

NILAI DIAGNOSTIK SKOR KALSIFIKASI ARKUS UNTUK DETEKSI KALSIFIKASI VASKULAR PADA PASIEN DENGAN HEMODIALISIS RUTIN

oleh:

Eva Sian Li¹, Maruhum Bonar Marbun², Vally Wulani³

ABSTRACT

Diagnostic Value of Aortic Arch Calcification Score in Detecting Vascular Calcification in Regular Hemodialysis Patients

Vascular calcification (VC) in Chronic Kidney Disease (CKD) is associated with cardiovascular morbidity and mortality. VC can be assessed with not only advanced technique but also simple techniques such as lateral lumbar radiography and chest x-ray. Variability in demographic and practice pattern by dialysis facilities is associated with different patient's characteristics correlate of vascular calcification. The aim of this study was to determine clinical characteristics correlate of vascular calcification in regular hemodialysis (HD) patients and to evaluate diagnostic value of Aortic Arch Calcification (AAC) score in detecting vascular calcification. A cross-sectional study performed in a group of regular HD patients in the Haemodialysis Department of the Cipto Mangunkusumo Hospital in Jakarta at July-November 2010. The lateral lumbar radiography was used to determine AbAC with Kauppila scoring system, which consists of two components (the affected Segment AbAC score and the Composite AbAC score). The chest x-ray was used to determine AAC with Ogawa scoring system. Characteristics of patients with and without VC were also compared. We recruited 55 regular HD patients (mean age 50.9 ± 12.4 year old, mean duration of HD 43 ± 44 months). VC was present in 76% patients (71% with AAC score, 58% with AbAC score, and 53% with both). The most common cause of CKD was diabetic nephropathy (33%). Most patients (53.6%) consumed a calcium based-oral phosphate binder (Ca 1.3 g/day). VC was more frequently found in patients with older age (53.1 ± 11.4 vs. 44.2 ± 13.7 years old), male gender (62% vs. 54%), diabetes mellitus (33% vs. 23%), longer duration of dialysis (47 ± 49 vs. 31 ± 20 months), consumed calcium based-oral phosphate binder (93% vs. 77%), hypoglycemic agents (26% vs. 15%), lipid lowering drugs (19% vs. 15%), warfarin (5% vs. 2%), and vitamin D (2% vs. 0%). Median AAC score, Segment AbAC score, and Composite AbAC score were 18.75%, 25%, and 2.0 respectively. AAC score determined by chest x-ray positively correlates with the Segment AbAC score ($r = 0.582$; $p < 0.0001$) and Composite AbAC score ($r = 0.593$; $p < 0.0001$) determined by lateral lumbar radiography. ROC curve showed AUC 0.815 ($p < 0.0001$; 95% CI 0.697-0.923) for Composite AbAC score > 0 . AAC score cut off point was 9.375% for Composite AbAC score > 0 , with 87.5% sensitivity, 73.9% specificity, 82.4% positive predictive value, and 80.9% negative predictive value. VC was more frequently found in patients with older age, male gender, diabetes mellitus, longer duration of dialysis, consumed calcium based-oral phosphate binder, hypoglycemic agents, lipid lowering drugs, warfarin, and vitamin D. The AAC score determined by chest x-ray had good diagnostic value in detecting vascular calcification in regular HD patients.

Key words: Chronic kidney disease, vascular calcification, lateral lumbar radiography, chest x-ray.

ABSTRAK

Nilai Diagnostik Skor Kalsifikasi Arkus Untuk Deteksi Kalsifikasi Vaskular Pada Pasien Dengan Hemodialisis Rutin

Kalsifikasi vaskular pada pasien Penyakit Ginjal Kronik (PGK) dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Penilaian kalsifikasi vaskular dapat dilakukan

dengan pemeriksaan pencitraan yang canggih sampai yang sederhana seperti foto polos abdomen lateral dan foto toraks PA. Adanya perbedaan demografi dan praktek klinis di setiap unit hemodialisis (HD) akan mempengaruhi karakteristik pasien HD dengan kalsifikasi vaskular. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui nilai diagnostik skor Kalsifikasi Arkus Aorta (KAA) untuk deteksi kalsifikasi vaskular pada pasien HD rutin dan karakteristik pasien HD dengan kalsifikasi vaskular. Penelitian ini dilakukan dengan disain studi potong lintang analitik di unit HD RS Cipto Mangunkusumo dengan metoda pengambilan sampel konsekutif. Kalsifikasi vaskular dinilai dengan dua pemeriksaan foto toraks PA (skor KAA) dan foto polos abdomen lateral (skor Kalsifikasi Aorta Abdominalis/KAAb). Dari 55 subjek penelitian didapatkan kalsifikasi vaskular pada 76% subjek penelitian (71% dengan foto toraks PA, 58% dengan foto polos abdomen lateral, dan 53% dengan keduanya). Rerata usia subjek penelitian $50,9 \pm 12,4$ tahun dan penyebab PGK terbanyak nefropati diabetik (33%). Rerata lama HD subjek penelitian 43 ± 44 bulan. Penggunaan Obat Pengikat Fosfat (OPF) terbanyak berbasis kalsium (89%) dengan rerata asupan kalsium dari OPF 1,3 gram/hari. Peningkatan kejadian kalsifikasi vaskular didapatkan pada pasien dengan rerata usia yang lebih tinggi ($53,1 \pm 11,4$ vs $44,2 \pm 13,7$ tahun), gender pria (62% vs 54%), diabetes melitus (33% vs 23%), lama HD lebih panjang 47 ± 49 vs 31 ± 20 bulan), subjek dalam terapi OPF berbasis kalsium (93% vs 77%), obat hipoglikemik (26% vs 15%), anti-dislipidemia (19% vs 15%), warfarin (5% vs 2%), dan vitamin D (2% vs 0%). Median untuk skor KAA pada penelitian ini 18,75%, skor KAAb segmental 25%, dan skor KAAb gabungan 2,0. Terdapat korelasi positif antara skor KAA dengan skor KAAb segmental ($r = 0,582$; $p < 0,0001$) dan dengan skor KAAb gabungan ($r = 0,593$; $p < 0,0001$). Nilai Area Under Curve (AUC) skor KAA 0,815 ($p < 0,0001$; IK 95% 0,697-0,923) untuk skor KAAb gabungan > 0 . Nilai titik potong skor KAA pada skor KAAb gabungan > 0 didapatkan 9,375% dengan sensitivitas 87,5%, spesifisitas 73,9%, nilai duga positif 82,4%, dan nilai duga negatif 80,9%. Dari penelitian ini dapat disimpulkan nilai diagnostik skor KAA untuk deteksi kalsifikasi vaskular pada pasien HD rutin cukup tinggi. Peningkatan kejadian kalsifikasi vaskular didapatkan pada pasien dengan rerata usia yang lebih tinggi, gender pria, diabetes melitus, lama HD lebih panjang, subjek yang dalam terapi OPF berbasis kalsium, obat hipoglikemik, anti-dislipidemia, warfarin, dan vitamin D.

Kata-kata kunci: Penyakit Ginjal Kronik, kalsifikasi vaskular, foto polos abdomen lateral, foto toraks PA.

- ¹ **Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara**
(dr. Eva Sian Li)
 - ² **Divisi Ginjal Hipertensi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM**
(dr. Maruhum Bonar Marbun)
 - ³ **Departemen Radiologi FKUI/RSCM**
(dr. Vally Wulani)
- Correspondence to:**

PENDAHULUAN

Kalsifikasi vaskular adalah suatu proses aktif yang dimediasi oleh sel yang merupakan hasil dari ketidak seimbangan antara promotor dan inhibitor mineralisasi.^{1,2} Mekanisme kalsifikasi vaskular pada PGK melibatkan gangguan metabolisme mineral, rendahnya inhibitor kalsifikasi, rangsangan yang

menyebabkan perubahan *Vascular Smooth Muscle Cells* (VSMC) menjadi *osteo/chondroblastic-like cells*, dan hal-hal terkait terapi.¹⁻⁴ Kalsifikasi vaskular pada uremia terjadi baik pada tunika intima maupun tunika media dan bersifat progresif.⁴ Prevalensi kalsifikasi vaskular pada pasien PGK dengan HD berkisar antara 23-87,5% bervariasi

tergantung pada metoda deteksi dan lokasi kalsifikasi.⁵⁻¹⁴ Goodman dkk.⁸ dengan *Electron-Beam Computed Tomography* (EBCT) mendapatkan kalsifikasi vaskular pada 87,5% pasien HD berusia muda (20-30 tahun). Spiegel dkk.⁹ mendapatkan kalsifikasi a.koroner pada 64% pasien PGK yang baru menjalani HD. Bahkan Piers dkk.¹⁴ mendapatkan kalsifikasi vaskular telah terjadi pada pasien PGK stadium 3. Adanya kalsifikasi vaskular dikaitkan dengan dampak hemodinamik, dampak terkait kalsifikasi tunika intima a. koroner, dan mortalitas.^{5,15-21} Okuno dkk.⁷ mendapatkan Kalsifikasi Aorta Abdominalis/ KAAb berhubungan dengan mortalitas semua sebab (*Hazard Ratio*/HR 2,07; Interval Kepercayaan/ IK 95% 1,21-3,56; $p < 0,01$) dan mortalitas kardiovaskular (HR 2,39; IK 95% 1,01-5,66; $p < 0,05$).

Mendeteksi kalsifikasi vaskular terdapat beberapa modalitas dengan standar baku pemeriksaan histologis spesimen arteri, namun saat ini telah tergantikan oleh CT scan.^{15,22,23} *Kidney Foundation–Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) menganjurkan pemeriksaan foto polos abdomen lateral sebagai pemeriksaan skrining untuk deteksi kalsifikasi vaskular.¹⁷ *Kidney Disease-Improving Global Outcomes* (KDIGO)²⁴ dan Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI)²⁵ menganjurkan pasien PGK stadium 3–5D pemeriksaan foto polos abdomen lateral untuk deteksi kalsifikasi vaskular dan ekokardiografi untuk deteksi kalsifikasi valvular. Bellasi dkk.²⁶ mendapatkan skor KAAb Kauppila

7-24 (foto polos abdomen lateral) memiliki sensitivitas 79% dan spesivitas 73%, AUC 0,74 pada skor koroner Agatston (EBCT) ≥ 400 . Sedangkan pada skor koroner Agatston EBCT ≥ 1000 didapatkan sensitivitas 70% dan spesifisitas 80%, AUC 0,72.

Hashimoto dkk.²⁷ melakukan uji validasi pemeriksaan foto toraks PA dalam deteksi Kalsifikasi Arkus Aorta (*grading* KAA) pada pasien rawat jalan. Ogawa dkk.²⁸ memperkenalkan sistem skoring baru KAA dari foto toraks PA pada pasien HD. Skor ini berkorelasi kuat dengan volume KAA pada *Multislice Coronary Tomography* / MSCT ($r = 0,635$; $p < 0,001$). Nilai diagnostik skor KAA dalam deteksi kalsifikasi vaskular dengan membandingkannya dengan foto polos abdomen lateral pada pasien HD belum pernah dilakukan.

Karakteristik pasien HD dengan kalsifikasi vaskular juga berbeda-beda pada setiap penelitian. Hal ini terkait adanya perbedaan faktor demografi, pola praktek pada setiap unit HD, dan lokasi kalsifikasi. Faktor risiko terjadinya kalsifikasi vaskular pada berbagai penelitian termasuk perubahan metabolisme mineral (hiper-kalsemia, hiperfosfatemia, peningkatan produk kalsium x fosfat, dan hiper-paratiroidisme sekunder), peningkatan usia, dislipidemia, diabetes melitus (DM), hipertensi, lamanya terapi dialisis, dan perubahan regulator kalsifikasi (penurunan fetuin-A, peningkatan osteoprotegerin/ OPG).^{3,4,15,16,22}

Usia merupakan faktor risiko yang konsisten terhadap kejadian kalsifikasi yang berat atau progresif,

pada usia >60 tahun didapatkan prevalensi 2 kali lipat daripada usia <50 tahun.^{5,9,22,28-32} Lama dialisis juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kalsifikasi vaskular seperti pada Indeks Kalsifikasi Kardiovaskular yang memasukkan lama HD dalam sistem skoringnya.²⁹ Sedangkan gender pria, DM, dislipidemia, dan tekanan nadi terbukti pada beberapa studi terkait dengan kejadian kalsifikasi vaskular.^{1,5,9,13,28,31} *Hemodialysis (HEMO) Study* mendapatkan peningkatan mortalitas dan morbiditas kardiovaskular dikaitkan dengan kumulatif kadar fosfat >6 mg/dL, kalsium >11 mg/dL, dan produk CaxPO₄ >50 mg²/dL.^{2,33} K/DOQI juga menyatakan insiden kalsifikasi jaringan lunak tinggi saat produk CaxPO₄ melebihi 70 mg²/dL.^{2,17} Pasien yang terdeteksi kalsifikasi vaskular/valvular termasuk ke dalam kelompok risiko tinggi kardiovaskular dan perlu tatalaksana terhadap abnormalitas metabolisme mineral.^{17,24}

Berdasarkan hal yang diemukakan di atas, penelitian mengenai nilai diagnostik skor KAA dalam deteksi kalsifikasi vaskular perlu dilakukan. Pemeriksaan foto polos abdomen lateral sebagai referensi internasional untuk deteksi kalsifikasi vaskular pada pasien PGK jarang dilakukan di Indonesia. Namun pemeriksaan foto toraks PA yang rutin dilakukan sebenarnya dapat digunakan sebagai skrining awal deteksi kalsifikasi vaskular. Penilaian skor KAA ini lebih sederhana. Diperkirakan pula foto toraks PA lebih unggul dibandingkan foto polos abdomen lateral dalam menilai kalsifikasi vaskular ka-

rena banyaknya jaringan padat pada rongga abdomen. Foto toraks PA juga menggunakan dosis radiasi lebih kecil (16 mRad vs 916 mRad) dan lebih *cost effective*.³⁴ Selain itu perlu pula diketahui karakteristik pasien HD dengan kalsifikasi vaskular, mengingat adanya perbedaan demografi dan pola praktek pada setiap unit HD.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini adalah studi potong lintang analitik dengan metode pengambilan sampel konsekutif yang dilakukan di unit Hemodialisis RS Cipto Mangunkusumo. Penelitian ini telah mendapatkan Keterangan Lolos Kaji Etik dari Panitia Tetap Etik Penelitian Kedokteran FKUI Jakarta dengan nomor surat 315/ PT02.FK/ ETIK/2010.

Kriteria penerimaan subyek adalah pasien PGK stadium 5 (kriteria K/DOQI) menjalani HD 10-12 jam/minggu, selama >6 bulan, berusia >18 tahun, dan bersedia turut serta dalam penelitian. Kriteria penolakan subyek adalah subyek dengan infeksi akut, malignansi, riwayat paratiroidektomi dan atau transplantasi ginjal sebelumnya, serta subyek dalam terapi steroid atau anti-inflamasi nonsteroid.

Sampel yang memenuhi kriteria kemudian akan dilakukan beberapa tahapan untuk didapatkan data penelitian mencakup:

- Anamnesis meliputi usia, jenis kelamin, penyebab PGK, lama menjalani hemodialisis, tekanan darah, adanya DM/pemakaian obat hipoglikemik oral atau insulin, adanya hipertensi/pemakaian obat anti hipertensi, adanya dislipidemia/ pemakaian

obat penurun lipid, pemakaian OPF, vitamin D dan warfarin. Data yang didapatkan dikonfirmasi dengan status HD atau rekam medik.

- Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan tekanan darah pada posisi berbaring pre-HD tiga kali pengukuran pada tiga kunjungan berbeda.
- Pemeriksaan laboratorium meliputi Darah Perifer Lengkap/DPL, Gula Darah Sewaktu/GDS, ureum, kreatinin, albumin, profil lipid, kalsium, fosfat (jika data laboratorium telah lebih dari 3 bulan).
- Pemeriksaan foto toraks PA dan foto polos abdomen lateral untuk mendapatkan skor KAA dan KAAb (Gambar 1).

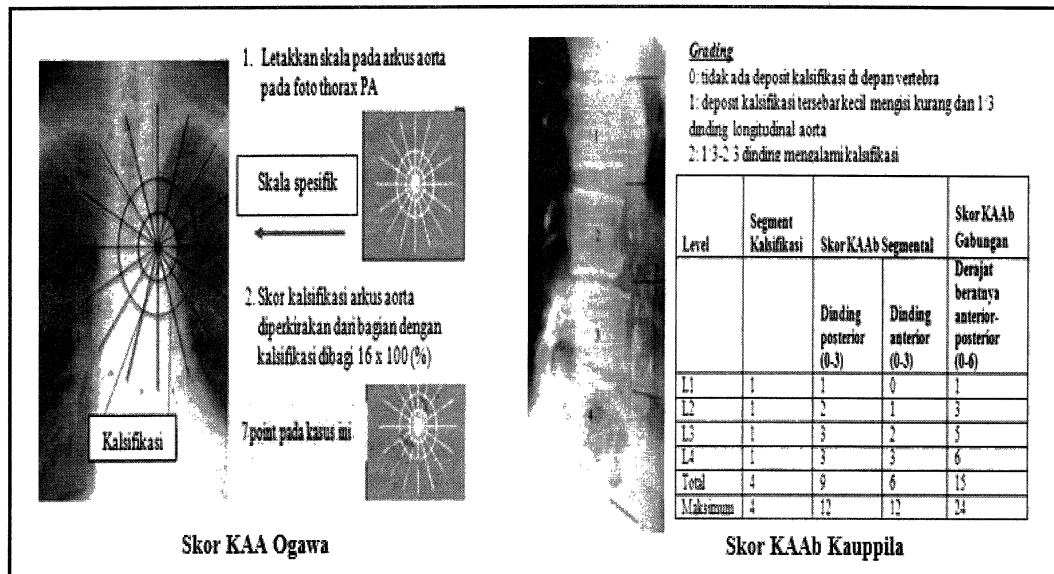
Pengukuran skor KAA dari foto toraks PA dengan meletakkan skala berbentuk bundaran pada arkus aorta yang membagi bundaran menjadi 16 bagian. Dinilai skor KAA yaitu jumlah sektor dengan kalsifikasi dibagi 16 x 100%. Sedangkan pada foto polos abdomen lateral dilakukan pada posisi berdiri dengan mencakup vertebra L1-4. Penilaian derajat kalsifikasi pada dinding anterior dan posterior aorta dikelompokkan 4 *grade* yaitu:

- 0: tidak ada kalsifikasi
- 1: deposit kalsifikasi <1/3 dinding aorta
- 2: kalsifikasi 1/3-2/3 dinding aorta
- 3: kalsifikasi $\geq$ 2/3 dinding aorta

Pengukuran skor KAAb terdiri dari Skor KAAb segmental yaitu jumlah total segmen aorta abdominalis dengan kalsifikasi dibagi 4 x 100% dan Skor

KAAb gabungan adalah penjumlahan skor dari beratnya kalsifikasi pada dinding anterior dan posterior. Maksimum skor KAAb gabungan didapatkan 24 *point*.

Data hasil penelitian kemudian dicatat dalam formulir penelitian yang telah diuji coba terlebih dahulu, data ini dikoding untuk selanjutnya direkam dalam cakram magnetik mikro komputer. Pengolahan data penelitian dilakukan secara elektronik menggunakan perangkat SPSS versi 17.0. Perhitungan nilai rata-rata hitung dan sebaran baku dilakukan untuk data yang bersifat kuantitatif, sekaligus dinyatakan rentang nilainya. Pengujian kemaknaan statistik dilakukan sesuai dengan karakteristik data serta tujuan penelitian. Untuk uji korelatif antara skor KAA dari foto toraks PA dan skor KAAb segmental maupun gabungan dari foto polos abdomen lateral dengan menggunakan uji Pearson bila sebaran data normal, bila sebaran data tidak normal dengan menggunakan uji Spearman. Untuk mendapatkan nilai diagnostik skor KAA dalam deteksi kalsifikasi vaskular dibuat *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dan AUC untuk skor KAAb >0. Dengan ROC dan AUC didapatkan nilai titik potong skor KAA untuk klasifikasi KAAb >0, yang dilanjutkan dengan menghitung sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, dan nilai duga negatif.



Gambar: 1. Pengukuran Skor KAA dan KAAb

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Subjek Penelitian dengan Kalsifikasi Vaskular

Subjek yang ikut serta dalam penelitian ini sebanyak 55 orang dengan pria sebanyak 33 orang (60%) dan wanita sebanyak 22 orang (40%). Rentang usia subjek penelitian antara 24 hingga 73 tahun dengan rerata $50,9 \pm 12,4$ tahun. Dari hasil penelitian didapatkan penyebab PGK pada subjek penelitian yang tertinggi adalah DM (33%), dan yang paling rendah nefropati urat (2%). Kalsifikasi vaskular didapatkan pada 42 orang subjek penelitian (76%). Kalsifikasi ini didapatkan pada 39 orang subjek penelitian (71%) dengan foto toraks PA, 32 orang (58%) dengan foto polos abdomen lateral, dan 29 orang (53%) dengan kedua pemeriksaan tersebut. Pada pasien dengan kalsifikasi vaskular yang positif didapatkan rerata usia lebih tinggi $53,1 \pm 11,4$ tahun dan sebanyak 26 orang (62%) berjenis kelamin pria.

Faktor risiko aterosklerosis yang dinilai pada penelitian ini ter-

diri dari hipertensi, DM, dan dislipidemia. Faktor risiko aterosklerosis terbanyak yang didapatkan pada subjek penelitian adalah hipertensi (76%). Rerata lama HD pada subjek penelitian 43 ± 44 bulan dengan median 28 bulan (rentang 7-273 bulan). Risiko kalsifikasi vaskular meningkat pada lama HD >2 tahun dan sebanyak 39 orang subjek penelitian (71%) telah menjalani HD >2 tahun. Peningkatan kejadian kalsifikasi vaskular didapatkan pada subjek dengan DM dan sejalan dengan lamanya HD.

Terkait pengobatan sebagian besar subjek penelitian menggunakan OPF berbasis kalsium (89%) dengan rerata asupan kalsium dari OPF 1,3 gram/hari. Peningkatan kejadian kalsifikasi vaskular didapatkan pada pasien yang dalam terapi obat hipoglikemik, anti-dislipidemia, OPF berbasis kalsium, warfarin, dan vitamin D.

Mengacu pada target K/DOQI 2002 masih banyak subjek penelitian belum mencapai target kontrol metabolisme mineral. Pada penelitian ini didapatkan 13 orang subjek penelitian (24%) dengan kalsium terkoreksi

>9,5 mg/dL, 27 orang (49%) dengan fosfat >5,5 mg/dL, dan 20 orang (36%) dengan produk kalsium ter-koreksi x fosfat >55 mg²/dL². Namun parameter laboratorium untuk kontrol metabolisme mineral ini tidak berbeda jauh pada subjek dengan dan tanpa kalsifikasi vaskular.

Median skor KAA yang didapatkan pada subjek penelitian 18,75% dengan skor tertinggi 81,25%. Untuk skor KAAb segmental didapatkan median 25% dengan skor tertinggi 100%; sedangkan median skor KAAb gabungan 2 dengan skor tertinggi 20.

Karakteristik subjek penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Nilai Diagnostik Skor Kalsifikasi Arkus Aorta Dalam Deteksi Kalsifikasi Vaskular

Tahap pertama dilakukan uji korelasi antara skor KAA dengan skor KAAb baik segmental maupun gabungan. Pada penelitian ini didapatkan distribusi sebaran data skor KAA dan skor KAAb segmental yang tidak normal dan karena tranformasi data tidak dapat dilakukan sehingga perhitungan uji korelasi dilakukan dengan

Tabel 1 Karakteristik Subyek Penelitian

		(-)	(+)*
Jumlah Sampel (N)	55 (100%)	13 (24%)	42 (76%)
Usia (tahun)	50,9 ± 12,4 (24 - 73)	44,2 ± 13,7	53,1 ± 11,4
Jenis Kelamin:			
Pria	33 (60%)	7 (54%)	26 (62%)
Wanita	22 (40%)	6 (46%)	16 (38%)
Faktor Resiko			
Diabetes Melitus	17 (31%)	3 (23%)	14 (33%)
Hipertensi	42 (76%)	12 (92%)	30 (71%)
Dislipidemia	26 (47%)	7 (54%)	19 (45%)
Tekanan Darah (TD)			
TD Sistolik (mmHg)	136,7 * 17,5	142,8 * 16,8	134,8 * 17,4
TD Diastolik (mmHg)	85,0 * 7,9	87,7 * 6,1	84,2 * 8,3
Tekanan nadi (mmHg)	51,7 * 13,3	55,1 * 13,9	50,6 * 13,0
Lama Hemodialisis (bulan)	43±44 (7 - 273)	31±20	47±49
Pengobatan			
Anti Hipertensi	38 (69%)	10 (77%)	28 (67%)
Anti Dislipidemia	10 (18%)	2 (15%)	8 (19%)
Insulin/Obat Hipoglikemik	13 (24%)	2 (15%)	11 (26%)
Oral	49 (89%)	10 (77%)	39 (93%)
OPF berbasis kalsium	1 (2%)	1 (8%)	0 (0%)
OPF non-kalsium	5 (9%)	2 (15%)	3 (7%)
Tidak minum OPF			
Warfarin	2 (4%)	0 (0%)	2 (5%)
Vitamin D	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
Laboratorium			
Kalsium terkoreksi (mg/dL)	8,88 ± 1,50 (3,0 - 12,8)	8,89 ± 1,54	8,88 ± 1,49
Fosfat (mg/dL)	5,40 ± 1,97 (1,7 - 11,2)	5,07 ± 2,05	5,51 ± 1,95
Produk kalsium terkoreksi x fosfat (mg ² /dL ²)	48,24 ± 19,22 (8,1 - 101,5)	46,27 ± 22,96	48,86 ± 18,18
Median skor KAA	18,75% (0-81,25%)		
Median Skor KAAb Segmental	25% (0-100%)		
Median Skor KAAb Gabungan	2 (0-20)		

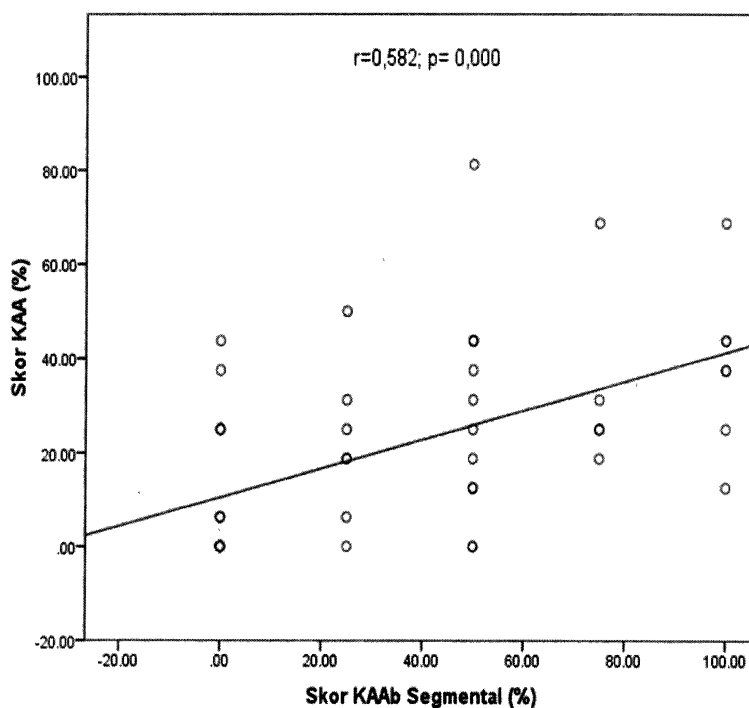
Keterangan:* Skor KAA (+) dan atau skor KAAb (+). KAA: Kalsifikasi Arkus Aorta, KAAb: Kalsifikasi Aorta Abdominalis. OPF: Obat Pengikat Fosfat

uji korelasi Spearman. Dari uji ini didapatkan korelasi antara skor KAA dengan skor KAAb segmental dengan $r = 0,582$ ($p < 0,0001$) (Gambar 2).

Demikian pula distribusi sebaran data skor KAA dan skor KAAb gabungan juga tidak normal sehingga dilakukan uji korelasi Spearman. Hasil penelitian menunjukkan terdapat korelasi antara skor KAA dengan skor KAAb gabungan dengan $r = 0,593$ ($p < 0,0001$) (Gambar 3). Tahap kedua dilakukan penilaian ROC dan AUC terhadap skor KAA untuk skor KAAb gabungan > 0 dengan hasil (Gambar 4) nilai AUC skor KAA 0,815 ($p < 0,0001$; IK 95% 0,697-0,932). Nilai

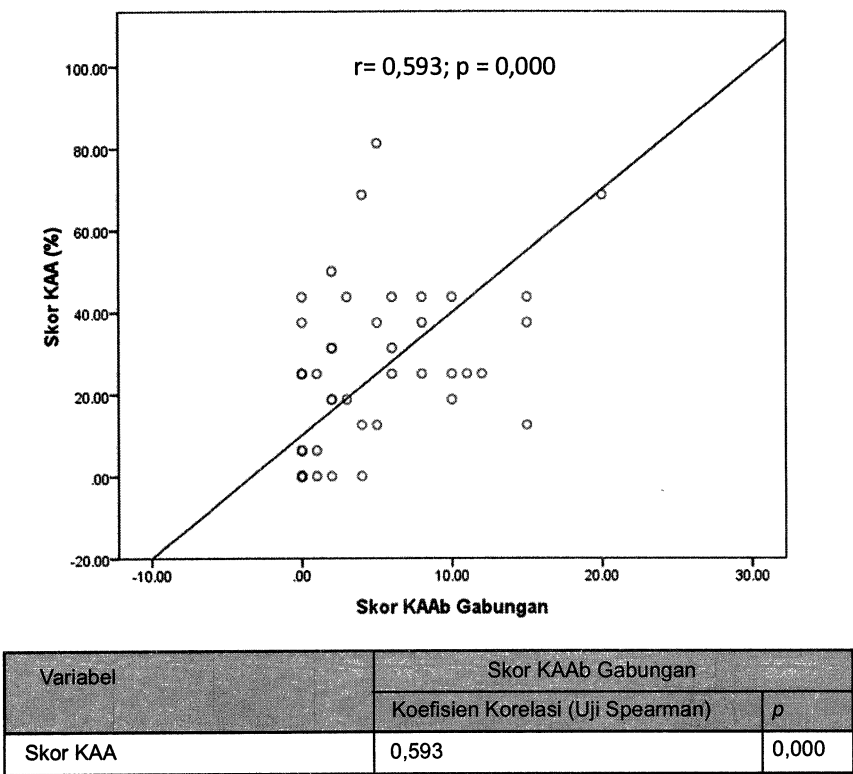
titik potong skor KAA pada skor KAAb gabungan > 0 didapatkan 9,375%.

Kemudian dibuat Dummy table antara skor KAA dan Skor KAAb gabungan kategori 0 dan > 0 dan didapatkan sensitivitas skor KAA terhadap skor KAAb gabungan 87,5%, spesifisitas 73,9%, nilai duga positif 82,4%, dan nilai duga negatif 80,9%.

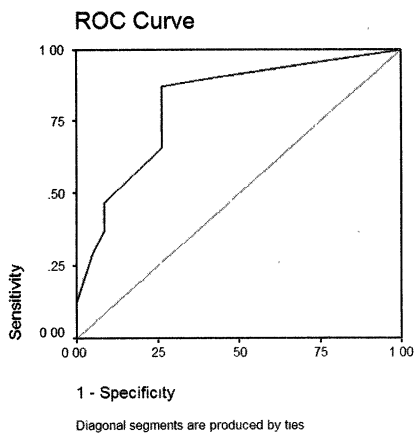


Variabel	Skor KAAb Segmental	
	Koefisien Korelasi (Uji Spearman)	<i>p</i>
Skor KAA	0,582	0,000

Gambar: 2. Diagram Baur Korelasi antara Skor KAA dengan Skor KAAb Segmental



Gambar: 3. Diagram Baur Korelasi antara Skor KAA dengan Skor KAAb Gabungan



	Skor KAAb Gabungan		Total
	>0	0	
Skor KAA ≥9,375%	28	6	34
Skor KAA <9,375%	4	17	21
Total	32	23	55

Sensitivitas = a : $(a+c) = 28/32 = 87,5\%$
Spesifisitas = d : $(b+d) = 17/23 = 73,9\%$
Nilai duga positif = a : $(a+b) = 28/34 = 82,4\%$
Nilai duga negative = d : $(c+d) = 17/21 = 80,9\%$

Gambar: 4. Kurva ROC Skor KAA untuk Skor KAAb Gabungan >0 dan Dummy Table Perhitungan

PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek Penelitian dengan Kalsifikasi Vaskular

Karakteristik Demografik

Penelitian dilakukan secara potong lintang dengan mengambil sampel sebanyak 55 subjek pasien PGK yang menjalani hemodialisis rutin di unit Hemodialisis RSCM yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari penelitian ini didapatkan rerata usia subjek penelitian $50,9 \pm 12,4$ tahun. Menurut *the International Society of Nephrology* tahun 2004 PGK lebih sering didapatkan pada usia di atas 60-65 tahun. Berdasarkan studi *Dialysis Outcomes and Practice Patterns* (DOPPS) didapatkan rerata usia pasien PGK di Amerika $60,5 \pm 15,5$ tahun, di Eropa $60,2 \pm 15,2$ tahun, dan di Jepang $58,6 \pm 12,5$ tahun.³⁵ Dharmeizar³⁶ melakukan studi epidemiologi di Indonesia terhadap 6.040 subjek penelitian dengan rerata usia 41 tahun mendapatkan prevalensi PGK di Indonesia 5,7%. Rerata usia PGK di Indonesia lebih muda, hal ini mungkin terkait etiologi PGK dari subjek penelitian.

Penelitian ini menunjukkan etiologi PGK terbanyak adalah DM (33%), diikuti glomerulonefritis (29%), dan sebanyak 16% etiologi PGK tidak diketahui. Etiologi yang tidak diketahui karena tidak lengkapnya data pada subjek penelitian. Selain itu terkait pula terlambatnya pasien datang pada fasilitas kesehatan sehingga pasien ditemukan sudah pada PGK tahap akhir. Namun data dari *the Indonesian Society of Nephrology* (InaSN) tahun 2000 menunjukkan tiga penyebab PGK terbanyak adalah glomerulonefritis (39,9%), DM (17,5%), dan uropati obstruktif (13,5%).⁶⁸ Sedangkan menurut *Indonesian Renal*

Registry tahun 2007-2008 didapatkan urutan etiologi PGK sebagai berikut glomerulonefritis (25%), DM (23%), hipertensi (20%), dan penyakit ginjal polikistik (10%). glomerulonefritis biasa mengenai usia muda, sedangkan nefropati diabetik menjadi PGK tahap akhir 10-15 tahun setelah onset penyakit. Etiologi PGK bervariasi pada tiap negara. Dari literatur didapatkan DM merupakan etiologi terbanyak PGK di Amerika, sedangkan hipertensi merupakan etiologi tersering pada usia lanjut.³⁷ Untuk daerah Asia, nefrolitiasis didapatkan sebagai etiologi terbanyak PGK pada pasien yang dirawat di rumah sakit Mongolia selama tahun 2002-2005. Sedangkan di Malaysia dan India DM merupakan etiologi terbanyak PGK tahap akhir.³⁶

Karakteristik Klinis Terkait Faktor Risiko Tradisional

Kalsifikasi vaskular didapatkan pada 76% subjek penelitian, hal ini sesuai dengan berbagai penelitian yang mendapatkan kalsifikasi vaskular pada pasien HD berkisar antara 23-84% bergantung pada metoda deteksi dan lokasi kalsifikasi.⁵⁻¹⁴ Kalsifikasi arkus aorta didapatkan pada 71% subjek penelitian sesuai yang didapatkan oleh Ogawa dkk.²⁸ yaitu 71,4% dengan menggunakan teknik pemeriksaan yang sama. Sedangkan untuk kalsifikasi aorta abdominalis didapatkan pada 58% subjek penelitian, mendekati hasil yang didapatkan oleh Okuno dkk.⁷ sebesar 56,5%. Namun hasil ini lebih rendah dibandingkan hasil dari studi *Calcification Outcome in Renal Disease* (CORD) yang mendapatkan kalsifikasi aorta abdominalis pada 81% subjek penelitiannya. Jika dibandingkan terdapat perbedaan karakteristik subjek penelitian pada studi CORD

dengan penelitian ini. Subjek pada penelitian ini berusia lebih muda (50,9 vs 61,4 tahun), tekanan nadi lebih rendah (51,7 vs 67 mmHg), kadar kalsium dan Ca^{2+} lebih rendah (8,88 vs 9,62 mg/dL dan 48,24 vs 50,63 mg^2/dL^2), namun penyerta DM lebih banyak (33% vs 22,9%).¹²

Pada penelitian ini kalsifikasi vaskular didapatkan pada rerata usia lebih tinggi dan pada pria. Usia berperan dalam temuan kalsifikasi aorta juga didapatkan pada penelitian Spiegel dkk.⁹ ($r = 0,63$, $p < 0,0001$), Ogawa dkk.²⁸ (nilai $F=12,62$, $p < 0,001$), dan studi CORD¹² (peningkatan usia dengan progresifitas *Odds Ratio* (OR) 1,103/tahun, $p < 0,0001$). Usia merupakan faktor risiko yang konsisten terhadap kejadian kalsifikasi yang berat atau progresif. Sejalan dengan peningkatan usia akan terjadi peningkatan risiko atherogenik termasuk peningkatan tekanan darah dan tekanan nadi, kolesterol total serum, indeks massa tubuh, intoleransi glukosa/DM, dan inaktivitas fisik.³⁸ Terkait gender hormon androgen sebenarnya menghambat apoptosis VSMS yang diinduksi oleh pirofosfat.³⁹ Namun terdapat perbedaan risiko kardiovaskular terkait gender dihubungkan dengan rasio HDL/kolesterol total dan kebiasaan merokok.³⁸

Sebagian besar subjek penelitian dengan kalsifikasi vaskular memiliki faktor risiko aterosklerosis terbanyak hipertensi diikuti dislipidemia dan DM. Keadaan hipertensi, lipid teroksidasi, dan DM dikaitkan dengan suatu keadaan proinflamasi. Keadaan proinflamasi mengganggu fungsi normal endothelium vaskular termasuk kontrol lokal tonus vaskular, sifat antitrombotik permukaan endothelium, dan adhesi serta diapedesis sel inflamasi. Hilangnya mekanisme pertahanan ini

menyebabkan vasokonstriksi dan pembentukan trombus luminal.^{40,41} Pada penelitian ini subjek penelitian dengan DM didapatkan peningkatan kejadian kalsifikasi vaskular. Demikian pula yang didapatkan pada penelitian Spiegel dkk.⁹ ($r=0,66$, $p < 0,0001$) dan Hashimoto dkk.²⁷ ($p < 0,01$). Yamada dkk.⁴² pada studi kohort selama 3 tahun mendapatkan progresifitas kalsifikasi aorta abdominalis berhubungan dengan *C-Reactive Protein* (CRP), adanya DM, dan perbedaan Ca post dan pre-HD yang besar. Telah diketahui bahwa tingginya glukosa menginduksi ekspresi dari *Bone Morphogenic Protein-2/BMP-2*. BMP-2 akan menginduksi aktivitas Runx2/Cbfa1 (*Core Binding Factor Alpha 1*) yang berperan dalam diferensiasi osteoblastik dari VSMC dan memulai terjadinya kalsifikasi tunika media.^{43,44}

Karakteristik Klinis Terkait PGK

Subjek penelitian dengan kalsifikasi vaskular menjalani HD lebih lama daripada subjek tanpa kalsifikasi (31 vs 47 bulan), hal ini sesuai dengan penelitian Raggi dkk.⁵ ($p < 0,0153$) dan studi CORD¹² (lama HD dengan progresifitas OR 1,110/tahun, $p = 0,002$). Lama HD merupakan faktor risiko kalsifikasi vaskular melalui 2 cara yaitu melalui fluks kalsium dari cairan dialisat dan hilangnya inhibitor kalsifikasi selama HD.^{17,45} Ada juga yang mengaitkan kalsifikasi vaskular dengan perubahan siklus kadar kalsium yang dipengaruhi oleh kadar kalsium pre-HD, ultrafiltrasi selama HD, dan interval intradialitik.⁴² Pada penelitian ini kadar kalsium terkoreksi pre-HD $8,88 \pm 1,50$ mg/dL (sesuai target K/DOQI) jadi tidak terlalu rendah, namun tidak ada data tentang kadar kalsium post-HD. Konsentrasi kalsium cairan dialisat yang digunakan pada penelitian ini ada dua jenis yaitu 3,7 meq/L dan 2,6 meq/L. Sedang-

kan di Jepang dan Australia digunakan cairan dialisis dengan konsentrasi kalsium 3,0 mEq/L.^{17,45} Studi DOPPS yang melibatkan 7 negara di Asia, Amerika, dan Eropa mendapatkan rerata konsentrasi kalsium cairan dialisis 2,9 meq/L.^{35,45} Jadi konsentrasi kalsium cairan dialisis yang digunakan pada subjek penelitian ini lebih tinggi dibandingkan dengan anjuran K/DOQI¹⁷ maupun PERNEFRI²⁵ yaitu 2,5 mEq/L. Kecepatan ultrafiltrasi perlu diper-timbangkan karena hilangnya ultrafiltrat secara konveksi dapat melebihi kelebihan kalsium dari cairan dialisis 3,5 meq/L.³⁷ Sedangkan pada penelitian ini rerata ultrafiltrasi subjek penelitian 3,2 L/sesi HD dengan interval intradialitik 5 jam.

Hasil penelitian ini menunjukkan pencapaian target kontrol metabolisme mineral yang sesuai dengan K/DOQI masih rendah. Keadaan ini didapatkan juga pada berbagai studi epidemiologis di negara-negara maju dalam studi DOPPS I dan II yaitu berkisar antara 40-60%.⁴² Parameter laboratorium mineral tidak berbeda jauh pada subjek dengan dan tanpa kalsifikasi vaskular. Namun produk CaPO_4 sedikit lebih tinggi pada subjek penelitian dengan kalsifikasi vaskular (48,86 vs 46,27 mg^2/dL^2). Produk CaPO_4 berperan dalam merangsang nukleasi apatite (mekanisme pasif) dan perkembangan kalsifikasi vaskular.^{22,46} K/DOQI¹⁷ menyatakan insiden kalsifikasi jaringan lunak tinggi saat produk $\text{CaPO}_4 > 70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$.

Karakteristik Klinis Terkait Terapi

Sebagian besar subjek pada penelitian ini (89%) menggunakan OPF berbasis kalsium. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa pada dekade terakhir sebagian besar pasien PGK menggunakan OPF berbasis Ca yaitu kalsium karbonat

dan kalsium asetat. Namun hal ini pula yang dikaitkan dengan perkembangan kalsifikasi ekstraskeletal termasuk vaskular karena adanya calcium overload.⁴⁷

The AVENIR (AVantagE de la Néphro-protection dans l'Insuffisance Rénale) study yang melibatkan 12 unit dialisis di Perancis mendapatkan dari 420 orang subjek penelitian yang menerima suplemen Ca 53,6%; dengan pemakaian OPF (Ca >1 gram) sebanyak 38,1%.⁴⁸ Rerata asupan Ca dari OPF pada subjek penelitian ini 1,3 gram/hari. KDIGO²⁴ dan PERNEFRI²⁵ menganjurkan asupan Ca termasuk dari OPF <2 gram/hari untuk menghindari keseimbangan kalsium yang positif. PERNEFRI²⁵ menyarankan OPF berbasis Ca hendaknya tidak dipergunakan pada PGK dengan hiperkalsemia. Pedoman K/DOQI tentang penyakit kardiovaskular menyarankan jika kalsifikasi vaskular didapatkan pada 2 tempat atau lebih direkomendasikan pemakaian OPF non-Ca (rekomendasi B).^{22,49}

Peningkatan kejadian kalsifikasi vaskular didapatkan pula pada pasien yang dalam terapi obat hipoglikemik, antidislipidemia, warfarin, dan vitamin D. Rerata kadar GDS pada subjek dalam terapi obat hipoglikemik lebih tinggi dibandingkan pada subjek tanpa terapi (128 vs 96 mg/dL). Demikian pula rerata kolesterol LDL pada subjek dalam terapi antidislipidemia lebih tinggi dibandingkan pada subjek tanpa terapi (108 vs 105 mg/dL). Hal ini menunjukkan rendahnya dilakukan kontrol gula darah dan lipid pada pasien dalam terapi dibandingkan tanpa terapi. Namun harus diakui data ini hanya diambil pada satu kali pemeriksaan, tidak dapat menilai kontrol metabolik secara keseluruhan. Penggunaan warfarin diketahui akan menghambat aktivasi protein yang tergantung vi-

tamin K yaitu *Matrix Gla Protein*/MGP (inhibitor kalsifikasi). Sedangkan vitamin D dikaitkan dengan kalsifikasi vaskular melalui mekanisme hiperkalsemia, peningkatan produk CaxPO₄, penghambatan *Parathyroid*

Hormone - Related Peptide/ PTHrP (inhibitor kalsifikasi), dan peningkatan aktifitas alkali fosfatase.^{46,50} Faktor determinant yang berperan dalam kalsifikasi vaskular berbeda-beda pada berbagai studi (Tabel 4).

Tabel: 4. Beberapa Penelitian Mengenai Kalsifikasi Vaskular Beserta Faktor Determinant Terkait Kalsifikasi Vaskular

Penelitian	Subyek	Tempat Kalsifikasi (Alat Deteksi)	Faktor Determinant
Raggi P et al. (US/2002) ⁵	205 (HD)	Kalsifikasi arteri koroner, katup aorta, dan katup mitral (EBCT)	Untuk kalsifikasi koroner: usia lebih tua, pria, ras kulit putih, DM, lama dialisis, tingginya kadar kalsium dan fosfat. Untuk kalsifikasi valvular: lama dialisis.
Spiegel DM et al. (US/2004) ⁹	129 (HD baru)	Kalsifikasi arteri koroner, aorta, dan valvular (EBCT)	Untuk kalsifikasi koroner: usia, tekanan nadi, DM, dan riwayat merokok. Untuk kalsifikasi aorta: usia dan tekanan nadi.
DelleGrottaglie S et al. (US, <i>RRI-CKD Study</i> /2006) ³¹	799 PGK stadium III-V	Kalsium arteri koroner (MDCT)	Usia, pria, DM, dan riwayat penyakit jantung koroner.
Yamada K et al. (Jepang/2007) ⁴²	71 (HD)	Progresifitas kalsifikasi aorta abdominal pemeriksaan serial 2x (CT abdomen)	Δ ACI/tahun: berhubungan positif dengan CRP, DM, dan Δ kalsium, berhubungan negatif dengan status premenopausal pada wanita.
Schlieper G et al. (Jerman/2008) ¹¹	212(HD)	Kalsifikasi akses vaskular (foto polos fistula AV atau graft sintetik)	Pria, DM, dan lama dialisis.
Honkanen E et al. (CORD study/2008) ¹²	933 (HD)	Kalsifikasi aorta abdominalis (foto polos abdomen lateral)	Prediktor kejadian dan beratnya kalsifikasi: usia, lama dialisis, dan riwayat penyakit kardiovaskular.
Shantouf R et al.(US/2009) ³¹	137 (HD)	Kalsifikasi arteri koroner (EBCT)	Usia, lama dialisis, DM, dan alkali fosfatase serum.
Hashimoto H et al.(Jepang/2009) ²⁷	239 (pasien rawat jalan)	Kalsifikasi arkus aorta (foto toraks PA)	DM dan disfungsi ginjal
Ogawa T et al. (Jepang/2009) ²⁸	63(HD)	Kalsifikasi arkus aorta (foto toraks PA dan MDCT)	Usia dan tekanan nadi.

Keterangan: *RRI-CKD: Renal Research Institute-Chronic Kidney Disease; CORD: Calcification Outcome in Renal Disease; EBCT: Electron-Beam Computed Tomography, MDCT: Multislice Detector Computed Tomography, AV: arterio-venous, ACI: Aortic Calcification Index, HD: hemodialisis, Δ : perbedaan*

Derajat Kalsifikasi Vaskular Subjek Penelitian

Median skor KAA yang didapatkan pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan dengan yang didapatkan oleh Ogawa dkk.²⁸ (18,75% vs 5,00%). Sedangkan parameter klinis dibandingkan penelitian Ogawa, pada penelitian ini subjek penelitian berusia lebih muda (50,9 vs 64,6 tahun), lebih banyak pria (60% vs 50,8%), lebih sedikit yang DM (31% vs 47,6%), dan lama HD lebih singkat (43 vs 95 bulan). Melihat parameter klinis pada subjek penelitian ini lebih baik namun skor KAA didapatkan lebih tinggi, mungkin disebabkan komorbid lain yang tidak dijelaskan pada penelitian Ogawa. Pada penelitian ini dislipidemia mencapai 47%, selain itu durasi HD juga lebih singkat (10 jam/minggu vs 12 jam/minggu) yang semuanya dapat berperan pada beratnya kalsifikasi vaskular.

Median skor KAAb segmental pada penelitian ini 25% dengan median skor KAAb gabungan 2,0. Pada studi CORD didapatkan rerata skor KAAb gabungan $10,3 \pm 0,3$. Seperti telah dinyatakan sebelumnya subjek pada penelitian ini berusia lebih muda, tekanan nadi lebih rendah, kadar kalsium dan $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ lebih rendah dibanding pada studi CORD.¹²

Nilai Diagnostik Skor Kalsifikasi Arkus Aorta dalam Deteksi Kalsifikasi Vaskular

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat korelasi sedang antara skor KAA dengan skor KAAb segmental ($r = 0,582$, $p < 0,0001$) dan korelasi sedang antara skor KAA dengan skor KAAb gabungan ($r = 0,593$, $p < 0,0001$). Hashimoto dkk.²⁷ menilai kalsifikasi pada arkus aorta dan aorta abdominalis dengan 3 pemeriksaan

yaitu foto toraks PA (*grading*), foto polos abdomen lateral (panjang dalam mm), dan CT scan abdomen (Indeks Kalsifikasi Aorta Abdominalis/IKAAb dalam %) pada 239 pasien rawat jalan. Skor KAAb yang dinilai tidak menggunakan sistem skor KAAb Kauppila, tetapi menghitung panjang kalsifikasi aorta abdominalis dalam mm. Korelasi positif didapatkan antara panjang KAAb dari foto polos abdomen lateral dan persentase IKAAb dari CT abdomen ($r = 0,671$, $p < 0,01$). Panjang KAAb juga berhubungan positif dengan *grading* KAA (berturut-turut $30,3 \pm 15,5$ mm, $58,9 \pm 14,2$ mm, $75,3 \pm 21,2$ mm, dan $145,0 \pm 14,2$ mm pada *grading* KAA 0, 1, 2, dan 3. Demikian pula *grading* KAA berkorelasi positif dengan persentase IKAAb (berturut-turut $2,5 \pm 0,8\%$, $7,4 \pm 1,7\%$, $15,6 \pm 2,7\%$, dan $21,2 \pm 4,3\%$ pada *grading* KAA 0, 1, 2, dan 3).²⁷

Ogawa dkk.²⁸ dengan sistem skor KAA dari foto toraks PA pada 63 pasien HD melakukan kuantifikasi dengan volume kalsifikasi arkus aorta (MSCT) dan mendapatkan korelasi kuat kedua pemeriksaan dengan $r = 0,635$ ($p < 0,001$). Pada penelitian ini dibandingkan sistem skor KAA Ogawa dengan skor KAAb Kauppila didapatkan korelasi sedang kedua pemeriksaan tersebut.

Dari penilaian ROC dan AUC didapatkan nilai titik potong skor KAA untuk skor KAAb gabungan > 0 sebesar 9,375% dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi yaitu 87,5% dan 73,9%. Nilai duga positif dan nilai duga negatif skor KAA dalam deteksi kalsifikasi vaskular juga cukup tinggi yaitu 82,4% dan 80,9%. Dengan memakai titik potong ini pula diharapkan pasien dengan skor KAA $\geq 9,375\%$ untuk ditelusuri lebih jauh kalsifikasi vaskular di tempat lain.

Seperti pada penelitian Hashimoto dkk.²⁷ meningkatnya *grading* KAA berkorelasi positif dengan panjang KAAb menunjukkan derajat kalsifikasi pada aorta secara keseluruhan. Sebenarnya kalsifikasi kardiovaskular dapat berupa kalsifikasi aterosklerotik, kalsifikasi arteri medial, kalsifikasi katup jantung, dan calciphylaxis vaskular dengan mekanisme yang *overlapping*. Pada kalsifikasi aterosklerotik berperan kombinasi dari nekrosis selular, inflamasi, dan desposisi kolesterol. Pada kalsifikasi arteri medial berperan migrasi miofibroblast adventisia yang akan mengalami diferensiasi menjadi *osteo-blast-like cells* yang mempunyai kapasitas kalsifikasi.

Pada kalsifikasi katup jantung stimulus kalsifikasi merupakan kombinasi stres mekanis dan inflamasi pada katup. Sedangkan calciphylaxis terjadi bila solubilitas fisiologis kalsium fosfat terlampaui $>60 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ dan ini tidak tergantung pada proses osteogenik aktif.⁵¹ Dapat dilihat bahwa mekanisme terjadinya kalsifikasi vaskular yang dominan berbeda-beda pada berbagai tempat.

Penilaian sistem skor KAA dari Ogawa lebih sederhana dibandingkan skor KAAb dari Kauppila (referensi internasional). Dibandingkan dengan *grading* KAA dari Hashimoto, sistem skor Ogawa ini lebih bersifat kuantitatif dan telah pula dilakukan kuantifikasi dengan EBCT toraks. Melalui penelitian ini dapat dilihat skor KAA mempunyai nilai diagnostik yang cukup tinggi dalam deteksi kalsifikasi vaskular. Diharapkan pasien PGK yang telah rutin dilakukan pemeriksaan foto toraks PA, pemeriksaan ini dapat dijadikan skrining awal deteksi kalsifikasi vaskular yang akan ditelusuri lebih lanjut.

Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian

Kelebihan pada penelitian ini adalah penelitian ini memberikan gambaran nilai diagnostik skor KAA dalam deteksi kalsifikasi vaskular pada pasien HD dengan membandingkannya dengan foto polos abdomen lateral. Evaluasi foto toraks PA merupakan suatu prosedur yang mudah, sederhana, dan yang telah rutin dilakukan ini dapat menjadi pemeriksaan skrining awal dalam deteksi kalsifikasi vaskular pada pasien HD. Penelitian ini juga memberikan gambaran karakteristik pasien HD dengan kalsifikasi vaskular, yang tentunya mempunyai karakteristik yang berbeda dengan pasien HD di negara lain terkait perbedaan demografi dan praktek klinis di setiap unit HD.

Keterbatasan penelitian ini adalah hasil skor KAA dan skor KAAb gabungan yang didapatkan tidak dikuantifikasi dengan pemeriksaan CT scan (baku emas) baik pada arkus aorta dan aorta abdominalis. Selain itu jumlah sampel yang kecil tidak memungkinkan untuk dilakukan studi diagnostik dengan melibatkan beberapa parameter klinis yang ada. Data laboratorium subjek penelitian juga diambil pada satu kali pemeriksaan sehingga tidak dapat menggambarkan kontrol mineral secara keseluruhan. Perlu penelitian lebih lanjut pula dengan metoda berbeda untuk mencari faktor determinan yang berperan pada kalsifikasi vaskular pasien HD di Indonesia.

KESIMPULAN

- Peningkatan kejadian kalsifikasi vaskular didapatkan pada pasien HD rutin dengan rerata usia yang lebih tinggi, gender pria, DM, lama HD lebih panjang, subjek yang dalam terapi OPF berbasis kalsium, obat hipoglikemik, anti-

- dislipidemia, warfarin, dan vitamin D.
- Skor KAA mempunyai nilai diagnostik yang cukup baik dalam deteksi kalsifikasi vaskular pada pasien dengan HD rutin (sensitivitas 87,5%, spesifisitas 73,9%, nilai duga positif 82,4%, dan nilai duga negatif 80,9% untuk skor KAA $\geq 9,375\%$).

SARAN

- Perlu penelitian lebih lanjut dengan metoda penelitian yang berbeda untuk mengetahui faktor risiko yang benar-benar berperan dalam kalsifikasi vaskular pada pasien PGK dengan HD di Indonesia.

- Skor KAA dapat digunakan untuk skrining awal dalam deteksi kalsifikasi vaskular pada pasien HD rutin karena memiliki nilai diagnostik yang cukup tinggi, Perlu penelitian lebih lanjut berupa studi diagnostik yang menggabungkan beberapa parameter klinis termasuk skor KAA untuk dibandingkan dengan baku emas (MSCT).
- Mengingat tingginya kalsifikasi vaskular pada pasien HD perlu dipertimbangkan alternatif dalam tatalaksana pasien HD yang telah terdeteksi kalsifikasi vaskular berupa pembatasan asupan kalsium, pertimbangan beralih kepada pema-kaian OPF non-kalsium, dan strategi HD yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wang M, Liang YG, Si JL, Hong N, Zhang M. Vascular Calcification in Maintenance Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2009;28:15-20.
2. Shroff RC, Shanahan CM. The Vascular Biology of Calcification. *Seminars in Dialysis* 2007;20:103-9.
3. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:213-6.
4. Ketteler M, Westenfeld R, Schlieper G, Brandenburg V. Pathogenesis of Vascular Calcification in Dialysis Patients. *Clin Exp Nephrol.* 2005;9:265-70.
5. Raggi P, Boulay A, Chasan TS, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac Calcification in Adult Hemodialysis Patients: A link Between End-Stage Renal Disease and Cardiovascular Disease? *Jam Coll Cardiol.* 2002;39:695-701.
6. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of Sevelamer and Calcium on Coronary Artery Calcification in Patients New to Hemodialysis. *Kidney Int.* 2005;68:1815-24.
7. Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, Fujino Y, Kohno K, Maeno Y, et al. Presence of Abdominal Aortic Calcification is Significantly Associated with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49:417-25.
8. Goodman WG, Goldin J, Kuizon B, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-Artery Calcification in Young Adults with End-Stage Renal Disease who are Undergoing Dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342:1478-83.
9. Spiegel DM, Raggi P, Mehta R, Lindberg JS, Chonchol M, Ehrlich J, et al. Coronary and Aortic Calcifications in Patients New to Dialysis. *Hemodialysis International* 2004;8:265-72.
10. Gelev S. Vascular Calcification and Atherosclerosis in Hemodialysis Patients: What can We Learn from the Routine Clinical Practice? *Int Urol Nephrol.* 2008;40:763-70.
11. Schlieper G, Krager T, Djuric Z, Damjanovic T, Markovic N, Schurgers LJ, et al. Vascular Access Calcification Predicts Mortality in Hemodialysis Patients. *Kidney Int.* 2008;74:1505-7.

12. Honkanen E, Kaupilla L, Wikström B, Rensma PL, Krzesinski JM, Aasarod K, et al. Abdominal Aortic Calcification in Dialysis Patients: Results of the CORD Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:4009-15.
13. Kestenbaum BR, Adeney KL, De Boer IH, Ix JH, Shlipak MG, Siscovick DS. Incidence and Progression of Coronary Calcification in Chronic Kidney Disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Kidney Int*. 2009;76:991-8.
14. Piers LH, Touw HRW, Gansevoort R, Franssen CFM, Oudkerk M, Zijlstra F, et al. Relation of Aortic Valve and Coronary Artery Calcium in Patients With Chronic Kidney Disease to the Stage and Etiology of the Renal Disease. *Am J Cardiol*. 2009;103:1473-7.
15. Kalpakian MA, Mehrotra R. Vascular Calcification and Disordered Mineral Metabolism in Dialysis Patients. *Seminars in Dialysis* 2007;20:139-43.
16. Sinha S, Eddington H, Kalra PA. Vascular Calcification: Lessons from Scientific Models. *Journal of Renal Care* 2009;35:51-6.
17. K/DOQI Work Group. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:S1-201.
18. Fujiu A, Ogawa T, Matsuda N, Ando Y, Nitta K.. Aortic Arch Calcification and Arterial Stiffness are Independent Factors for Diastolic Left Ventricular Dysfunction in Chronic Hemodialysis Patients. *Circ J*. 2008;72:1768-72.
19. Adragão T, Pire A, Birn R, Curt JD, Luca C, Gonçalves M, et al. A Plain X-Ray Vascular Calcification Score is Associated with Arterial Stiffness and Mortality in Dialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:997-1002.
20. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2208-18.
21. Blacher J, Gue'rin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial Calcifications, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk in ESRD. *Hypertension* 2001;38:938-42.
22. Afzali B, Goldsmith DJA. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. In *UpToDate* version 17.1 2009.
23. Bellasi A, Raggi P. Techniques and Technologies to Assess Vascular Calcification. *Seminars in Dialysis* 2007;20:129-31.
24. KDIGO Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2009;76:S121-30.
25. PERNEFRI. Konsensus Gangguan Mineral dan Tulang pada Penyakit Ginjal Kronik (GMT-PGK). 1st ed. Jakarta: PERNEFRI; c 2009.1-77p.
26. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, Ratti C, Wildman RP, Block GA, et al. Correlation of Simple Imaging Tests and Coronary Artery Calcium Measured by Computed Tomography in Hemodialysis Patients. *Kidney Int*. 2006;70:1623-28.
27. Hashimoto H, Lijima K, Hashimoto M, Son BK, Ota H, Ogawa S, et al. Validity and Usefulness of Aortic Arch Calcification in Chest X-Ray. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16: 256-64.
28. Ogawa T, Ishida H, Matsuda N, Fujiu A, Matsuda A, Ito K, et al. Simple Evaluation of Aortic Arch Calcification by Chest Radiography in Hemodialysis Patients. *Hemodialysis Int*. 2009;13:301-6.
29. Muntner P, Ferramosca E, Bellasi A, Block GA, Raggi P. Development of a Cardiovascular Calcification Index Using Simple Imaging Tools in Haemodialysis Patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:508-14.
30. Barreto DV, Barreto FC, Carvalho AB, Cuppari L, Cendoroglo M, Draibe SA, et al. Coronary Calcification in Hemodialysis Patients: the Contribution of Traditional and Uremia-Related Risk Factors. *Kidney Int*. 2005;67:2085-7.
31. Dellegrottaglie S, Saran R, Gillespie B, Zhang X, Chung S, Finkelstein F, et al. Prevalence and Predictors of Cardiovascular Calcium in Chronic Kidney Disease (from the Prospective Longitudinal RRI-CKD Study). *Am J Cardiol*. 2006;98:571-6.

32. Coen G, Manni M, Mantella D, Pierantozzi A, Balducci A, Condo S, et al. Are PTH Serum Levels Predictive of Coronary Calcifications in Haemodialysis Patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2007;1-6.
33. Wald R, Sarnak MJ, Tighiouart H, Cheung AK, Levey AS, Eknoyan G, et al. Disordered Mineral Metabolism in Hemodialysis Patients: An Analysis of Cumulative Effects in the Hemodialysis (HEMO) Study. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:531-40.
34. Ballinger PW, Frank ED. *Merrill's Atlas of Radiographic Positions & Radiologic Procedures*. 10th ed. Philadelphia: Mosby; c2003.158p.
35. Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, et al. Magnitude and Impact of Abnormal Mineral Metabolism in Hemodialysis Patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2003;44(S2):S34-8.
36. Tsukamoto Y, Wang HY, Becker G, Chen HC, Han D-A, Harris D, et al. Report of the AsianForum of Chronic Kidney Disease Initiative (AFCKDI) 2007. "Current Status and Perspective of CKD in Asia": Diversity and Specificity among Asian Countries. *Clin Exp Nephrol*. 2009;13:249-56.
37. Hutchison AJ. Dialysate Calcium and Calcium/Phosphate Balance in Hemodialysis. *Hemodialysis Int*. 2007;11:S27-33.
38. Wilson PWF. Overview of the Risk Factors for Cardiovascular Disease. In *UpToDate* version 17.1 2009.
39. Son BK, Akishita M, Iijima K, Ogawa S, Maemura K, Yu J, et al. Androgen Receptor-Dependent Transactivation of Growth Arrest-Specific Gene 6 Mediates Inhibitory Effects of Testosterone on Vascular Calcification. *J Biol Chem*. 2010;285(10):7537-44.
40. Selwyn AP, Braunwald E. Ischemic Heart Disease. In: Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Ed. New York: McGraw-Hill; 2008. 1434-44p.
41. Afzali B, Goldsmith DJA. Biology of Vascular Calcification in Renal. In *UpToDate* version 17.1 2009.
42. Yamada K, Fujimoto S, Nishiura R, Komatsu H, Tatsumoto M, Sato Y, et al. Risk Factors of the Progression of Abdominal Aortic Calcification in Patients on Chronic Haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2032-7.
43. Eddington H, Sinha S, Kalra PA. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: a Clinical Review. *Journal of Renal Care* 2009;35(S1):45-50.
44. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier 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.
45. Toussaint N, Cooney P, Kerr PG. Review of Dialysate Calcium Concentration in Hemodialysis. *Hemodialysis Int*. 2006;10:326-37.
46. Shioi A. Renal Osteopathy Society: Disorders of Bone and Mineral Metabolism and Vascular Calcification. *Ther Apher Dial*. 2006;10(S1).
47. Wald R, Tentori F, Tighiouart H, Zager PG, Miskulin DC. Impact of the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in a Large Dialysis Network. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:257-66.
48. PharmD NT, Boini S, Kessler M, Briançon S, Frimat L. Chronic Kidney Disease: Appropriateness of Therapeutic Management and Associated Factors in the AVENIR Study. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2009;15:121-8.
49. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:16-153.
50. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular Calcification: The Killer of Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1453-64.
51. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular Calcification: Pathobiological Mechanisms and Clinical Implications. *Circ Res*. 2006;99:1044-59.