

**SEORANG PENDERITA HIPOKALSEMIA BERAT  
OLEH KARENA HIPOPARATIROIDISME DIDAPAT**

\*David Dharmawan Harjanto, \*\*Made Ratna Saraswati, \*\*Ketut Suastika

\*Department of Internal Medicine, Makati Medical Center, the Philippines

\*\*Bag/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

e-mail: davidharjanto@yahoo.com

ABSTRACT

A CASE OF SEVERE HYPOCALCEMIA SECONDARY TO ACQUIRED HYPOPARATHYROIDISM

Albeit rare, hypocalcemia might present an acute severe symptom as hypocalcemic seizure, which is documented in our patients. Failure in its diagnosis and management will lead to significant morbidity and mortality. Establishing the PTH status, anorganic-phosphate and magnesium level will enable investigation on possible etiology of hypocalcemia. The overall incidence of post thyroidectomy hypoparathyroidism and hypocalcemia is about 0.5-3 % worldwide. The pathophysiology are multifactorial, it is not simply the glands extirpations, as well as its multiple risk factors although operator technique skill is still the prominent one. We have presented a case of 24 year old female with an acute generalized seizure (hypocalcemic seizure) and prolonged corrected QT interval due to a severe hypocalcemia secondary to hypoparathyroidism from a total thyroidectomy, accompanied by acquired hyperthyroidism and a cerebral cortex calcification. Clinical symptoms and total calcium were improved after intravenous calcium gluconate, followed by oral calcium and calcitriol administrations. However, the ideal therapy for hypoparathyroidism is still the hormone substitution, either by auto/xeno-transplantations or injections, pending further studies. PTH level determinations immediately or several hours after surgery and thus oral calcium supplementations might predict and reduce the incidence of post thyroidectomy hypocalcemia and hypoparathyroidism.

Keywords: severe hypocalcemia, hypoparathyroidism, post thyroidectomy

PENDAHULUAN

Hipokalsemia didefinisikan sebagai suatu keadaan dimana konsentrasi ion kalsium serum atau kalsium serum total setelah dikoreksi oleh nilai albumin serum di bawah normal.<sup>1-3</sup> Secara umum, kalsium berperan penting dalam mempertahankan fungsi normal sel, khususnya pada transmisi impuls saraf, stabilitas membran sel dan *intracellular signaling*, mempertahankan struktur jaringan tulang serta pembekuan darah.<sup>4</sup> Hipokalsemia diperkirakan terjadi

pada 1-2% paska tiroidektomi dan sekitar 15-50% kasus perawatan intensif yang meliputi semua kelompok umur dan jenis kelamin.<sup>5</sup>

Keseimbangan kalsium dipertahankan oleh interaksi antara hormon paratiroid (PTH), vitamin D dan kalsitonin melalui mekanisme *complex feedback loops* yang bekerja di tulang, ginjal dan usus, dimana PTH bertanggung jawab sebagai pengendali utama.<sup>4</sup> Dalam klasifikasinya, hipokalsemia dibagi menjadi dua kriteria. Berdasarkan onsetnya, hipokalsemia dibedakan menjadi hipokalsemia akut atau kronik sedangkan berdasar

peranan PTH di dalamnya, hipokalsemia dikelompokkan sebagai hipokalsemia dengan kadar PTH rendah, PTH-tak efektif, atau PTH-*overwhelmed*. Hipokalsemia kronik umumnya bersifat ringan sehingga jarang memerlukan koreksi.<sup>4-7</sup> Hipokalsemia akut dapat menyebabkan gejala klinis yang berat seperti kejang, hipotensi refrakter, aritmia, gagal jantung, spasme laring dan saluran napas yang dapat menyebabkan kematian.<sup>4,6</sup> Kegagalan dalam menegakkan diagnosis dan menangani hipokalsemia berat dapat menyebabkan morbiditas dan kematian.<sup>4</sup>

### KASUS

Penderita wanita, 24 tahun, suku Bali masuk rumah sakit karena kejang. Menurut kesaksian teman-teman pasien di pabrik penghasil kerajinan perak di Sukawati, pasien dikatakan mengalami kejang sejak 1 jam sebelum MRS. Kejang tersebut dilukiskan sebagai kejang seluruh tubuh di mana lengan dan tungkai tampak terhentak-hentak yang disertai tidak sadar selama kurang lebih 5 menit. Setelah itu, kesadaran berangsur pulih, kejang berkurang dan pasien segera dibawa ke RSUP Sanglah. Sesaat sebelum kejadian tersebut, pasien merasakan kekakuan leher mendadak yang digambarkan sebagai kram otot saat hendak menoleh dan kedutan di kedua pipi, tidak ada perubahan sensasi penglihatan, pendengaran, penciuman, pusing, berkeringat atau perasaan ketakutan yang mendahului. Pasien menyangkal riwayat demam, menggigil, sakit kepala, pusing, mata kabur, batuk, pilek, sesak napas, nyeri dada, palpitasi, nyeri perut, mual, muntah, gangguan berkemih maupun defekasi, serta gejala mudah berkeringat, mudah marah, lemah badan, penurunan berat badan secara progresif. Pasien juga menyangkal riwayat luka tertusuk.

Satu bulan dan 3 bulan sebelum MRS, pasien juga mengalami episode kejang mendadak seluruh tubuh selama 5-10 menit dengan gambaran mirip seperti saat MRS sekarang. Pemeriksaan rawat jalan mendapatkan

konsentrasi kalsium serum 6,1 mg/dL. Pasien mendapat terapi tablet garam kalsium dan kalsitriol. Dalam beberapa bulan terakhir pasien juga mengeluhkan episode ‘kram otot’ berulang yang disertai kesemutan di kedua tungkai bawah. Pasien adalah penderita penyakit Grave sejak 2 1/2 tahun yang lalu, dengan terapi awal tablet thiamazole, propranolol dan diazepam. Atas indikasi kosmetik, pasien menjalani operasi tiroidektomi total (5 bulan sebelum MRS), dengan suplementasi tablet tiroksin. Tes fungsi tiroid terakhir menunjukkan hipertiroid ringan. Pasien menyangkal riwayat diabetes, hipertensi. Riwayat keluarga dengan kelainan serupa disangkal. Status pasien adalah menikah, namun belum dikaruniai anak, bekerja sebagai pengrajin perak, tamat SMA, tidak pernah merokok atau minum minuman keras.

Pada pemeriksaan fisik awal pasien tampak sakit sedang, status gizi cukup (berat badan 52 kg, tinggi badan 162 cm, IMT 20 kg/m<sup>2</sup>), kesadaran E<sub>4</sub>-V<sub>5</sub>-M<sub>6</sub>, tekanan darah 110/80 mmHg, nadi 90 kali per menit, frekuensi pernafasan 20 kali per menit dan temperatur aksila 36,7°C. Tidak ditemukan anemia maupun ikterus, pupil isokor pada kedua mata. THT kesan tenang, mukosa bibir tidak sianosis. Pada pemeriksaan leher, tekanan vena jugularis tidak meningkat, kaku kuduk tidak ditemukan, kelenjar tiroid tak teraba dengan bekas luka operasi. Pemeriksaan jantung, didapatkan batas jantung dalam batas normal dengan suara 1 dan suara 2 tunggal, regular, tidak ada murmur, ekstra sistol maupun *gallop*. Pemeriksaan paru tidak ditemukan kelainan, pergerakan dinding dada simetris, sonor pada perkusi, vokal fremitus dalam batas normal, suara nafas vesikular, tidak didapatkan ronkhi ataupun *wheezing*. Pemeriksaan abdomen, bising usus dalam batas normal, tidak ada bruit. Tidak ada nyeri tekan atau teraba massa, hepar dan lien. Ekstremitas hangat, kering dan tidak terdapat edema, ruam kulit pada semua ekstremitas serta tremor. Tanda *chovstek* dan *trosseau* positif. Pemeriksaan neurologi yang meliputi tingkat kesadaran, fungsi luhur,

perangsangan meningeal, saraf kranialis, motorik, sensorik, reflek fisiologis dalam batas normal serta tidak didapatkan reflek patologis.

Pemeriksaan penunjang awal mendapatkan hemoglobin 12,9 g/dL, hematokrit 38,4 %, leukosit  $8,3 \times 10^3$ /uL, netrofil 86%, limfosit 8%, monosit 4%, trombosit  $340 \times 10^3$ /uL. Gula darah acak 98 mg/dL, BUN 8 mg/dL, kreatinin serum 0,8 mg/dL, SGOT 22,8 IU/L, SGPT 11,3 IU/L, asam urat 5,3 mg%, albumin serum 4,22 gr/dL, globulin 4,44 gr/dL, total protein 8,6 gr/dL,  $\text{Na}^+$  137 mmol/L,  $\text{K}^+$  3,7 mmol/L, kalsium total 5,8 mg/dL (hipokalsemia). Sedangkan nilai  $\text{FT}_4 = 20,83$  (N: 9-20 pmol/L), TSHs = 0,19 (0,25-5 UIU/mL). Urin lengkap dalam batas normal. Elektrokardiografi menggambarkan *counter clockwise*, pemanjangan interval QT-koreksi dan *non-specific T-wave inversions*. Pasien dirujuk ke bagian Neurologi dengan status rawat bersama. Oleh bagian Neurologi dilakukan beberapa pemeriksaan tambahan sebagai berikut: Foto rontgen kepala, EEG, Pungsi Lumbal, dimana semuanya dalam batas normal, tetapi CT-scan kepala menunjukkan kalsifikasi pada korteks serebri bagian temporal kiri.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, hasil pemeriksaan penunjang awal, serta rujukan ke bagian Neurologi, disusunlah diagnosis kerja sebagai berikut: kejang menyeluruh (*hypocalcemic seizure*) dan pemanjangan interval QT, *et causa* hipokalsemia berat sebagai akibat hipoparatiroidisme didapat pasca tiroidektomi total yang disertai hipertiroidisme didapat dan observasi kalsifikasi korteks serebri. Pasien diputuskan untuk rawat bersama dengan divisi Endokrinologi. Di bangsal diberikan terapi  $\text{O}_2$  2 l/m, cairan infus NaCl 0,9% 20 tetes per menit, diet bubur, kalsium glukonas 3 x 1 gr intravena, garam kalsium glukonat-laktat-karbonat 2 x 3,24 gram, kalsitriol 1 x 0,5 mg, tiroksin 1 x 50 mcg tablet, serta fenitoin 3 x 100 mg tablet dan diazepam 10 mg intavena (bila kejang) dari bagian Neurologi. Dalam perjalanan perawatannya, tidak didapatkan kejang ulang, keluhan kedutan di kedua pipi,

kram otot berangsur-angsur berkurang. Kalsium serum meningkat secara bertahap, sebagai berikut: 6,5 mg/dL, 6,8 mg/dL, 7,7 mg/dL. Sementara itu konsentrasi PTH intak < 0,3 pg/mL (nilai normal: 10-69 pg/mL), serum magnesium 1,6 mg/dL (nilai normal: 1,5-2,55 mg/dL) dan fosfor anorganik 4,5 mg/dL (nilai normal: 2,7-4,5 mg/dL). Pasien dipulangkan setelah keluhan tersebut hilang, dengan obat jalan: garam kalsium glukonat-laktat-karbonat 3 x 3,24 gram, kalsitriol 1 x 0,5 mg, tiroksin 1 x 50 mcg, fenitoin 3 x 100 mg. Dalam kontrol rawat jalan di poliklinik, konsentrasi kalsium serum total berturut-turut: 7,3 – 7,1 – 8,2 mg/dL dengan penambahan tablet kalsium karbonat 3 x 500 mg. Pemeriksaan EMG menyimpulkan gambaran sesuai dengan hipokalsemia.

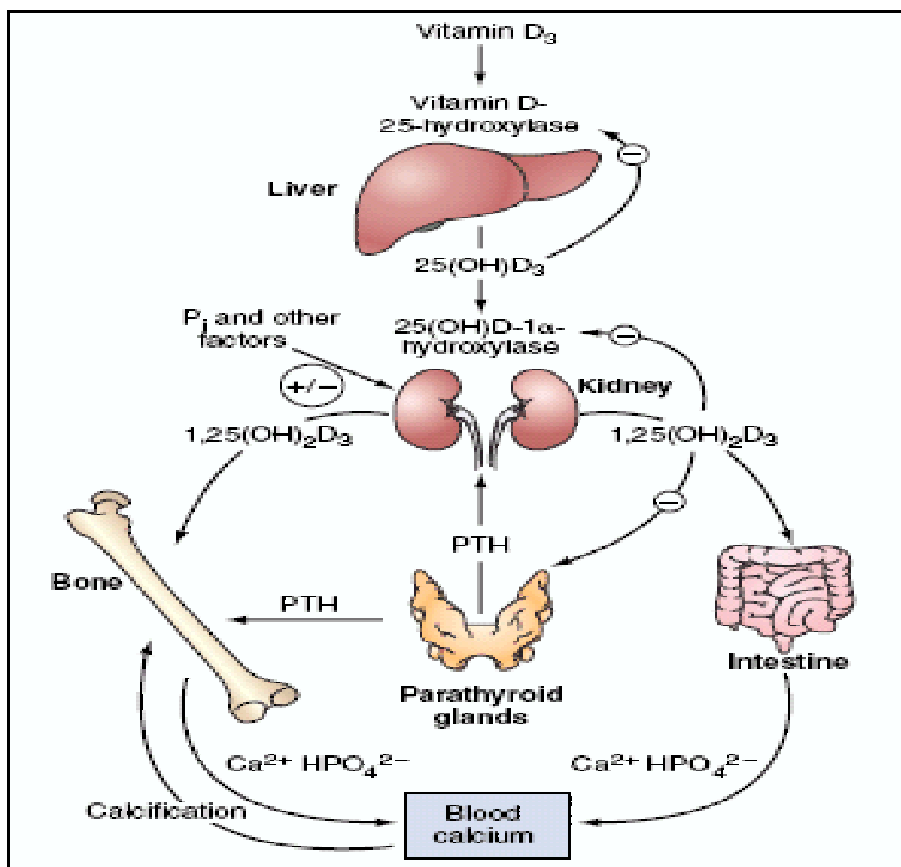
## PEMBAHASAN

Dasar fisiologi metabolisme kalsium harus dipahami sebelum menentukan diagnosis dan penatalaksanaan hipokalsemia. Secara umum, keseimbangan kalsium dipertahankan oleh interaksi antara hormon paratiroid (PTH), vitamin D dan kalsitonin melalui mekanisme *complex feedback loops* yang bekerja di tulang, ginjal dan usus. Komposisi kalsium di dalam tubuh adalah sebagai berikut: kira-kira 99% ditemukan di jaringan tulang, dan 1% di cairan ekstraseluler. Dari bagian 1% ini, 50% terdapat dalam bentuk bebas/*free/aktif/ionized* (1-1,15 mmol/L), 40% terikat oleh protein (pada umumnya albumin) dan 10% sisanya terdapat dalam bentuk kompleks dengan anion tertentu, sebagai contoh: sitrat.<sup>4</sup>

Kelenjar paratiroid, yang terletak di bagian posterior kelenjar tiroid, bertanggung jawab mempertahankan konsentrasi kalsium serum dalam kisaran normalnya. Kelenjar ini menghasilkan hormon paratiroid (PTH) yang selanjutnya bekerja di tulang, ginjal dan usus. PTH adalah pengendali utama keseimbangan kalsium. Bila konsentrasi kalsium serum

turun di bawah nilai 8,8 mg/dL (kalsium serum total) atau 2,2 mg/dL (ion kalsium), maka sekresi PTH akan meningkatkan reabsorpsi dan mengurangi kapasitas bersihan kalsium serta sebaliknya meningkatkan ekskresi fosfat di tubulus ginjal. Di jaringan tulang, PTH merangsang aktivitas osteoklastik, sehingga memobilisasi kalsium dan fosfat dari tulang ke dalam peredaran darah, yang akan meningkatkan konsentrasi kalsium serum. Sementara itu, PTH meningkatkan kapasitas absorpsi kalsium dan fosfat di usus halus melalui stimulasi produksi vitamin D<sub>3</sub> (*1,25-dihidroksi cholecalciferol*, kalsitriol) dari *25-hidroksi-D* di ginjal. Kalsitriol yang terbentuk juga menurunkan reabsorpsi kalsium di ginjal itu sendiri. Secara umum, terdapat

hubungan linear dan inversi antara kadar kalsium serum dan PTH sebagai berikut: bila konsentrasi kalsium serum turun, maka sekresi PTH akan meningkat dengan tujuan normalisasi kadar kalsium serum, sebaliknya bila konsentrasi kalsium serum meningkat di atas ambang normal, maka melalui suatu mekanisme umpan balik negatif yang bekerja akibat konsentrasi kalsium serum dan vitamin D<sub>3</sub>, maka sintesis serta sekresi PTH akan terhenti, kalsitonin disekresikan dari kelenjar tiroid untuk mengembalikan keseimbangan kalsium. Kalsium dikeluarkan dari plasma melalui saluran cerna (100-200 mg/hari), urin (50-300 mg/hari) serta sisanya disimpan kembali ke dalam tulang (100 mg/hari).<sup>5-7</sup>



Gambar 1. Skema keseimbangan kalsium, yang melibatkan kelenjar paratiroid, ginjal, tulang dan usus halus<sup>6</sup>  
*25(OH)D<sub>3</sub>, kalsidiol; 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, kalsitriol; blood calcium, kalsium serum; Ca<sup>2+</sup>, ion kalsium; PTH, hormon paratiroid*

Berdasarkan status hormon PTH, hipokalsemia dapat dibagi menjadi 3 kelompok, dimana masing kelompok terdiri dari beberapa jenis etiologi penyebab hipokalsemia. Dasar pemikiran klasifikasi ini adalah, hormon PTH bertanggung jawab secara dominan, terus menerus dalam mempertahankan keseimbangan kalsium serum ini, sehingga sedikit saja gangguan pada PTH, baik gangguan sekresi atau fungsionalnya akan mengakibatkan kondisi hipokalsemia. Klasifikasi tersebut adalah sebagai berikut:<sup>6,7</sup>

Status PTH	Etiologi
PTH rendah/tidak ada	Hipoparatiroidism herediter atau didapat, Hipomagnesemia
PTH tidak efektif	Gagal Ginjal Kronik Defisiensi Vitamin D - Kekurangan diet dan cahaya matahari - Gangguan metabolisme: antikonvulsi, Vitamin D-dependent Ricket tipe I Vitamin D-aktif tidak efektif - malabsorbtion - Vitamin D-dependent-Ricket tipe II Pseudohipoparatiroidism
PTH overwhelmed	Hiperfosfatemia akut dan berat - Tumor lisis - Cedera Ginjal Akut - Rhabdomyolisis Osteitis fibrosa paska paratiroidektomi

Di luar klasifikasi tersebut di atas, terdapat kondisi hipokalsemia semu (*pseudo-hypocalcemia*) pada hipoalbuminemia karena penyakit kronis, malnutrisi, psoriasis, ekspansi volume intravaskuler berlebihan. Keadaan khusus lain, sebagai contoh hipokalsemia pada pankreatitis akut sebagai akibat deposisi garam kalsium-asam lemak bebas di peritoneum. Hipokalsemia pada kondisi *critically-ill* pada umumnya disebabkan oleh hipoalbuminemia, gagal ginjal, hipomagnesemia, obat-obatan serta transfusi. Hipokalsemia pada kondisi ini mempunyai korelasi positif terhadap mortalitas.<sup>8,9</sup>

Hipokalsemia dapat terjadi paska tindakan pembedahan, diantaranya adalah paska tindakan paratiroidektomi, tiroidektomi, *hungry bone syndrome*. Hipokalsemia paska paratiroidektomi dapat bersifat permanen, dengan faktor risiko terjadinya hipokalsemia sebagai berikut: tingginya *osteocalcin* dan fosfat serum prabedah, penyakit jantung, tindakan uni atau bilateral, serta luas tindakan itu sendiri, contohnya pada penambahan diseksi kelenjar. Dalam sebuah studi di Prancis, frekuensi hipoparatiroidism temporer dan permanen setelah tiroidektomi adalah 20% dan 4%. Dalam sebuah studi lain, frekuensi hipoparatiroidism temporer asimtomatik adalah 25% dan 29% paska tiroidektomi subtotal dan total, sedangkan hipoparatiroidism temporer simtomatik terjadi pada 1,8% dan 2,9% paska subtotal dan tiroidektomi total. Frekuensi tersebut meningkat menjadi 14% setelah tindakan ulangan.<sup>9</sup> Pradeep *et al.*<sup>3</sup> juga dalam sebuah studi kohort retrospektif di sebuah rumah sakit rujukan tersier di India mendapatkan bahwa tiroidektomi menghasilkan hipokalsemia sementara dan permanen sebesar 24% dan 3% sebagai risiko yang dapat diterima. Hipoparatiroidism dikatakan permanen setelah 6 bulan paska operasi.<sup>10</sup> Beberapa faktor risiko penyebab hipokalsemia adalah: kondisi tirotoksikosis prabedah, jenis tindakan (tiroidektomi total), tiroidektomi ulangan, serta ketrampilan operator, dimana faktor operator menduduki posisi paling dominan dalam sebuah studi kohort retrospektif di Italia.<sup>12</sup> Hipotesis hipokalsemia

paska tiroidektomi adalah gangguan vaskularisasi dan ekstirpasi kelenjar Paratiroid itu sendiri, tetapi tidak boleh melupakan peran faktor-faktor lain seperti *surgical stress*, sekresi kalsitonin selama manipulasi, *hungry bone syndrome*, serta hipomagnesemia.<sup>10-12</sup>

Di dalam kepustakaan, gejala hipokalsemia berat adalah kontraksi otot saluran napas dan laring berkepanjangan yang menyebabkan gagal napas, gagal jantung, hipotensi refrakter, aritmia biasanya terjadi pada kondisi penurunan serum kalsium akut dan berulang, kalsium ion serum <1,1. Kejang (*hypocalcemic seizure*) dikategorikan sebagai hipokalsemia berat. Gejala klinis hipokalsemia yang lebih ringan yakni kram dan kedutan otot, perasaan kesemutan di sekitar mulut, tangan dan kaki bagian distal, pemanjangan nilai QT-koreksi pada EKG.<sup>9-11</sup> Semua gejala tersebut membaik dengan restorasi konsentrasi kalsium serum.<sup>11</sup> Manifestasi kronis hipokalsemia diantaranya adalah katarak lentis subkapsular, kulit kering, dermatitis eksfoliatif, impetigo herpetiformis, psoriasis, alopesia (khususnya pada kasus paska tindakan bedah), rambut kasar, kuku mudah patah, pruritus kronis, osifikasi ligamen paravertebra serta *poor dentition* yang berisiko karies dan hipoplasia enamel gigi. Perbaikan konsentrasi kalsium memperbaiki kelainan kulit yang terjadi.<sup>11,12</sup> Secara khusus, hipokalsemia dapat menyebabkan kalsifikasi basal ganglia, cerebellum atau cerebrum yang bersifat ireversibel, *grand mal*, *petit mal*, kejang lokal atau bahkan peningkatan tekanan intra-kraniak. Bila seseorang telah mempunyai riwayat epilepsi sebelumnya, maka hipokalsemia akan menurunkan ambang rangsang kejang.<sup>12</sup> Kelainan lain yang dapat terjadi adalah gangguan gerak seperti parkinsonism, hemibalismus dan koreoatetosis, serta iritabilitas, *confusion*, halusinasi, dementia.<sup>10,11</sup> Pada beberapa kasus kronis, hipokalsemia dapat timbul gejala psikosis, psikoneurosis dan penurunan tingkat intelegensia (subnormal) sedangkan pada usia lanjut dapat bermanifestasi sebagai disorientasi atau *confusion*. Penurunan intelegensia tersebut dapat

diperbaiki dengan restorasi konsentrasi kalsium.<sup>12</sup> Pada laporan kasus ini, pasien datang dengan gejala klinis suatu hipokalsemia berat, yakni kejang menyeluruh dan penurunan kesadaran. Selain gejala hipokalsemia berat, pasien juga mengeluhkan gejala hipokalsemia lain yang lebih ringan, seperti kram otot dan kesemutan berulang, sedangkan gejala-gejala kronis tidak didapatkan.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan tanda-tanda kelainan neuromuskular, termasuk di dalamnya tanda khas *chovstek* dan *trousseau*, tanda-tanda kardiovaskular, respirasi sesuai gejala klinis tersebut di atas.<sup>11,12</sup> Pada pasien, kedua tanda khas tersebut positif, sedangkan tanda-tanda distress sistem kardiovaskuler/respirasi tidak didapatkan. Tingkat kesadaran kompos mentis, koheren pada saat pemeriksaan. Tanda-tanda kelainan hipokalsemia kronis, termasuk diantaranya kelainan gerak seperti korea-atetosis, hemibalismus tidak didapatkan.

Pemeriksaan penunjang dilakukan untuk membuktikan adanya hipokalsemia adalah kalsium ion. Hipokalsemia dikatakan sebagai hipokalsemia yang sebenarnya (*True Hypocalcemia*) bila didapatkan nilai kalsium ion di bawah nilai normal (1,1-1,3 mmol/L) atau nilai kalsium total setelah terkoreksi oleh kadar albumin serum di bawah nilai normal (8,5-10,5 mg/dL). Pedoman koreksi nilai kalsium total adalah sebagai berikut: pengurangan 0,8 mg/dL dari nilai aktual kalsium total untuk setiap 1 gram/dL penurunan albumin serum di bawah 4 gram/dL. Hal tersebut disebabkan karena 40% kalsium ekstraseluler terikat pada albumin serum, sehingga pada beberapa kondisi hipoalbuminemia akan menyebabkan hipokalsemia total semu.<sup>10-12</sup> Pemeriksaan penunjang lain diperlukan untuk mencari penyebab hipokalsemia, diantaranya adalah fosfor, magnesium, albumin serum, PTH intak, metabolit vitamin D [25(OH) D<sub>3</sub> dan 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>] sampai pemeriksaan radiologis. Pada pasien, pemeriksaan kalsium total pada saat opname menggambarkan suatu hipokalsemia (5,8 mg/dL). Sebelumnya, yaitu satu bulan sebelum opname

pasien juga mengalami episode hipokalsemia (6,1 mg/dL) dan mendapatkan suplementasi kalsium dan kalsitriol. Di sini kami tidak melakukan koreksi nilai kalsium total serum terhadap albumin serum, karena nilai albumin normal (4,22 gr/dL), sehingga pengaruh kadar albumin serum terhadap konsentrasi kalsium total dapat disingkirkan. Pemeriksaan kalsium ion untuk sementara belum dapat dilakukan.

Hasil rekaman EKG berupa pemanjangan interval QT-koreksi menunjukkan pengaruh hipokalsemia pada sistim konduksi jantung, tanpa disertai aritmia. Demikian pula hasil EMG menggambarkan gambaran khas hipokalsemia. EEG paska serangan menunjukkan hasil normal, sehingga memperkecil kemungkinan adanya epilepsi parsial kompleks karena proses idiopatik atau fokus kalsifikasi korteks serebri daerah temporal kiri. Penderita menyangkal riwayat serangan kejang berulang sebelum operasi. Pada bentuk kejang menyeluruh (kemungkinan suatu kejang tonik-klonik) pada umumnya menunjukkan abnormalitas EEG selama dan sesudah serangan. Sementara itu pemeriksaan magnesium dan fosfat anorganik dalam batas normal dan temuan kadar PTH intak < 0,3 pg/dL membantu memastikan etiologi hipokalsemia pada pasien sebagai hipoparatiroidism didapat, kemungkinan besar paska tindakan tiroidektomi total.

Secara keseluruhan, berdasarkan data-data anamnesis, pemeriksaan fisik dan hasil-hasil pemeriksaan penunjang, diagnosis akhir pasien adalah sebagai berikut: kejang menyeluruh (*hypocalcemic seizure*) dan pemanjangan interval QT, *et causa* hipokalsemia berat sebagai akibat hipoparatiroidisme didapat paska tiroidektomi total, yang disertai hipertiroidisme didapat dan observasi kalsifikasi korteks serebri. Penyebab-penyebab kejang lain telah disingkirkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan beberapa pemeriksaan penunjang. Manifestasi akut berupa hipokalsemia berat (kejang menyeluruh, penurunan kesadaran) pada pasien ini disebabkan oleh

kegagalan kelenjar paratiroid dalam menghasilkan hormon paratiroid (hipoparatiroidisme). Hipoparatiroidisme tersebut kemungkinan besar diakibatkan oleh tindakan tiroidektomi total. Faktor penyebab hipokalsemia yang lain, khususnya dengan konsentrasi PTH intak yang rendah, seperti hipomagnesemia dan hipoparatiroidism heredit (sindroma *DiGeorge/velocardiofacial*, *calcium sensor mutation*, *poyglandular autoimmune deficiency*, *pseudo-hypoparathyroidism*, *neonatal hypocalcemia*) disingkirkan berdasarkan data-data anamnesis, khususnya riwayat saat bayi dan masa kanak-kanak serta tidak didaptkannya tanda-tanda kelainan pertumbuhan. Hipoparatiroidism heredit pada umumnya mulai nampak pada usia dekade awal, dapat berdiri sendiri (hipoparatiroidism idiopatik) atau disertai kelainan organ lain, seperti timus, kelenjar ovarium, tiroid, adrenal.<sup>8,10,12</sup> Hipertiroidism pada pasien tampaknya disebabkan oleh pemberian hormon tiroksin eksogen, di mana tidak kami bahas secara khusus.

### **Penatalaksanaan hipokalsemia**

Penatalaksanaan hipokalsemia dibedakan menjadi 2 bagian, yaitu penatalaksanaan pada kondisi akut dan kronis. Pada kondisi akut, dimana pasien datang dengan kejang, penurunan kesadaran, spasme otot, kegawatan sistim pernapasan dan kardiovaskular, walaupun hipokalsemia yang terjadi bersifat ringan (7-8 mg/dL) maka penatalaksanaan hipokalsemia harus dilakukan secara agresif dengan kalsium glukonas intravena.<sup>10</sup> Kalsium glukonas intravena diberikan sebagai berikut, 1 sampai 2 ampul (90-180 *elemental calcium*) dilarutkan dalam 50-100 mL larutan dextrose-5%, yang kemudian diberikan dalam 10 menit. Larutan kalsium tidak boleh mengandung bikarbonat atau fosfat, karena dapat membentuk garam kalsium yang tidak mudah larut. Sediaan ini dapat diulang sampai gejala klinis membaik. Pada keadaan hipokalsemia persisten, pemberian kalsium glukonas dalam waktu yang lebih lama dimungkinkan. Target koreksi kalsium di sini

adalah untuk meningkatkan konsentrasi kalsium serum 2-3 mg/dL dengan pemberian 15 mg/kg *elemental calcium* dalam waktu 4-6 jam. Kalsium serum selanjutnya harus dipertahankan dalam batas normalnya, dengan infus 0,5-1,5 mg/kg berat badan/jam selama 24-48 jam dan diikuti oleh suplementasi kalsium per oral, dimulai dari 1-2 gram *elemental calcium* dan bila memungkinkan, bersama 1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.<sup>11,12</sup> Preparat oral sebagai terapi awal diindikasikan pada hipokalsemia ringan (7,5-8 mg/dL dengan gejala ringan).<sup>10,12</sup>

Dalam pemberian kalsium intravena, beberapa efek samping dapat terjadi sebagai berikut, pemberian terlalu cepat dapat menyebabkan aritmia, terutama pada pasien dengan terapi digitalis sebelumnya, sebagai akibat peningkatan sensitivitas terhadap kalsium. Iritasi lokal pada vena dapat pula terjadi akibat pemberian *elemental calcium* dengan konsentrasi lebih dari 200 mg/100 mL, tetapi risiko nekrosis jaringan lebih rendah pada kalsium glukonat.<sup>11,12</sup> Deposisi kristal kalsium fosfat dapat timbul karena ekstrapolasi lokal ke jaringan lunak di sekitar tempat pemberian dan rasio kalsium-fosfat melampaui solubilitas produknya. Deposisi tersebut terutama terjadi pada paru dan ginjal. Sebagai bagian penatalaksanaan hipokalsemia akut, penentuan konsentrasi magnesium serum adalah penting, karena koreksi hipomagnesemia akan memperbaiki resistensi PTH sebelum kalsium serum kembali normal.<sup>6,12</sup>

Pada kondisi hipokalsemia kronik, dimana pasien hanya mengeluhkan gejala ringan atau bahkan tanpa gejala klinis, dapat diberikan preparat kalsium dan vitamin D per oral. Beberapa jenis preparat kalsium terdapat di pasaran, dimana kalsium karbonat paling banyak digunakan. Preparat kalsium karbonat mengandung 40% *elemental calcium* dengan harga relatif murah, sedangkan kalsium sitrat mengandung 21%, kalsium laktat 13%, kalsium glukonat 9% *elemental calcium*. Selain preparat tablet juga terdapat preparat cair, seperti kalsium glubionat yang mengandung 230 mg *elemental calcium* dalam 10 mL serta kalsium karbonat cair. Do-

sis preparat kalsium dimulai dari 1-3 gram *elemental calcium* yang terbagi dalam 3-4 dosis bersama makan. Target koreksi hipokalsemia di sini adalah:

1. Terkontrolnya gejala klinis.
2. Mempertahankan konsentrasi kalsium serum pada sekitar batas bawah kisaran normalnya (kira-kira 8 – 8,5 mg/dL).
3. Jumlah kalsium urin dalam 24 jam dibawah 300 mg/24 jam.
4. Produk kalsium-fosfat dibawah 55.

Konsentrasi kalsium serum, fosfat, kreatinin sebaiknya dimonitor setiap 3-6 bulan, ekskresi kalsium urin selam 24 jam dipantau setiap tahunnya, demikian pula pemeriksaan mata untuk mendeteksi terjadinya katarak. Efek samping yang mungkin terjadi adalah hiperkalsiuria yang disertai nefrokalsinosis dan atau nefrolitiasis akibat berkurangnya efek PTH di tubulus ginjal. Pemantauan ini dilakukan setelah stabilitas kalsium serum. Konsentrasi kalsium serum sendiri adalah modulator lemah terhadap hiperkalsiuria dan nefrokalsinosis. Dalam sebuah studi potong lintang terhadap penderita hipoparatiroidism paska operasi, 2/25 pasien mengalami nefrolitiasis dan katarak dibanding kontrol.<sup>10-12</sup>

### Penatalaksanaan hipoparatiroidism

Secara khusus pada hipoparatiroidism dibutuhkan pemberian vitamin D atau analog vitamin D. Kalsitriol, sebuah vitamin D dalam bentuk aktif dan kerja cepat sehingga digunakan sebagai terapi inisial. Pada umumnya dibutuhkan 0,25 mg dua kali sehari sampai 0,5 mg empat kali sehari secara titrasi. Pilihan lain yang lebih praktis adalah *Ergocalciferol*, sebuah preparat kerja panjang, 50.000-100.000 IU/hari. Kalsitriol harus diberikan sejak 3 minggu pertama untuk kemudian ditapering off dan overlapping dengan *ergocalciferol* (vitamin D2). Diuretik thiazide dapat digunakan untuk meningkatkan absorpsi kalsium ginjal pada kasus hipoparatiroidism dengan hiperkalsiuria, berguna untuk



mengurangi ekskresi kalsium urin menjadi kurang dari 4 mg/kg berat badan/hari. Beberapa obat yang harus dihindari diantaranya furosemide dan *loop diuretics* yang lain serta glukokortikoid karena menyebabkan hipokalsemia.<sup>8,10,11</sup>

Pada kondisi hipoparatiroidism, terapi ideal adalah mengganti hormon tersebut. *Auto* dan *xeno*-transplantasi jaringan kelenjar paratiroid telah dikerjakan pada saat paratiroidektomi untuk mempertahankan fungsinya. Kedua metode tersebut memberikan tingkat kesuksesan yang bervariasi. Marwah *et al.*<sup>2</sup> dalam sebuah studi kohort prospektif menyimpulkan bahwa *auto*-transplantasi minimal 1 kelenjar paratiroid secara rutin secara bermakna mengurangi insiden hipoparatiroidism dibanding kontrol (preservasi *in situ*). Preparat hormon PTH (*1-34 PTH, teriparatide*) juga telah dicoba sebagai terapi pengganti. Dalam beberapa penelitian termasuk uji klinis terbatas selama 3 tahun, dosis PTH sekali sampai dua kali sehari subkutan mampu menormalkan konsentrasi kalsium serum setara kalsitriol, tetapi mempunyai kelebihan ekskresi kalsium urin normal. Preparat PTH ini masih belum disahkan oleh FDA.<sup>2,5,8,11</sup>

Dalam sebuah meta-analisis oleh Grodski *et al.*<sup>13</sup> disimpulkan bahwa pengukuran PTH dalam waktu 10 menit sampai beberapa jam post operatif atau kenaikan 75% dari nilai awal pada intra-operatif (dalam sebuah studi prospektif oleh Higgins, *et al.*<sup>15</sup>) dapat digunakan untuk memprediksi kemungkinan terjadinya hipokalsemia paska tiroidektomi, dan pemberian preparat kalsium per oral secara rutin berdasarkan hasil pengukuran PTH di atas mampu mengurangi insiden dan tingkat keparahan hipokalsemia paska tiroidektomi. Kedua protokol tersebut memperbaiki *outcome* paska tiroidektomi.<sup>13,14</sup> Secara khusus dalam sebuah studi prospektif, kadar PTH < 15 pg/mL (1,6 pmol/L) pada 8 jam paska tiroidektomi memiliki risiko tinggi terjadinya hipokalsemia sedangkan lobektomi kelenjar tiroid dan eksisi adenoma kelenjar paratiroid memiliki risiko rendah terjadinya hipokalsemia.<sup>15,16</sup>

## RINGKASAN

Telah dilaporkan seorang wanita berusia 24 tahun, suku Bali dengan kejang menyeluruh (*hypocalcemic seizure*) dan pemanjangan interval QT, *et causa* hipokalsemia berat sebagai akibat hipoparatiroidisme didapat paska tiroidektomi total yang disertai hipertiroidisme didapat dan observasi kalsifikasi korteks serebri. Kesimpulan ini didukung oleh adanya serangan kejang menyeluruh yang mendadak dan berulang disertai penurunan kesadaran sesaat, dibuktikan dengan adanya hipokalsemia berulang, hipoparatiroidism, riwayat paska tiroidektomi total.

Klasifikasi hipokalsemia dilakukan berdasarkan status hormon PTH. Hipoparatiroidism paska tiroidektomi dapat berlangsung sementara atau permanen (> 6 bulan), faktor risiko yang mendasarinya, seperti: kondisi tirotoksikosis prabedah, jenis tindakan (tiroidektomi total), tiroidektomi ulangan, serta ketrampilan operator, dimana faktor operator menduduki posisi paling dominan. Kejang menyeluruh dengan penurunan kesadaran adalah manifestasi hipokalsemia akut dan berat yang jarang terjadi.

Diagnosis pasti hipokalsemia-hipoparatiroidism paska tiroidektomi adalah pengukuran kalsium ion serum atau kalsium total dengan koreksi albumin serum dan PTH intak yang rendah, serta magnesium serum dalam kisaran normal. Penatalaksanaan hipokalsemia dibagi menjadi penanganan akut dengan pemberian preparat kalsium intravena dan kronis dengan preparat kalsium dan vitamin D oral. Penatalaksanaan hipoparatiroidism paska tiroidektomi meliputi pemberian vitamin D, *auto* dan *xeno*-transplantasi kelenjar paratiroid sampai preparat PTH subkutan (*teriparatide*). Pemantauan kadar PTH intra-operatif atau segera setelah tiroidektomi yang disertai pemberian preparat kalsium dini dapat memprediksi dan mengurangi insiden dan tingkat keparahan hipokalsemia paska tiroidektomi.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Brody T. Hypocalcemia. Gale encyclopedia of medicine 2002.
2. Marwah S, et al. Routine parathyroid auto-transplantation during subtotal thyroidectomy for benign thyroid disease. *Journal of Surgery* 2007;11:323-9.
3. Pradeep, et al. Safety and efficacy of surgical management of hyperthyroidism. *World Journal of Surgery* 2007;306:12.
4. Beach C. Hypocalcemia. Available at: [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com). Accessed Aug 16<sup>th</sup> 2008.
5. Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Eng J Med* 2008;359:276-82.
6. Potts J. Disease of the parathyroid gland and hypocalcemic disorders. *Harrison's Principles Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. In: Kasper DL, Fauci AS, Ongo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. New York: McGraw-Hill; 2005.p.2249-68.
7. Fitzpatrick L. Hypocalcemia: diagnosis and treatment. Available at: [www.endotext.com](http://www.endotext.com). Accessed Aug 16<sup>th</sup> 2008.
8. Cole, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Available in: [www.endotext.com](http://www.endotext.com). Accessed Sept 11<sup>th</sup> 2008.
9. Sureja M. Hypocalcemia. Available at: [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com). Accessed Sept 11<sup>th</sup> 2008.
10. Skugor, et al. Hypocalcemia. Available at: [www.cleveland clinic](http://www.clevelandclinic.com). Accessed Sept 11<sup>th</sup> 2008.
11. Hardy R. Disorders of calcium metabolism. Available at: [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com). Accessed Sept 11<sup>th</sup> 2008.
12. Sciume C, et al. Complications in thyroid surgery: symptomatic post-operative hypoparathyroidism incidence, surgical technique, and treatment. *Annals of Italian Chir* 2006;77(2):115-22.
13. Grodski, et al. Evidence for the role of perioperative PTH Measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. *World Journal of Surgery* 2008;32(7):1367-73.
14. Chia, et al. Prospective study of perioperative factors predicting hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery. *Arch Otolaryngology, Head and Neck Surgery* 2006;43:41-5.
15. Higgins, et al. The role of intra-operative rapid parathyroid hormone monitoring for predicting thyroidectomy related hypocalcemia. *Arch Otolaryngology, Head and Neck Surgery* 2004;43:63-7.
16. Richards, et al. Intra-operative parathyroid hormone assay, an accurate predictor of symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy: *Arch Surgery* 2003;56:632-6.