

Artikel asli

**HUBUNGAN ANTARA PRODUK KALSIMUM X FOSFAT SERUM DENGAN PENYAKIT ARTERI PERIFER PADA PASIEN HEMODIALISIS REGULER DI RSUP SANGLAH DENPASAR**

Dewi Catur Wulandari, I G Raka Widiana, Jodi SL, I W Sudhana, Ketut Suwitra  
Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RSUP Sanglah, Denpasar

ABSTRACT

**RELATIONSHIP BETWEEN CALCIUM PHOSPHATE PRODUCT AND PERIPHERAL ARTERIAL OCCLUSIVE DISEASE AMONG PATIENTS WITH REGULAR HEMODIALYSIS**

Peripheral Arterial Occlusive Disease (PAOD) is common among patients undergoing hemodialysis (HD). In the general population, DM, male, cigarette smoking, advanced age, hypertension and dyslipidemia are the most important risk factors for PAOD. Recently, some studies in patients with regular HD found evidences that PAOD associated with increase of calcium and phosphate serum level and increase of Ca.P product due to secondary hyperparatiroidism. A cross-sectional study was done on 46 regular HD patients to evaluate prevalence of PAOD among patients who are undergoing regular HD and their association between Ca.P product. Morning fasting plasma were taken for lipid profile, blood sugar, blood urea nitrogen, serum creatinin, albumin level, Ca, inorganic P. Ankle-brachial index (ABI) of blood pressure as measured after dialysis session using Va-Sera VS-100. Fourty six (26 males, 20 females) regular HD patients, age  $50.95 \pm 9.90$  years, duration of HD  $27.7 \pm 22$  months were included in this study. Using  $ABI < 0.9$  as cut off value for the presence of PAOD, 15.2% had PAOD. Means of Ca serum level was  $9.04 \pm 0.76$  mg/dl, phosphate serum level was  $56.48 \pm 23.90$  mg/dl. Using 55 or more as cut off value for abnormal concentration of Ca.P product, 47.7% patients had abnormal Ca.P product. Three of 21 patients with  $Ca.P \geq 55$  had PAOD and 4 of 23 patients with  $Ca.P < 55$  had PAOD (OR 0.79 with 95% CI : 0.15 – 4.04 for patients with  $Ca.P < 55$ ). Using logistic regression to control Ca and P levels,  $Ca.P \geq 55$  tend to associate with increased risk of PAOD (OR 6.22 ; 95% CI : 0.23 – 167.71) More than fifteen percent of patients with regular HD had PAOD. More than fourty seven percent of patients had abnormal Ca.P. Patients with  $Ca.P \geq 55$  tend to associated with increased risk of PAOD (OR 6.22 ; 95% CI : 0.23 – 167.71)

Keywords: peripheral arterial occlusive disease, ankle brachial index, calcium phosphate product

**PENDAHULUAN**

Penyakit arteri perifer (PAP) atau penyakit oklusif arteri perifer (POAP) adalah suatu kondisi yang disebabkan oleh oklusi aterosklerotik pada ekstremitas bagian bawah dan merupakan manifestasi aterosklerosis sistemik.<sup>1-4</sup>PAP sering terjadi pada pasien penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) atau *End Stage Renal Disease (ESRD)* yang menjalani hemodialisis reguler. Angka prevalensinya berkisar antara 17 – 48 %. PAP secara

substansial meningkatkan risiko morbiditas seperti ulserasi iskemik kronis, gangren dan amputasi, maupun mortalitas.<sup>4-8</sup>

Gejala PAP yang paling sering adalah *intermittent claudication* yang manifestasinya berupa nyeri pada kaki, rasa tebal dan kesemutan, kelemahan pada otot-otot ekstremitas bawah. *Ankle Brachial Blood Pressure Index (ABI)* adalah rasio tekanan darah sistolik ekstremitas atas dan ekstremitas bawah, merupakan

suatu metode pemeriksaan PAP yang sederhana, non invasif dan mudah dikerjakan. Penurunan nilai ABI berhubungan dengan penyakit aterosklerotik dan dapat memprediksi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular.<sup>9-12</sup>

Insiden amputasi ekstremitas bawah non traumatik pada pasien PGTA dilaporkan hampir sepuluh kali lebih tinggi dibandingkan pasien non PGTA, walaupun faktor diabetes mellitus sudah dikontrol. PAP merupakan indikasi amputasi yang paling banyak. Bahkan pasien dengan PAP asimtomatik mempunyai risiko kematian yang lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Pasien PGTA dan PAP tampaknya mempunyai risiko peningkatan kematian yang sama dan PAP merupakan faktor risiko yang mempengaruhi *outcome* pasien PGTA. Sebagai contoh, pasien hemodialisis reguler dengan PAP mempunyai peningkatan risiko untuk hospitalisasi, kematian dalam 6 bulan setelah inisiasi hemodialisis dan kematian setelah infark miokard akut.<sup>5</sup>

Pada populasi umum, faktor risiko terpenting untuk terjadinya PAP antara lain jenis kelamin laki-laki, usia tua, diabetes mellitus, hipertensi, merokok, dislipidemia. Studi tentang faktor risiko PAP pada pasien PGTA belum banyak dilakukan. Beberapa laporan penelitian terbaru menunjukkan bahwa peningkatan kadar homosistein, lipoprotein, C-reactive protein yang mungkin berhubungan dengan PAP. Beberapa studi menunjukkan bukti-bukti awal bahwa faktor-faktor risiko kardiovaskuler non konvensional seperti hiperparatiroidisme sekunder, inflamasi kronik, hiperhomosisteinemia, dan kadar apolipoproteinemia mempunyai peranan penting dalam perkembangan dan progresivitas PAP pada pasien PGTA.<sup>13-18</sup>

Kalsifikasi vaskuler sangat sering dijumpai pada pasien hemodialisis reguler, hal ini sangat berperan dalam patogenesis PAP pada pasien PGTA. Dijumpai bukti-bukti yang meningkat bahwa PAP berkaitan dengan meningkatnya kadar fosfat dan kalsium serum serta meningkatnya nilai produk kalsium x fosfat serum (Ca

x P) dan hiperparatiroidisme sekunder.<sup>16-18</sup>

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui prevalensi PAP pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis reguler serta hubungannya dengan produk kalsium x fosfat (Ca x P) serum.

#### BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan studi potong lintang yang dilakukan di Unit Hemodialisis RSUP Sanglah Denpasar. Subyek penelitian adalah 46 orang pasien PGTA yang menjalani hemodialisis reguler. Pengambilan darah puasa dilakukan untuk pemeriksaan gula darah, profil lipid, BUN, kreatinin serum, albumin, kalsium, fosfat anorganik. ABI diukur setelah dialisis selesai dilakukan dengan menggunakan alat Va Sera VS-100. Pengumpulan dan pengolahan data dilakukan selama bulan Agustus dan September 2004 dengan menggunakan metode statistik *logistic regression*.

#### HASIL

Penelitian dilakukan terhadap 46 pasien PGTA yang menjalani hemodialisis reguler, dimana 26 orang adalah penderita laki-laki dan 20 orang penderita wanita. Rata-rata umur penderita adalah  $50,95 \pm 9,9$  tahun. Durasi hemodialisis yang telah dijalani rata-rata  $27,73 \pm 22,17$  bulan.

Tabel 1. Karakteristik pasien PGTA yang menjalani hemodialisis reguler

Karakteristik	Pasien ( n = 46 )
Laki-laki / wanita	26 / 20
Umur (tahun)	50,95 ± 9,9
Durasi hemodialisis (bulan)	27,73 ± 22,17
IMT ( kg / m <sup>2</sup> )	23,08 ± 5,44
Tekanan darah sistolik (mmHg)	132,05 ± 22,58
Tekanan darah diastolik (mmHg)	79,68 ± 9,25
Hemoglobin (mg/dl)	7,22 ± 1,21

Gula darah puasa (mg/dl)	111,76 ± 36,54
BUN (mg/dl)	84 ± 19,67
Kreatinin serum (mg/dl)	12,96 ± 3,46
Total protein (mg/dl)	6,83 ± 0,53
Albumin (mg/dl)	3,41 ± 0,40
Kolesterol (mg/dl)	170,04 ± 46,37
Trigliserida (mg/dl)	113,11 ± 57,44
LDL (mg/dl)	111,23 ± 32,54
HDL (mg/dl)	43,91 ± 54,07
Ca (mg/dl)	9,04 ± 0,76
Phosphate (mg/dl)	6,23 ± 2,54
Ca x P (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	56,48 ± 23,9

Pada pasien PGTA dengan hemodialisis reguler PAP ditemukan sebanyak 54,3 %. Manifestasi klinis PAP yang terbanyak adalah *intermittent claudication* (45,7%) seperti rasa nyeri, tebal dan kesemutan serta kelelahan pada kedua kaki. Sedangkan sisanya dengan manifestasi klinis ulkus dan gangren.

Tabel 2. Manifestasi klinis PAP pada pasien PGTA dengan hemodialisis reguler

Manifestasi klinis PAP	Jumlah	Persentase
Normal	21	45,7
<i>Intermittent claudication</i>	18	39,1
Ulkus	5	10,9
Gangren	2	4,3
Jumlah	46	100,0

Pemeriksaan ABI pada 46 pasien menunjukkan hasil yang abnormal sebanyak 15,22%, sisanya sebanyak 84,78% masih dalam batas normal (tabel 3).

Tabel 3. Hasil pemeriksaan ABI pada pasien PGTA dengan hemodialisis reguler

Ankle Brachial Index	Jumlah	Persentase
Normal	39	84,78
Abnormal	7	15,22
Jumlah	46	100,00

Hasil produk Ca x P yang normal (< 55 mg/dl) ditemukan pada 52,28% pasien. Sedangkan sisanya sebanyak 47,72% dengan kadar Ca x P yang tinggi (≥ 55 mg/dl). Data produk Ca x P ini dianalisa pada 44 pasien karena 2 orang pasien tidak ada datanya.

Tabel 4. Kadar produk Ca x P pada pasien PGTA dengan hemodialisis reguler

Ca x P	Jumlah	Persentase
< 55	21	47,72
≥ 55	23	52,28
Jumlah	44	100,00

Dengan menggunakan *logistic regression* untuk mengontrol kadar kalsium dan fosfat didapatkan bahwa kadar produk Ca x P ≥ 55 mempunyai kecenderungan berhubungan dengan peningkatan risiko PAP (OR 6,22 ; 95% CI : 0,23 – 167,71)

Tabel 5. Tabulasi silang Ca x P – ABI

Ca x P	A B I		
	Jumlah	Normal	Abnormal
< 55	19	4	23
≥ 55	18	3	21
Jumlah	37	7	44

## PEMBAHASAN

Penyakit arteri perifer (PAP) yang disebabkan oklusi aterosklerotik pada arteri ekstremitas bawah merupakan manifestasi yang penting dari aterosklerosis sistemik dimana derajat berat PAP berhubungan erat dengan risiko terjadinya infark miokard akut, stroke iskemik dan kematian akibat penyakit vaskular. Pasien dengan manifestasi klinis PAP yang berat mempunyai angka kematian sekitar 25% per tahun. Fowkes melaporkan prevalensi PAP sebesar 18%, sedangkan Newman mendapatkan angka yang lebih tinggi yaitu 27%. Data tentang PAP pada pasien PGTA dengan hemodialisis reguler masih terbatas. Literatur menyebutkan prevalensinya berkisar antara 17 – 48 %. Studi yang dilakukan oleh *United States Renal Data System* (USRDS) mendapatkan prevalensi PAP pada pasien PGTA adalah 14,9%. Penelitian kami mendapatkan prevalensi PAP sebesar 15,2%.<sup>1,5,12</sup>

Berdasarkan beratnya gejala klinis, Leriche dan Fontaine (klasifikasi Fontaine) membagi PAP menjadi 4 yaitu:<sup>19</sup>

- Tingkat I : asimtomatis atau gejala sangat ringan, misalnya sensasi dingin, parestesi
- Tingkat II : *intermittent claudication*
- Tingkat III : nyeri waktu istirahat, terutama malam hari
- Tingkat IV : lesi pada kulit sampai dengan gangren

O'Hare<sup>5</sup> mendapatkan *intermittent claudication* sebagai gejala dini PAP pada populasi umum yang berusia > 55 tahun sebesar 1- 4%. Penelitian kami mendapatkan manifestasi klinis terbanyak PAP pada pasien PGTA dengan hemodialisis reguler adalah *intermittent claudication* sebanyak 39,1%, ulkus 10,9%, dan gangren 4,3 %. Sedangkan sisanya sebesar 45,7% tidak ada manifestasi klinis PAP.

*Ankle Brachial Blood Pressure Index* adalah rasio tekanan darah sistolik ekstremitas atas dan bawah, merupakan suatu metode pemeriksaan PAP yang sederhana, non invasif dan mudah dikerjakan. ABI

mempunyai sensitivitas 95% dan spesifisitas 99% dalam mendiagnosis adanya PAP dan menentukan derajat keparahannya. Kriteria diagnostik untuk PAP berdasarkan nilai ABI adalah sebagai berikut:<sup>1,11</sup>

- *Non compressible* : > 1,30
- Normal : 0,91 – 1,30
- PAP ringan – sedang : 0,41 – 0,90
- PAP berat : 0,00 – 0,40

Studi yang dilakukan oleh Leng dkk.<sup>12</sup> pada populasi umum usia 55 – 74 tahun mendapatkan nilai pemeriksaan ABI  $\leq 0,9$  lebih dari 18%. Sedangkan Ono dkk.<sup>10</sup> yang melakukan studi terhadap pasien PGTA yang menjalani HD reguler mendapatkan sebanyak 16,5% pasien dengan nilai pemeriksaan ABI  $\leq 0,9$ . Prevalensi ini hampir sama dengan penelitian kami yang mendapatkan 15,22% pasien PGTA dengan ABI yang abnormal ( $\leq 0,9$ ). Sedangkan 84,78% dengan ABI yang masih normal.

Faktor risiko terjadinya PAP yang telah dikenal adalah usia > 40 tahun, jenis kelamin laki-laki, merokok, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensi. Studi tentang faktor risiko PAP pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis masih terbatas. Beberapa studi juga menyebutkan faktor-faktor seperti homosistein, fibrinogen, C-reactive protein, kadar produk Ca x P serum juga berperan.<sup>13-18</sup>

Hiperfosfatemia adalah peningkatan kadar fosfat serum > 5,5 mg/dl. Pada penyakit ginjal kronis, penurunan laju filtrasi glomerulus menyebabkan retensi fosfat. Hiperfosfatemia selanjutnya menyebabkan gangguan sintesis  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , dan menstimulasi sekresi hormon paratiroid baik secara langsung maupun tidak langsung dengan menurunkan kadar *ionized calcium* dalam darah.<sup>20</sup>

Abnormalitas metabolisme mineral yang terjadi pada pasien PGTA seperti hiperfosfatemia, hiperkalsemia serta peningkatan kadar produk Ca x P dilaporkan mempunyai peranan dalam peningkatan

risiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskular. Bagaimana patofisiologi gangguan metabolisme mineral ini dapat menimbulkan kelainan vaskular? Sampai saat ini mekanisme yang pasti masih belum jelas. Hal ini diduga berkaitan dengan kalsifikasi jaringan seperti miokard, katup jantung, arteri koroner, dan arteri perifer. Walaupun banyak pasien PGTA dengan hiperfosfatemia berada dalam kondisi keseimbangan kalsium positif (*positive calcium balance*) namun jaringan tulang tidak mampu menggunakan kelebihan kalsium tersebut. Pada PGTA terjadi keadaan *uremic bone disease* yang terdiri dari kondisi *low turnover* dan *high turnover bone disease*. Pada awalnya tulang tidak mampu mengabsorpsi kalsium dengan penumpukan di jaringan yang minimal, walaupun telah diberikan pemberian dosis kalsium oral yang tinggi. Selanjutnya kalsium diabsorpsi dalam jumlah banyak oleh tulang namun dengan segera dikeluarkan. Akibatnya terjadilah kalsium yang berlebihan dalam sirkulasi sehingga terjadilah kalsifikasi metastatik jaringan kardiovaskular maupun jaringan lunak lainnya.<sup>7,16-20</sup>

Dengan demikian usaha untuk mengontrol kadar fosfat dan produk Ca x P diharapkan dapat mengurangi risiko *uremic calcification* dan dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada pasien PGTA. The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative merekomendasikan untuk mengontrol kadar fosfat 2,5 – 5,5 mg/dl dan kadar Ca x P di bawah 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>.<sup>18</sup>

Ribiero dkk.<sup>21</sup> melakukan penelitian terhadap 92 orang pasien PGTA dengan hemodialisis reguler dan menemukan bahwa kalsifikasi vaskular pada pasien PGTA yang berhubungan dengan peningkatan kadar Ca x P serum.

Block dkk.<sup>17</sup> dari USRDS dalam studinya mendapatkan kadar fosfat > 6,5 mg/dl mempunyai risiko mortalitas 27 % lebih besar daripada pasien dengan kadar fosfat antara 2,4 – 6,5 mg/dl. Pada studi yang sama didapatkan peningkatan produk Ca x P > 72 mg/dl juga

berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas.

Studi yang dilakukan oleh Guerin dkk.<sup>13</sup> yang menganalisa *aortic pulse wave velocity*, menemukan bahwa *aortic pwv* berhubungan dengan kalsifikasi aorta dan peningkatan produk Ca x P. Namun hasil yang berlawanan didapatkan oleh studi yang dilakukan oleh Braun dan Guerin. Kedua studi tersebut tidak menemukan hubungan kalsifikasi vaskular dengan kadar Ca x P pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis reguler.<sup>16</sup>

Penelitian kami mendapatkan rata-rata kadar kalsium adalah  $9,04 \pm 0,76$  mg/dl, fosfat  $6,23 \pm 2,54$  mg/dl, dan kadar Ca x P  $56,48 \pm 23,90$ . Dengan menggunakan nilai 55 sebagai *cut off value* nilai abnormal dari produk Ca x P, kami mendapatkan 47,7% pasien dengan nilai produk Ca x P yang abnormal. Tiga dari 21 pasien dengan kadar Ca x P abnormal mengalami PAP, 4 dari 23 pasien dengan kadar Ca x P < 55 mengalami PAP. Dengan menggunakan *logistic regression* untuk mengontrol kadar kalsium dan fosfat, didapatkan bahwa kadar produk Ca x P  $\geq 55$  mg/dl mempunyai kecenderungan berhubungan dengan peningkatan risiko PAP (OR 6,22 ; 95% CI : 0,23 – 167,71).

## KESIMPULAN

Telah kami lakukan penelitian terhadap pasien PGTA yang menjalani hemodialisis reguler untuk mengetahui prevalensi PAP pada populasi tersebut serta hubungannya dengan kadar produk kalsium x fosfat serum. Penelitian ini melibatkan 46 orang pasien yang terdiri dari 26 orang laki-laki dan 20 orang wanita dengan rata-rata umur  $50,95 \pm 9,90$  tahun. Kami mendapatkan lebih dari 15 % pasien mengalami PAP dengan manifestasi klinis terbanyak adalah *intermittent claudication*. Lebih dari 47 % pasien mempunyai kadar produk Ca x P  $\geq 55$  mg/dl. Pasien dengan Ca x P  $\geq 55$  cenderung berhubungan dengan peningkatan PAP (OR 6,22 ; 95% CI : 0,23 -167,71)

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wood AJJ. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608-21.
2. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286:1317-24.
3. Creager MA, Dzau VJ. Vascular diseases of the extremities. In : Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine* 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2006.p.1486-94.
4. O' Hare AM, Hsu C, Bacchetti P, Johansen KL. Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 497-503.
5. O' Hare A, Johansen K. Lower extremity peripheral arterial disease among patients with end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2838-47.
6. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1713-24.
7. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end stage renal disease: impact on all cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731-40.
8. Zoccali C. Arterial pressure components and cardiovascular risk in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:249-52.
9. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end stage renal disease. *Circulation* 2001;103:987-92.
10. Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsuo H, Wakamatsu R, et al. Ankle brachial blood pressure index predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1591-98.
11. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity : the walking and leg circulation study. *Ann Intern Med* 2002;136:873-83.
12. Leng GC, Fowkes FGR, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial index to predict cardiovascular events and death : a cohort study. *BMJ* 1996;313:1440- 43.
13. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcification in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1014-21.
14. Newman AB, Shemanski L, Manolia T, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D. Ankle arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:538-45.
15. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in end stage renal stage disease. *Hypertension* 2001;38:938-42.
16. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:59-66.
17. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon

- T, Port FK. Association of elevated serum  $\text{PO}_4$ ,  $\text{Ca} \times \text{PO}_4$  product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-8.
18. Quniby WY. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end stage renal disease. *Kidney Int Suppl* 2004;90:8-12.
  19. Mathies R. Who and how to make the diagnosis of peripheral arterial disease. *J Cardiol* 2003;10:142-5.
  20. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and mineral metabolism in health and disease. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2006.p.2238-49.
  21. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Robello JR, Guerra A, et al. Cardiac valve calcification in hemodialysis patients : role of calcium phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2047-40.
-