

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit arteri perifer (PAP) adalah semua penyakit yang terjadi pada pembuluh darah setelah keluar dari jantung dan aorta. Penyakit arteri perifer terjadi akibat terbentuknya aterosklerosis sehingga menyebabkan pengurangan aliran darah ke ekstremitas. Aterosklerosis lebih banyak terjadi pada ekstremitas bawah daripada ekstremitas atas. Proses aterosklerosis menyebabkan penebalan tunika intima dan pembentukan plak sehingga mengurangi diameter efektif segmen arteri yang terkena. Penyakit arteri perifer meliputi arteri karotis, arteri renalis, arteri mesenterika dan semua percabangan setelah melewati aortoiliaka, namun secara klinis PAP merupakan gangguan pada arteri yang memperdarahi ekstremitas bawah. Arteri yang terlibat adalah arteri aorto-iliaka (30%), arteri femoralis dan poplitea (80- 90%), arteri tibialis dan peroneal (40-50%).<sup>1,2,3</sup>

Kebanyakan pasien PAP (>50%) adalah asimtomatik sehingga pemeriksaan dengan *ankle brachial index* (ABI) merupakan pemeriksaan penunjang yang direkomendasikan oleh *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* (ACCF/AHA) sebagai alat diagnosis utama penyakit arteri perifer. Pemeriksaan ABI adalah tes non-invasif yang mudah dilakukan untuk mengidentifikasi insufisiensi arteri dengan cara membandingkan rasio tekanan darah sistolik kaki (*ankle*) dan lengan (*brachial*). Pemeriksaan ABI dapat mendeteksi lesi stenosis minimal

50% pada pembuluh darah tungkai. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas 79-95% dan spesifisitas 95-96% untuk mendiagnosis PAP.<sup>4,5,6</sup>

Saat ini diperkirakan lebih dari 200 juta orang di dunia menderita PAP. Prevalensi PAP di dunia pada tahun 2010 yaitu 202 juta orang dan meningkat menjadi 236,62 juta orang pada tahun 2015. Prevalensi PAP di Indonesia pada tahun 2006 yaitu 9,7% berdasarkan *A Global Atherothrombosis Assesment* (AGATHA). Data prevalensi PAP lainnya dari *Peripheral Arterial Disease – Screening and Evaluation of diabetic patients in Asian Regional Characterized by High risk factors* (PAD – SEARCH) yaitu diantara 1 juta orang Indonesia didapatkan 13.807 orang menderita PAP.<sup>7,8,9</sup>

Penyakit arteri perifer adalah penyebab utama ketiga dari morbiditas kardiovaskular aterosklerotik dan merupakan salah satu komplikasi penting pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK). Pada pasien PGK, sebagian besar kematian akibat komplikasi kardiovaskuler berkaitan dengan aterosklerosis. Meskipun memiliki risiko kesehatan yang signifikan, namun PAP kurang terdiagnosis dan tertatalaksana dengan baik.<sup>10,11,12</sup>

Penyakit ginjal kronik merupakan salah satu beban penyakit global dan faktor risiko independen terjadinya penyakit kardiovaskular. Semua tahap PGK berhubungan dengan terjadinya peningkatan morbiditas kardiovaskular, kematian dini, dan penurunan kualitas hidup. Studi yang dilakukan *Global Burden of Disease* memperkirakan prevalensi PGK hingga tahun 2016 mencapai 276 juta orang. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, didapatkan bahwa PGK mengalami peningkatan

prevalensi kasus dari 2,0 per-mil pada tahun 2013 menjadi 3,8 per-mil pada tahun 2018.<sup>13</sup>

Kematian pasien PGK tampaknya lebih sebagai akibat dari komplikasi kardiovaskular daripada akibat berkembangnya penyakit ginjal itu sendiri. Risiko kematian pada pasien PGK yaitu sebesar 15 – 30 kali lebih tinggi akibat kelainan kardiovaskular daripada kematian pada populasi umum karena proses penuaan. Studi *Chronic Renal Insuficiency Cohort* (CRIC) di Amerika Serikat menyatakan prevalensi pasien PGK sebesar 33,4% dengan mortalitas lebih dari 20% pertahun dan lebih dari setengahnya disebabkan oleh komplikasi kardiovaskular.<sup>2,14,15</sup>

Risiko penyakit kardiovaskular dapat diprediksi dari nilai laju filtrasi glomerulus (LFG). Penelitian Lainscak (2009) menyatakan bahwa setiap penurunan 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dari LFG menyebabkan risiko kardiovaskular sebesar 5% dan angka mortalitas sebesar 6%. Penelitian Liew (2008) melaporkan angka mortalitas pasien PGK dengan PAP adalah 45%.<sup>13,16,17,18</sup>

Berdasarkan data *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS), prevalensi PAP pada pasien PGK yaitu berkisar antara sebesar 25% - 46%. Studi *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC) melaporkan 15% pasien PGK dengan LFG < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> memiliki nilai ABI < 0,9. Penelitian Iparraguirre *et al* (2012) melaporkan terdapat 39,7% pasien PGK dengan PAP. Laghari *et al* (2015) juga melaporkan prevalensi PAP pada pasien PGK yaitu sebesar 20 % pada PGK stadium 3, pada PGK stadium 4

sebesar 5%, dan 51,85% pada PGK stadium 5. Nelson AJ *et al* (2020) juga melaporkan prevalensi PAP pada PGK sebesar 25,2%.<sup>19, 20,21,22, 23</sup>

Studi tentang faktor risiko PAP pada pasien PGK belum banyak dilakukan. Beberapa laporan penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar homosistein, lipoprotein, *C-reactive* protein berhubungan dengan PAP. Beberapa studi menunjukkan bukti-bukti awal bahwa faktor risiko kardiovaskular non konvensional seperti hiperparatiroid sekunder, inflamasi kronik, hiperhomosistein, dan kadar apolipoproteinemia mempunyai peran penting dalam perkembangan dan progresivitas PAP pada pasien PGK.<sup>24</sup>

Saat terjadi penurunan fungsi ginjal, maka akan terjadi perburukan progresif dari homeostasis mineral dengan adanya gangguan kadar fosfat dan kalsium di serum. Selain itu juga terjadi gangguan kadar hormon yang berperan dalam homeostasis kalsium dan fosfat yaitu hormon paratiroid (PTH), *25-hydroxyvitamin D* (25(OH)D), *1,25-dihydroxyvitamin D* (1,25(OH)2D), dan *Fibroblast Growth Factor-23* (FGF-23). Gangguan kompleks ini disebut sebagai *chronic kidney disease-mineral bone disease* (CKD-MBD)/ gangguan mineral dan tulang pada PGK (GMT-PGK).<sup>25</sup>

Gangguan fungsi ginjal mengakibatkan terjadinya gangguan homeostasis fosfat dan kalsium serta hormon paratiroid yang dimulai pada PGK stadium 3 ditandai dengan kemampuan ginjal untuk mengekskresi fosfat berkurang sehingga menyebabkan hiperfosfatemia, peningkatan hormon paratiroid dan penurunan 1,25 (OH)2D yang terkait dengan level *Fibroblast*

*Growth Factor-23* (FGF-23). Hal ini menyebabkan terjadinya abnormalitas secara universal pada pasien PGK stadium 3 – 5.<sup>25</sup>

Gangguan mineral dan tulang pada PGK akan mempercepat proses aterosklerosis sehingga menyebabkan komplikasi kardiovaskular salah satunya yaitu PAP. Terdapat bukti adanya hubungan yang positif antara peningkatan produk kalsium x fosfat serum dengan tingkat keparahan kalsifikasi vaskular pada pasien PGK. Mekanisme utama yang mendasari adalah adanya gangguan homeostasis fosfat dan kalsium sehingga mengakibatkan terjadinya kalsifikasi vaskular yang mengarah pada percepatan proses aterosklerosis. Gangguan homeostasis mineral tersebut berperan penting dalam patofisiologi PAP pada pasien PGK. Hal ini didukung oleh penelitian Wulandari dkk yang meneliti kadar produk kalsium x fosfat serum dan nilai *ankle brachial index* pada 46 orang pasien PGK di RSUP Sanglah Denpasar, didapatkan sebesar 47,7 % pasien PGK dengan kadar produk kalsium x fosfat serum  $\geq 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$  dan sebanyak 54,3% pasien PGK menderita PAP.<sup>24,26</sup>

Gangguan regulasi fosfat dan kalsium merupakan komplikasi PGK yang harus mendapat perhatian karena mempunyai peran yang sangat besar pada morbiditas dan mortalitas pasien PGK. Berdasarkan rekomendasi *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) dianjurkan pemeriksaan kadar kalsium dan fosfat serum pada pasien PGK stadium 4 yaitu setiap 3 – 6 bulan dan dilanjutkan pemantauan secara berkala. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) merekomendasikan untuk target kadar

fosfat serum yaitu 2,5 – 5,5 mg/dl dan kadar produk kalsium x fosfat serum < 55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>.<sup>25,27</sup>

Terapi untuk mengontrol kadar fosfat dan produk kalsium x fosfat serum yaitu dengan pemberian *phosphate binder*. Penggunaan *phosphate binder* dapat menurunkan kadar fosfat serum dan produk kalsium x fosfat serum, lebih lanjut dapat menurunkan angka mortalitas pada pasien PGK jika dibandingkan dengan tanpa terapi. Tersedia 3 golongan *phosphate binder* yaitu *calcium containing phosphate binder*, *non calcium containing phosphate binder*, dan *non- absorbable polymers*. Dari 3 golongan *phosphate binder* tersebut, golongan *non-absorbable polymers* (Sevelamer) merupakan pilihan utama yang dapat diberikan pada pasien PGK yang mengalami peningkatan kadar produk kalsium x fosfat serum.<sup>25,28,30,29</sup>

Sevelamer karbonat merupakan agen *phosphate binder* yang tidak mengandung kalsium, lebih efektif dalam mengontrol kadar fosfat dan produk kalsium x fosfat serum, memiliki risiko yang rendah terhadap terjadinya hiperkalsemia, menurunkan kadar lipid, serta mengurangi progresivitas kalsifikasi vaskular dibandingkan dengan agen *phosphate binder* lainnya.. Beberapa penelitian melaporkan bahwa sevelamer karbonat efektif untuk menurunkan kadar fosfat serum dan produk kalsium x fosfat serum pada pasien PGK dengan dosis 3 kali 800 mg perhari. Katteler *et al* (2008) melaporkan terjadi penurunan kadar produk kalsium x fosfat serum pada 46 pasien PGK stadium 4 dan 5 setelah 56 hari pemberian Sevelamer karbonat. Penelitian Abraham G *et al* (2012) juga melaporkan terjadi penurunan kadar

produk kalsium x fosfat serum setelah 42 hari pemberian Sevelamer karbonat pada 88 orang pasien PGK stadium 5 yang menjalani hemodialisis.<sup>30,31,32, 33</sup>

Dengan demikian, usaha untuk mengontrol kadar produk kalsium x fosfat serum diharapkan dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat komplikasi kardiovaskular pada pasien PGK. Sampai saat ini belum ada data tentang pengaruh pemberian *phosphate binder* golongan *non-absorbable polymers* (Sevelamer) pada pasien PGK dengan PAP yang dihubungkan dengan kadar produk kalsium x fosfat serum dan nilai *ankle brachial index*.

Berdasarkan latar belakang di atas, adanya peningkatan kadar produk kalsium x fosfat serum pada pasien PGK dapat menyebabkan terjadinya komplikasi kardiovaskular salah satunya yaitu PAP, ditandai dengan penurunan nilai  $ABI < 0,9$ . Oleh karena itu, pentingnya mengontrol kadar produk kalsium x fosfat serum pada pasien PGK agar dapat menurunkan morbiditas akibat komplikasi kardiovaskular. Pemberian *phosphate binder* pada pasien PGK dengan PAP diharapkan dapat mengontrol kadar produk kalsium x fosfat serum serta menghambat perburukan nilai *ankle brachial index*. Pada penelitian ini peneliti ingin mengetahui pengaruh pemberian *phosphate binder* terhadap kadar produk kalsium x fosfat serum dan nilai *ankle brachial index* pada pasien PGK dengan PAP.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian *phosphate binder* dapat menurunkan kadar produk kalsium x fosfat serum dan meningkatkan nilai *ankle brachial index* pada pasien penyakit ginjal kronis dengan penyakit arteri perifer?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian *phosphate binder* terhadap kadar produk kalsium x fosfat serum dan nilai *ankle brachial index* pada pasien penyakit ginjal kronis dengan penyakit arteri perifer.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan rerata kadar produk kalsium x fosfat serum hari ke-0 dan hari ke-90 pada kelompok perlakuan.
2. Mengetahui perbedaan rerata kadar produk kalsium x fosfat serum hari ke-0 dan hari ke-90 pada kelompok kontrol.
3. Mengetahui perbedaan rerata nilai *ankle brachial index* hari ke-0 dan hari ke-90 pada kelompok perlakuan.
4. Mengetahui perbedaan rerata nilai *ankle brachial index* hari ke-0 dan hari ke-90 pada kelompok kontrol.
5. Mengetahui perbedaan selisih kadar produk kalsium x fosfat serum pada kelompok perlakuan dan kontrol setelah 90 hari.
6. Mengetahui perbedaan selisih nilai *ankle brachial index* pada kelompok perlakuan dan kontrol setelah 90 hari.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1. Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data dan pengembangan ilmu pengetahuan tentang pengaruh *phosphate binder*

terhadap kadar produk kalsium x fosfat serum dan nilai *ankle brachial index* pada pasien PGK dengan PAP.

## 2. Manfaat untuk praktisi

Dengan mengetahui adanya pengaruh *phosphate binder* terhadap kadar produk kalsium x fosfat serum dan nilai *ankle brachial index*, dapat memberikan manfaat perihal penggunaan *phosphate binder* untuk mengontrol kadar produk kalsium x fosfat serum sehingga dapat mengendalikan terjadinya komplikasi kardiovaskular pada PGK.

## 3. Manfaat untuk masyarakat

Dengan memberikan pengobatan yang rasional berupa *phosphate binder* pada pasien PGK dengan PAP, maka diharapkan kualitas hidup pasien akan lebih baik.

