



CrossMark

## Hubungan antara osteopontin dengan rasio Ca: Mg dan nilai Ca X P: Studi pada penderita penyakit ginjal tahap akhir

Muh Agus Barliyan<sup>1\*</sup>, Indranila Kustarini Samsuria<sup>1</sup>, Muji Rahayu<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Background:** End-stage renal disease (ESRD) can impair mineral metabolisms in the human body, such as calcium (Ca), magnesium (Mg), and phosphate (P). Osteopontin is released by the kidneys and inhibits vascular calcification. Examination of the Ca:Mg ratio and Ca x P product in ESRD to see vascular calcification complications and is considered better than a single examination.

**Objective:** To analyze the correlation of osteopontin levels with the ratio of Ca: Mg and product Ca x P in ESRD patients.

**Methods:** Analytic observational study with cross sectional approach was conducted in February-June 2019 involving 30 ESRD patients while hemodialysis at Permata Medika Hospital in Semarang with consecutive sampling. They were screened according

to the inclusion and exclusion criteria. Calcium, magnesium and phosphate levels were measured using K lite cornley with the Ion-Selective Electrode (ISE) method. The Ca:Mg ratio and Ca x P product were calculated manually. Osteopontin levels were measured using the ELISA method. Correlation using Spearman test with  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** The median Ca:Mg ratio was 4.63 (3.27 - 5.58) and the Ca x P product was 58.26  $\text{mg}^2/\text{dl}^2$  (19.53 - 111.24). Correlation of osteopontin with Ca:Mg ratio and Ca x P product are respectively with  $r = 0.370$  ( $p = 0.044$ ) and with  $r = 0.406$  ( $p = 0.026$ ).

**Conclusion:** Osteopontin is correlated to the level of Ca:Mg ratio and Ca x P product in ESRD patients.

**Keywords:** ESRD, osteopontin, Ca:Mg ratio, Ca x P product

**Cite This Article:** Barliyan, M.A., Samsuria, I.K., Rahayu, M. 2020. Hubungan antara osteopontin dengan rasio Ca: Mg dan nilai Ca X P: Studi pada penderita penyakit ginjal tahap akhir. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1293-1297. DOI: [10.15562/ism.v11i3.611](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.611)

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) dapat mempengaruhi metabolisme mineral, seperti kalsium (Ca), magnesium (Mg), dan fosfat (P). Osteopontin yang dikeluarkan oleh ginjal berfungsi menghambat kalsifikasi vaskuler. Pemeriksaan rasio Ca:Mg dan nilai Ca x P pada PGTA untuk melihat komplikasi kearah kalsifikasi pembuluh darah dan dianggap lebih baik daripada pemeriksaan tunggal.

**Tujuan:** Menganalisis korelasi kadar osteopontin dengan rasio Ca:Mg dan nilai Ca x P pada pasien PGTA.

**Metode:** Penelitian observasional analitik dengan pendekatan potong lintang dilakukan pada bulan Februari-Juni 2019 melibatkan 30 pasien PGTA saat melakukan hemodialisis di RS Permata Medika Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan

eksklusi dengan teknik *consecutive sampling*. Kadar kalsium, magnesium dan fosfat diukur menggunakan alat *K lite cornley* dengan metode *Ion Selective Electrode* (ISE) dan rasio Ca:Mg dan Ca x P dihitung manual. Pemeriksaan kadar osteopontin menggunakan metode ELISA. Analisis statistika menggunakan uji *Spearman* dengan  $p < 0,05$  dianggap bermakna.

**Hasil:** Hasil median rasio Ca:Mg adalah 4,63 (3,27 – 5,58) dan nilai Ca x P adalah 58,26  $\text{mg}^2/\text{dl}^2$  (19,53 – 111,24). Korelasi osteopontin dengan rasio Ca:Mg dan nilai Ca x P berturut-turut adalah  $r = 0,370$  ( $p = 0,044$ ) dan  $r = 0,406$  ( $p = 0,026$ ).

**Simpulan:** Kadar osteopontin berkorelasi dengan rasio Ca:Mg dan nilai Ca x P pada pasien PGTA.

**Kata kunci:** PGTA, osteopontin, rasio Ca:Mg, nilai Ca x P

**Sitasi Artikel ini:** Barliyan, M.A., Samsuria, I.K., Rahayu, M. 2020. Hubungan antara osteopontin dengan rasio Ca: Mg dan nilai Ca X P: Studi pada penderita penyakit ginjal tahap akhir. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1293-1297. DOI: [10.15562/ism.v11i3.611](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.611)

### PENDAHULUAN

Penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) merupakan penyakit ginjal kronis yang sangat berat (derajat 5) yang memerlukan terapi hemodialisis, dialisis

peritoneal dan transplantasi ginjal.<sup>1,2</sup> Angka kejadian untuk PGTA meningkat setiap tahunnya, hal ini dapat dilihat dari data *The United States renal data system* (USRDS) tahun 2013 meningkat menjadi 3.200.000 dengan tingkat pertumbuhan

<sup>1</sup>Bagian Patologi Klinis, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia  
<sup>2</sup>Bagian Patologi Klinis, Rumah Sakit Umum Pusat Dr.Kariadi, Semarang, Indonesia

\*Korespondensi:  
M Agus Barliyan; Bagian Patologi Klinis, Fakultas Kedokteran Universitas;  
[dr.agusbarliyan@gmail.com](mailto:dr.agusbarliyan@gmail.com)

Diterima: 07-09-2020  
Disetujui: 24-11-2020  
Diterbitkan: 01-12-2020

6%. Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013, menunjukkan prevalensi penyakit gagal ginjal tertinggi ada di Provinsi Sulawesi Tengah sebesar 0,5% sedangkan di Semarang menduduki peringkat ke 4.<sup>3,4</sup>

Penyakit ginjal tahap akhir tidak dapat dipulihkan dan diterapi dengan hemodialisis sehingga dapat menyebabkan kelainan antara lain gangguan cairan, anemia, gangguan metabolisme tulang dan mineral, dislipidemia, dan kekurangan protein.<sup>5,6</sup> Ginjal dalam pengaturan mineralisasi dan resorpsi tulang dipegang oleh osteopontin (OPN). Osteopontin merupakan glikoprotein pleiotropik yang dihasilkan oleh berbagai tipe sel, termasuk tulang, otot polos, sel epitel dan endotel. Osteopontin juga dalam pengaturan imunitas dan peradangan, angiogenesis, dan apoptosis.<sup>7</sup> Salah satu peningkatan osteopontin disebabkan oleh adanya aterosklerosis.<sup>8</sup> Peningkatan osteopontin sesuai dengan penelitian Lorenzen dkk., (2010) yang menunjukkan hubungan osteopontin dan penanda fungsi ginjal lainnya (kreatinin, homosistein, dan dimetilarginin simetris) dengan faktor risiko kalsifikasi pembuluh darah pada kardiovaskular ( $r=0,36$ ,  $p=0,0213$ ).<sup>9</sup> Beberapa penelitian menghubungkan beberapa kombinasi parameter mineral dengan kejadian kalsifikasi pembuluh darah diantaranya dengan mengukur rasio Ca:Mg dan nilai Ca x P. Kalsium dan magnesium berfungsi bertolak belakang dalam tubuh, proses peradangan, dan banyak aktivitas fisiologis lainnya. Peran dari kalsium dan magnesium pada keseimbangan tubuh menjadikan rasio Ca:Mg dianggap lebih informatif daripada kedua ion secara terpisah.<sup>10,11</sup> Sedangkan gangguan hiperfosfatemia pada PGTA

akan mempengaruhi kadar dari kalsium untuk mengurangi kadar fosfat dalam tubuh sehingga nilai Ca x P dianggap baik untuk komplikasi PGTA ke arah kalsifikasi pembuluh darah.<sup>12</sup> Penelitian yang mendukung yaitu dari Sato dkk., (2018) menunjukkan pasien PGTA dengan rasio Ca:Mg meningkat ( $p=0,037$ ) menggambarkan kematian karena gangguan kalsifikasi pembuluh darah pada kardiovaskular yang lebih akurat dibanding dengan parameter tunggal Mg.<sup>13</sup> Penelitian Qi Dai dkk., (2012) juga memperlihatkan hasil rasio Ca:Mg dapat membantu untuk memahami keseimbangan antara Ca dan Mg dalam etiologi dan pencegahan penyakit ginjal dan pengurangan angka kematian akibat pembuluh darah ( $p=0,05$ ).<sup>11</sup> Parameter nilai Ca x P diteliti oleh Penelitian dari Saha dkk., (2012) menunjukkan penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas di antara pasien dengan penyakit ginjal kronis (PGK) yang sudah menderita PGTA dengan mengukur peningkatan Ca x P ( $p<0,05$ ).<sup>7</sup> Peneliti ingin melihat komplikasi PGTA untuk kejadian kalsifikasi pembuluh darah dengan melihat hubungan antara osteopontin sebagai penghambat mineralisasi pada pasien PGTA dengan parameter rasio Ca:Mg dan nilai Ca x P sebagai risiko kalsifikasi pembuluh darah.

## DESAIN DAN METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan dengan metode potong lintang di RS Permata Medika Semarang pada bulan April – Juni 2019. Kriteria inklusi penelitian meliputi pasien penderita ginjal tahap akhir, suhu normal, dan tekanan darah normal. Kriteria eksklusi penelitian meliputi pasien dengan osteoporosis, gangguan tiroid, paratiroid dan kanker. Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling* dengan jumlah sampel minimal 30. Pasien poli hemodialisis mendatangi *informed consent* sebelum dimasukkan ke dalam penelitian. Penelitian ini sudah mendapatkan layak etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dengan nomor No.95/EC/KEPK/FK UNDIP/IV/2019.

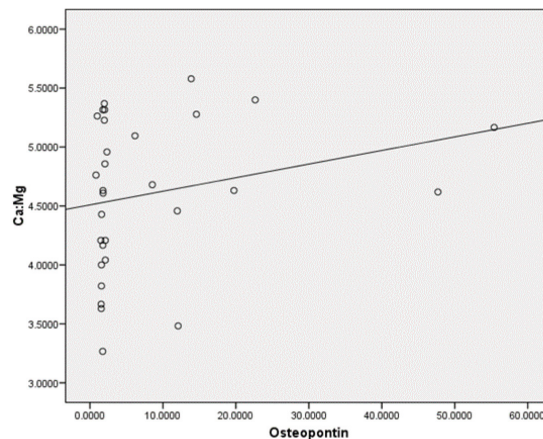
Pemeriksaan osteopontin diperiksa dengan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) sedangkan pemeriksaan kalsium, magnesium dan fosfat menggunakan alat *K lite cornley* dengan metode *ion selective electrode* (ISE). Uji normalitas data menggunakan *Saphiro-Wilk* sedangkan uji korelasi pada variabel menggunakan uji *Spearman*. Analisis statistik menggunakan SPSS versi 15.0. Kemaknaan dinilai dengan nilai  $p<0,05$ .

**Tabel 1.** Data karakteristik pasien penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) di RS Permata Medika Semarang pada bulan April – Juni 2019

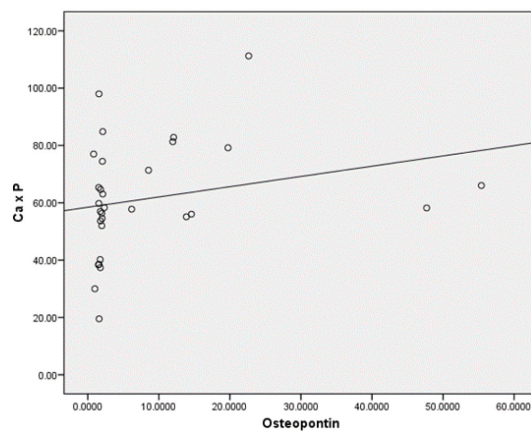
Variabel	n	%	Mean ± SD	Median (min – max)
Jenis kelamin				
Laki-laki	18	60,0		
Perempuan	12	40,0		
Umur (tahun)			53,30 ± 11,37	52,5 (32 – 80)
<45	7	23,3		
45-65	19	63,3		
>65	4	13,4		
Ureum (mg/dL)			121,39 ± 35,36	112,75 (65,7 – 246)
Kreatinin (mg/dL)			8,48 ± 3,49	7,39 (2,84 – 17,52)
Kalsium (Ca) (mg/dL)			10,16 ± 0,73	10,1 (8,8 – 11,9)
Magnesium (Mg) (mg/dL)			2,25 ± 0,34	2,15 (1,8 – 3)
Fosfat (P) (mg/dL)			6,06 ± 1,95	6,05 (2,1 – 10,3)
Osteopontin (µg/dL)			8,24 ± 13,23	1,99 (0,82 – 55,4)
rasio Ca : Mg			4,60 ± 0,64	4,63 (3,27 – 5,58)
Ca x P (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )			61,40 ± 19,72	58,26 (19,53 – 111,24)

**Tabel 2.** Korelasi rasio Ca:Mg dan Ca X P dengan kadar osteopontin pada pasien penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) di RS Permata Medika Semarang pada bulan April – Juni 2019

Variabel	Osteopontin		Keterangan
	r	p	
Rasio Ca : Mg	0,370	0,044	Positif, lemah, signifikan
Ca x P	0,406	0,026	Positif, sedang, signifikan



**Gambar 1.** Scatter plot osteopontin dengan rasio Ca:Mg



**Gambar 2.** Scatter plot osteopontin dengan nilai Ca x P

## HASIL

Subyek penelitian melibatkan 30 orang pasien, sebanyak 18 subyek penelitian berjenis laki-laki dan 12 subyek penelitian berjenis kelamin perempuan. Usia subyek penelitian menunjukkan usia terbanyak pada rentang 45 - 65 tahun kemudian diikuti oleh usia <45 tahun dan >65 tahun. Sampel penelitian sesuai diagnosis PGTA berdasarkan diagnosis oleh klinisi spesialis penyakit dalam (Tabel 1).

Hasil uji korelasi antara rasio Ca:Mg dengan kadar osteopontin (Tabel 2) diperoleh  $r=0,370$  ( $p=0,044$ ), artinya terdapat hubungan positif lemah (Gambar 1).

Hasil uji hubungan antara nilai Ca x P dengan kadar osteopontin (Tabel 2) diperoleh  $r=0,406$  ( $p=0,026$ ), artinya terdapat hubungan positif sedang (Gambar 2).

## DISKUSI

Penelitian ini melibatkan 30 orang penderita PGTA dengan hemodialisis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Mayoritas usia pasien PGTA yang menjalani terapi hemodialisis berkisar antara 45-65 tahun (63,3%). Hasil dari penelitian ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa usia akan mempengaruhi eGFR  $\pm 10$  cc/min/1,73 m<sup>2</sup> per dekade setelah usia 40 tahun. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Puspita (2015) dimana rata-rata usia penderita PGTA yang menjalani hemodialisis ialah 41-60 tahun (42%).<sup>14,15</sup> Laki-laki memiliki proporsi dominan untuk menderita PGTA. Secara teori didapatkan adanya risiko terhadap kejadian hipertensi, diabetes, merokok, paparan zat toksik, alkohol dan gaya hidup yang kurang diperhatikan pada laki-laki, sehingga laki-laki dominan untuk menderita PGTA.<sup>16</sup>

Kadar ureum dan kreatinin pada penelitian didapatkan diatas rentangan kadar normal. Hal ini sesuai dengan Hossain (2017) yang menunjukkan adanya peningkatan BUN sebesar  $31,42 \pm 1,38$   $\mu\text{mol/L}$  dan kreatinin sebesar  $506,51 \pm 7,89$   $\mu\text{mol/L}$  akibat penurunan fungsi ginjal tidak dapat mengeluarkan ureum dan kreatinin dari tubuh.<sup>17,18</sup>

Korelasi osteopontin dengan rasio Ca:Mg pada penelitian ini memiliki korelasi positif lemah yang bermakna. Secara teori, osteopontin mempunyai fungsi sebagai penghambat kalsifikasi vaskular dengan cara mencegah peningkatan kalsium fosfat dan menginduksi resorpsi mineral di sel. Peningkatan kadar osteopontin dapat ditemukan pada keadaan kalsifikasi vaskular, aterosklerosis, dan penyakit kardiovaskuler yang terkait dengan remodeling vaskuler akibat dari adanya hipertensi, penyakit ginjal kronis, dan diabetes mellitus.<sup>19,20</sup> Hasil dari penelitian ini didapatkan osteopontin tidak dalam kadar yang tinggi, hal ini disebabkan kadar kalsium yang masih batas normal, sedangkan osteopontin sendiri bekerja pada alur penghambat pembentukan kalsium.<sup>21</sup> Keseimbangan kalsium dan magnesium sesuai dengan penelitian Ishaq dkk., (2016) menunjukkan hubungan negatif kadar magnesium setelah dihemodialisis ( $p=0,000$ ) sedangkan ada hubungan positif dengan kadar kalsium dengan ( $p=0,000$ ). Pasien PGTA yang dihemodialisis akan meningkatkan kalsium dan menurunkan magnesium sehingga dapat melihat komplikasi gangguan ginjal yang menjalani hemodialisis.<sup>22</sup> Rasio Ca:Mg merupakan penanda akurat yang signifikan dari kematian akibat

kalsifikasi pembuluh darah. Parameter kalsium dan magnesium serum adalah faktor penting yang berhubungan dengan keadaan kalsifikasi pembuluh darah dimana dua elektrolit ini memiliki efek yang berlawanan sehingga dapat menjadi penanda komplikasi kalsifikasi pada pasien PGTA.<sup>13</sup>

Korelasi nilai Ca x P dengan kadar osteopontin didapatkan berkorelasi positif sedang yang bermakna. Osteopontin mengatur keseimbangan kalsium yang akan mengurangi kadar fosfat yang tinggi akibat gangguan fungsi ginjal pada PGTA.<sup>23</sup> Penelitian ini sesuai dengan El Shaarawy dkk., (2012) menunjukkan nilai Ca x P lebih tinggi pada pasien yang mempunyai kelainan kalsifikasi katup aorta maupun mitral daripada yang tidak ada kalsifikasi pembuluh darah.<sup>24</sup>

## SIMPULAN

Penelitian ini didapatkan korelasi osteopontin dengan rasio Ca:Mg adalah positif lemah sedangkan dengan nilai Ca x P terdapat hubungan sedang, dimana kedua korelasi tersebut bermakna secara statistik. Beberapa penyakit jantung, diabetes melitus dan gangguan tiroid yang dapat mempengaruhi osteopontin perlu dipertimbangkan pada penelitian lebih lanjut.

## KONTRIBUSI PENULIS

Semua penulis dalam naskah ini terlibat baik dalam perancangan penelitian, pelaksanaan penelitian, pengolahan data, dan pembuatan naskah publikasi.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan naskah ini.

## PENDANAAN

Tidak ada

## DAFTAR PUSTAKA

- National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. NICE. 2014;CG182:1-60 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>.
- Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Situasi penyakit ginjal kronis. Kemenkes RI. 2017;01-10.
- Arifa SI, Azam M, Handayani OWK. Faktor yang berhubungan dengan kejadian penyakit ginjal kronik pada penderita hipertensi di Indonesia. *Jurnal MKMI*. 2017;13(4):319-328 <http://dx.doi.org/10.30597/mkmi.v13i4.3155>
- Farajil AH, Anwar MR, Debnath DK, Alam B, Morshed SM, Hasan KM. Serum cystatin c as an endogenous marker of renal function in patients with chronic kidney disease (CKD). *J Curr Adv Med Res*. 2017;4(1):3-12 <http://www.banglajol.info/index.php/JCAMR>
- USRDS Annual data report. Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. 2012;2:193-259
- Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;1-16 <https://doi.org/10.2215/CJN.09750913>
- Saha M, Faroque M, Alam KS, Alam MM, Ahmed S. Chronic kidney disease specific cardiovascular risk factors among non dialytic patients with chronic kidney disease stage-V-An experience of a specialized hospital. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2012;38:18-22 DOI: 10.3329/bmrcb.v38i1.10447
- Sase SP, Ganu JV, Nagane N. Osteopontin: A Novel Protein Molecule. *Indian Medical Gazette*. 2012;146(2):62-66. <http://medind.nic.in/ice/t12/i2/icet12i2p62.pdf>
- Lorenzen J, Kramer R, Kliem V, Boeger STB, Veldink H, Haller H, et al. Circulating levels of osteopontin are closely related to glomerular filtration rate and cardiovascular risk markers in patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(4):294-300. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02271.x
- Ziniewicz HK, Gesteiro E, Muñoz MJG, Sara Bastida S, Sánchez FJ. Relationships between serum calcium and magnesium levels and lipoproteins, homocysteine and insulin resistance/sensitivity markers at birth. *Nutr Hosp*. 2015;31:278-285. DOI: 10.3305/nh.2015.31.1.8007
- Dai Qi, Shu X.U, Deng X, Xiang YB, Li H, Yang G et al. Modifying effect of calcium/magnesium intake ratio and mortality: a population based cohort study. *BMJ Open*. 2013;3:1-7. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002111>
- Phosphate Binders Therapeutic Class Review. Magellan Rx Management. 2016;1-16.
- Sato H, Takeuchi Y, Matsuda K, Saito A, Kagaya S, Fukami H et al. Evaluation of the predictive value of the serum calcium-magnesium ratio for all-cause and cardiovascular mortality in incident dialysis patients. *Cardiorenal Med*. 2018;8:50-60. <https://doi.org/10.1159/000480739>
- Puspita DS. Hubungan lama hemodialisis dengan pasien gagal ginjal di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta (Disertasi). Yogyakarta; 2015 <http://digilib.unisayogya.ac.id/162/1/Naskah%20Publikasi.pdf>
- Zyga S, Alikari V, Sachlas A, Stathoulis J, Aroni A, Theofilou P, et al. Original article management of pain and quality of life in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *Pain Manag Nurs. American Society for Pain Management Nursing*. 2015;1-9. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2015.03.004>
- Khairiadi. Korelasi derajat depresi dengan skor kualitas hidup penderita penyakit ginjal kronis di RSUP Dr.Kariadi Semarang. Universitas Diponegoro; 2012
- Ackland P. Prevalence, detection, evaluation and management of chronic kidney disease. *ABC of kidney disease*. 2013;15-22. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7688>
- Ash S, Campbell K, Bogard J, Millichamp A. Nutrition prescription to achieve positive outcome in chronic kidney disease. *A systemic review*. 2014;6(1):416-451. <https://doi.org/10.3390/nu6010416>
- Berezin AE. Osteopontin in vascular calcification: A central player or accidental witness? *Med Chem*. 2017;7(4):844-845. DOI: 10.4172/2161-0444.1000439
- Berezin AE, Kremzer AA, Berezina TA, Martovitskaya YV. The pattern of circulating microparticles in patients with diabetes mellitus with asymptomatic atherosclerosis. *Acta Clin Belg*. 2016;71:38-45. doi: 10.1080/17843286.2015.1110894
- Kaleta B. The role of osteopontin in kidney diseases. *Inflamm res*. 2018;68(2):93-102. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1200-5>

22. Ishaq NO, Ismail OM. The effect of hemodialysis on calcium and magnesium level among chronic renal failure patients. *IJAR*. 2016;4(12):1893-1897. <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/2598>
23. Zheng CM, Lu KC, Chia-Chao WC, Ho Hsu, Feng Lin. Association of serum phosphate and related factors in ESRD-related vascular calcification. *International Journal of Nephrology*. 2011;1-8. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/939613>
24. Shaarawy AB, Hosny M, Raafat M, Gendy N. Study of cardiac valvular calcification in esrd patients on regular hemodialysis (a single center study). *The EGHM*. 2012;47:190 – 216. DOI: [10.12816/ejhm.2012.16291](https://doi.org/10.12816/ejhm.2012.16291)



This work is licensed under a Creative Commons Attribution