney disease - mineral bone disorder) on regular hemodialysis patient. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 9(4), 970–973.
<https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20211339>
17. Bover J, Bailone L, Lopez-Baez V, Benito S, Ciceri P, Galassi A, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD: treatment considerations. *J Nephrol.* 2017;30(5):677-87.
18. Moschella C. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: guidelines for diagnosis, treatment, and management. *JAAPA.* 2016;29(7):21-9.
19. Taketani Y, Koiwa F, Yokoyama K. Management of phosphorus load in CKD patients. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(Suppl 1):27-36.
20. Hanudel MR, Moe SM, Saluski IB. Pathophysiology and treatment of chronic kidney disease-mineral and

bone disorder. In: Clifford J. Rosen MD, editors. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, ninth edition. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2019. p.695-702.