

Hipofosfatemia pada penyakit paru. Adakah hubungan sebab akibat ?

Barmawi Hisyam, A H Asdie dan I Gde Raka Widiana
Bagian Ilmu/SMF Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah
Mada/RSUP Dr. Sardjito
Yogyakarta

ABSTRACT

Barmawi Hisyam, A H Asdie, and I Gde Raka Widiana - *hypophosphatemia in lung disease. Is there any cause and effect relationship ?*

Many reports showed that hypophosphatemia is prevalent in patients of lung disease with respiratory failure. Correction for hypophosphatemia may improve respiratory capacity, hence, morbidity and mortality. Serum phosphate levels may reflect intracellular phosphate pool. A decrease in intracellular phosphate may implicate muscular adenosine tri-phosphate (ATP) and red blood cell 2,3 di-phosphoglycerate (DPG) synthesis. Reduction in respiratory muscle ATP will reduce respiratory since ATP is the the source of energy for muscle contraction. Reduction in red blood cel 2,3 DPG will shift hemoglobin dissociation curve to the left that lead to the disturbance of oxygen extraction by the cells. Hypoxia may be resulted from those processes, therefore, recoils the poor capacity of the respiratory muscle. Underlying primary lung diseases may partly play a role in the genesis of hypophosphatemia. Drugs often used for the disease, such as corticosteroids, xathine identification and treatment of hypophosphatemia in lung disease with or without respiratory failure in order to improve morbidity and mortality of the patients.

Key words : hypophosphatemia - adenosine tri-phosphate - 2,3 di- phosphoglycerate - hypoxia - respiratory failure

(B.I.Ked, Vol. 27, No. 4: 224-229, Desember 1995)

PENGANTAR

Elemen fosfor sebagai senyawa fosfat memainkan peranan penting dalam struktur dan fungsi semua sel hidup. Senyawa fosfat memiliki berbagai fungsi biologik¹. Senyawa ini sangat penting bagi integritas struktural sel tubuh untuk semua proses sintesis dan katabolik. Senyawa fosfat mengatur aktivitas ensimatik tubuh, terlibat dalam penyimpanan bahan bakar dan transformasi energi². Hipofosfatemia didefinisikan sebagai kadar fosfat anorganik serum kurang dari 2,5 mg/dl². Hipofosfatemia berat didefinisikan bila

dijumpai kadar fosfat anorganik serum kurang dari 1,0 mg/dl. Hipofosfatemia terutama hipofosfatemia berat mempunyai konsekuensi yang sangat luas terhadap fungsi otot-otot terutama otot sistem pernapasan. Kondisi ini dapat menyebabkan atau memperberat gagal respirasi. Hipofosfatemia banyak dilaporkan pada berbagai penyakit paru. Hipofosfatemia dijumpai sebanyak 34% dari 158 penderita penyakit paru obstruktif menahun². Srinavasagam *et al.* melaporkan bahwa dari 14 penderita penyakit paru obstruksi menahun yang menjalani ventilasi, semuanya mengalami penurunan kadar fosfat serum dibandingkan sebelum menjalani ventilasi mekanik⁴, Fisher *et al.* melaporkan, dari 308 penderita dengan penyakit paru sebanyak 17% memiliki kadar fosfat kurang dari 2,4 mg/dl⁵. Gravel *et al.*

Barmawi Hisyam, A.H. Asdie, I Gde Raka Widiana, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia.

melaporkan bahwa dari 1.939 contoh darah penderita yang diperiksa di Laboratorium, sebesar 7,1% mengalami hipofosfatemia⁶. Sebanyak 25% dari penderita dengan gagal respirasi akan mengalami hipofosfatemia kurang dari 2,5 mg/dl dan 5% dari penderita ini memiliki kadar fosfat serum yang sangat rendah yakni kurang dari 0,32 mmol/l⁷. Betro & Pain melaporkan frekuensi hipofosfatemia sebesar 10% pada populasi rumah sakit.

Beberapa laporan menunjukkan bahwa pemberian suplemen fosfat berguna pada performans kardiopulmoner penderita⁸. Farber *et al.* melaporkan bahwa pemberian fosfat intravena pada penderita penyakit paru obstruktif menahun dapat memperbaiki kapasitas latihan penderita⁹. Lewis *et al.* juga melaporkan satu kasus penderita dengan gagal kardiorespirasi yang mengalami hipofosfatemia berat yang memerlukan ventilasi mekanik dan intubasi. Penderita ini mengalami perbaikan klinik dramatik setelah pemberian terapi fosfat intravena⁷. Newman *et al.* melaporkan dua kasus dengan hipofosfatemia berat yang mengalami paralisis umum, henti napas sehingga memerlukan ventilasi mekanik. Kedua penderita tersebut membaik setelah pemberian fosfat intravena¹⁰.

Dengan fakta-fakta tersebut di atas, timbul pertanyaan apakah hipofosfatemia berhubungan dengan timbulnya gagal respirasi akibat penyakit paru. Tulisan ini mencoba menguraikan hubungan antara hipofosfatemia dengan gagal respirasi pada penyakit paru.

PEMBAHASAN

Beberapa Aspek Fisiologik Fosfat Tubuh

Orang dewasa normal menerima sekitar 1 g fosfor sehari dari makanan. Jumlah ini sangat bervariasi tergantung jenis dan jumlah makanan yang dikonsumsi. Pada anak kadar fosfat anorganik serum bervariasi antara 4,0 sampai dengan 7,1 mg/dl (1,3-2,3 mmol/l). Pada orang dewasa kadar fosfat anorganik serum ini bervariasi antara 2,7 sampai dengan 4,5 mg/dl (0,9 - 1,5 mmol/l/dl). Pada individu normal kadar fosfat serum ini sedikit menurun setelah makan makanan yang mengandung karbohidrat dan lemak.

Dalam keadaan alkalosis respirasi kadar fosfat serum dapat menurun sampai 0,5 mg/dl. Sebaliknya kadar fosfat serum dapat meningkat pada keadaan dehidrasi, asidosis, dan latihan¹¹.

Fosfat bebas diabsorpsi dalam jejunum bagian tengah dan masuk aliran darah melalui sirkulasi portal. Absorpsi fosfat dan kalsium diatur oleh 1-alfa-2,5 dihidroksi kolekalsiferol (1 α -2,5 dihidroksi Vitamin D3) yang merupakan bentuk aktif vitamin D3. Fosfat juga ikut serta dalam siklus pengaturan derivat aktif vitamin D3. Bila kadar fosfat serum rendah, pembentukan derivat vitamin D3 aktif dalam tubulus renalis dirangsang. Hal ini menyebabkan penambahan absorpsi fosfat dari usus. Pengendapan fosfat sebagai hidroksi apatit dalam tulang diatur oleh kadar hormon paratiroid. Vitamin D3 aktif bersama hormon paratiroid memegang peranan dalam mobilisasi kalsium dan fosfat tulang¹. Ekskresi fosfat terutama terjadi dalam ginjal. Delapan puluh sampai dengan sembilan puluh persen fosfat plasma difiltrasi pada glomerulus ginjal. Jumlah fosfat yang diekskresi dalam urin menunjukkan perbedaan antara jumlah yang difiltrasi dan yang direabsorpsi oleh tubulus proksimalis dan tubulus distalis ginjal¹². Vitamin D3 aktif merangsang reabsorpsi fosfat bersama kalsium dalam tubulus proksimalis. Hormon paratiroid sebaliknya mengurangi reabsorpsi fosfat oleh tubulus renalis dan dengan demikian mengurangi efek vitamin D3 aktif terhadap ekskresi fosfat. Kekurangan fosfat dapat terjadi akibat berkurangnya absorpsi dari usus, pembuangan berlebihan melalui ginjal. Keadaan hipofosfatemia akan mempengaruhi sebagian besar sel tubuh¹³.

Peranan Fosfat Dalam Proses Respirasi

Fosfat berperan penting dalam metabolisme intermedier. Metabolisme ini berkaitan dengan glikolisis dan pembentukan senyawa berenergi tinggi ATP, ADP (*adenosine diphosphate*) dan fosfat anorganik. Pembentukan senyawa ATP dapat dianggap sebagai suatu cara untuk memindahkan gugusan fosfat dalam bentuk ATP dan fosfokreatin juga berperan dalam kontraksi otot¹⁴. Kedua senyawa ini dipecah pada saat kontraksi otot dan resintesisnya bergantung kepada suplai energi untuk proses oksidatif otot. Senyawa fosfat juga berperan penting dalam pemin-

dahan oksigen ke dalam jaringan dengan cara mengatur kadar 2,3-DPG dan ATP eritrosit¹².

Proses respirasi meliputi aktivitas paru, pengangkutan oksigen oleh eritrosit dan oksidasi selular yang menghasilkan energi. Proses pengambilan oksigen oleh paru meliputi proses ventilasi udara pernafasan dan perfusi oksigen di alveolus. Proses ventilasi merupakan peristiwa mekanik yang melibatkan otot-otot pernafasan. Otot-otot pernafasan ini berkontraksi saat inspirasi dan berelaksasi saat ekspirasi¹⁵. Kontraksi otot melibatkan ATP dan fosfokreatin sebagai sumber energi kontraksi¹. Peristiwa ini juga melibatkan enzim adenilat siklase dan kreatin kinase yang berinteraksi dalam proses pembentukan energi¹⁶. Kelelahan otot-otot respirasi dapat terjadi pada berbagai penyakit paru yang mengakibatkan gagal respirasi. Kelelahan otot-otot ini dapat terjadi pada tingkat *excitation-contraction coupling* dalam otot (kelelahan perifer). Berbagai tipe otot memiliki berbagai tingkat toleransi terhadap beban. otot tipe *fast fiber* lebih cepat mengalami kelelahan dibanding tipe *slow fiber*. Bila kelelahan otot terjadi di tingkat sel otot faktor terpenting adalah ketersediaan sirkulasi darah ke jaringan otot. Sirkulasi darah ini akan membersihkan katabolit-katabolit yang dihasilkan oleh proses kontraksi dan membawa nutrien dan oksigen ke otot. Kelelahan merupakan proses fisiologik dan pemulihan akan terjadi setelah periode istirahat dan pemulihan aliran darah ke otot. Kelelahan tergantung pada keseimbangan kebutuhan dan penyediaan energi¹⁷.

Dalam eritrosit senyawa fosfat berperan dalam proses pembentukan energi melalui jalur glikolisis utama. Terganggunya jalur glikolisis ini akan mengganggu pembentukan ATP dan 2,3-DPG. Menurunnya produksi ATP akibat kekurangan senyawa fosfor mengakibatkan dua pengaruh. Pertama, dapat menurunkan aktivitas heksokinase, dengan demikian menurunkan aktivitas heksokinase; dengan demikian menurunkan pembentukan glukosa 6 fosfat. Kedua, kadar fosfat yang rendah akan meningkatkan aktivitas fosfofruktokinase. Dengan demikian, konversi fruktose-6-*osfat* menjadi fruktose-di-fosfat dan seterusnya triose-fosfat akan meningkat¹⁸. Peneliti ini juga memperlihatkan bahwa dengan pemberian fosfat intravena selama 2 hari akan memperbaiki kadar 2,3-DPG dengan segera. Senyawa 2,3-DPG ber-

peran dalam proses pelepasan oksigen dari oksihemoglobin di jaringan. Senyawa ATP dalam eritrosit sangat berperan dalam mempertahankan integritas membran sel dan mempertahankan bentuk eritrosit normal seperti cakram. Menurunnya ATP eritrosit dan dapat menyebabkan hemolisis¹⁹. Pada eksperimen dengan binatang percobaan ditunjukkan bahwa hipofosfatemia dapat mengubah bentuk eritrosit normal. Eritrosit menjadi bulat, kaku, dehidrasi dan perjalanan eritrosit dalam kapiler akan terganggu dan akhirnya akan ditangkap oleh limpa. Perubahan ini akan pulih bila ATP intraselular dipertahankan dengan pemberian suplemen fosfat *in vivo* atau inkubasi sel dengan adenosin dan fosfat secara *in vitro*¹².

Hipofosfatemia dan Gagal Respirasi

Secara klinik hipofosfatemia disebabkan oleh berbagai etiologi. Adanya hipofosfatemia tidak berarti terjadi kehilangan fosfat. Sebaliknya, kehilangan fosfat yang berat sering tidak disertai dengan hipofosfatemia¹². Hipofosfatemia akibat defisiensi makanan sangat jarang dijumpai pada manusia, karena fosfat banyak dijumpai dalam makanan sehari-hari. Gejala hipofosfatemia yang sering dijumpai adalah anoreksi, lemah, keluhan nyeri tulang. Gejala klinis akan membaik setelah pemberian fosfat diet yang tinggi²⁰. TABEL 1 dan TABEL 2 berturut-turut menunjukkan etiologi hipofosfatemia sedang dan hipofosfatemia berat.

TABEL 1. - Etiologi hipofosfatemia sedang¹²

-
1. Penderita dengan hemodialisis
 2. Hyperparatiroidisme
 3. Ekspansi volume cairan badan
 4. Hiperaldosteronisme
 5. Starvasi
 6. Pemberian larutan NaCl, fruktosa, bikarbonat, gliserol atau glukosa intravena
 7. Pemberian insulin, gastrin, glukagon, epinefrin, kortikosteroid atau laktat
 8. Terapi diuretika atau androgen
 9. Hipokalemia, hipomagnesemia
 10. Osteomalasia atau defisiensi vitamin D
 11. Kelainan tubulus renalis
 12. Kehamilan
 13. Malabsorpsi usus
 14. Penyakit pirai (gout)
 15. Keracunan salisilat
 16. Fase penyembuhan setelah hipotermia
-

TABEL 2. Etiologi hipofosfatemia berat¹²

1. Sindrom putus alkohol (*alcoholic withdrawal*)
2. Diabetes melitus
3. Penggunaan obat pengikat fosfat
4. Fase diuresis atau fase penyembuhan akibat luka bakar
5. Hiperalimentasi
6. Sindroma pemulihan nutrisi
7. Alkalosis respirasi berat

Telah diterangkan di atas senyawa fosfat sangat berperan pada metabolisme dan proses aktivasi-kontraksi otot. Akititas respirasi merupakan serangkaian kegiatan kontraksi siklik dari otot-otot pernafasan. Kegagalan aktivitas otot-otot respirasi ini dapat terjadi pada berbagai penyakit paru dan gagal respirasi. Hipofosfatemia banyak dilaporkan pada berbagai penyakit paru obstruksi menahun (PPOM). Dijumpai pula, hipofosfatemia yang terjadi pada kelompok penderita ini berkorelasi dengan ambang ginjal yang lebih rendah terhadap ekskresi fosfat. Selain itu prevalensi hipofosfatemia lebih tinggi bermakna pada penderita PPOM yang mendapatkan salah satu atau lebih dari obat-obat yang sering digunakan pada PPOM seperti derivat xanthine, kortikosteroid, diuretika *loop* dan bronkodilator beta-2. Kadar fosfor serum dan nilai ambang fosfat ginjal. Penelitian ini menunjukkan bahwa hipofosfatemia cukup banyak dijumpai pada penderita PPOM. Hipofosfatemia ini diduga disebabkan oleh gangguan resorpsi fosfat tubulus ginjal secara sekunder dan terapi yang digunakan². Srinavasagam *et al.* melaporkan ventilasi artifisial dapat berkaitan dengan hipofosfatemia. Peneliti ini mengamati penderita yang menjalani ventilasi mekanik pada Unit Perawatan Intensif. Dari seluruh penderita yang diamati, 12 (43%) mengalami hipofosfatemia dalam 24-36 jam³. Serupa dengan yang dilaporkan oleh Fiaccadori *et al.*, penderita yang mengalami hipofosfatemia memiliki nilai ambang fosfat ginjal yang lebih rendah daripada penderita yang tanpa disertai hipofosfatemia. Hipofosfatemia ini akan membaik setelah ventilasi mekanik dihentikan. Laaban *et al.* juga melaporkan hipofosfatemia pada penderita PPOM dengan asidosis respirasi yang menjalani ventilasi mekanik⁴. Peneliti ini melaporkan bahwa 14 penderita PPOM yang menjalani ventilasi diukur kadar fosfat serum, PaCO₂, dan pHnya segera sebelum ventilasi dimulai (H0), kemudian 1 jam (H1), 4 jam (H4), 7 jam (H7), 12

jam (H12) dan 24 jam (H24) setelah ventilasi mekanik dijalani.

Dilaporkan bahwa hipofosfatemia terjadi pada semua penderita setelah ventilasi mekanik dimulai. Terdapat korelasi yang bermakna ($r=0,56$) antara penurunan kadar fosfat serum dengan meningkatnya pH setelah ventilasi mekanik. Hal ini mungkin disebabkan akibat pindahnya senyawa fosfat akibat koreksi asidosis respirasi⁴. Pada suatu penelitian retrospektif, Fisher *et al.* melaporkan, dari 308 penderita dengan penyakit paru sebanyak 17% memiliki kadar fosfat kurang dari 2,4 mg/dl⁵. Dilaporkan juga bahwa dari penderita ini, hipofosfatemia pada penderita yang tanpa disertai infeksi sistem respirasi (21% dibandingkan 2%, $p < 001$). Kadar fosfat serum kurang dari 2,0 mg/dl dijumpai pada 4% penderita. Dua puluh tujuh persen dari penderita dengan hipofosfatemia memiliki keluhan. Kelainan laboratorium yang paling sering dijumpai adalah meningkatnya kadar enzim otot.

Dilaporkan pula walaupun mortalitas penderita yang disertai hipofosfatemia tidak berbeda dengan penderita tanpa hipofosfatemia, lama tinggal di rumah sakit 2 kali lebih lama pada penderita dengan hipofosfatemia. Tidak dijumpai korelasi antara nilai gas darah dengan kadar fosfat serum.

Dilaporkan juga 2 orang penderita berkembang mengalami hipofosfatemia berat setelah pemberian antasida⁵. Gravel *et al.*⁶ melaporkan bahwa dari 1.939 contoh darah penderita yang diperiksa di Laboratorium, sebesar 7,1% mengalami hipofosfatemia. Peneliti ini juga mengukur MIP (*maximal inspiratory pressure*) dan MEP (*maximal expiratory pressure*) dari penderita yang memiliki kadar fosfat serum kurang dari 2,5 mg/dl. Pemeriksaan ini diulang sampai kadar fosfat serum mencapai normal. Sebagai kontrol digunakan penderita dengan kadar fosfat serum normal. Dijumpai frekuensi penderita dengan hipofosfatemia memiliki MIP kurang dari 40 cm air dan MEP kurang dari 70 mm air secara bermakna lebih banyak dijumpai dibandingkan kontrol. Selain itu nilai rerata MIP dan MEP pada kelompok dengan hipofosfatemia dijumpai lebih rendah bermakna dibandingkan kontrol. Dijumpai pula adanya korelasi yang baik antara kadar fosfat serum dan nilai MIP awal. Pemberian fosfat pada penderita yang disertai hipofosfatemia dijumpai

lebih rendah bermakna dibanding kontrol. Pemberian fosfat pada penderita yang disertai hipofosfatemia intravena meningkatkan nilai MIP dan MEP.

Dapat disimpulkan bahwa kelemahan otot-otot respirasi sangat sering dijumpai pada penderita yang disertai hipofosfatemia. Pemberian fosfat akan memperbaiki fungsi otot respirasi. Hipofosfatemia berat dapat menyebabkan gagal respirasi. Pemantauan kadar fosfokreatin dan pH secara terus-menerus dengan cara spektrometri resonansi magnetik nuklir menunjukkan bahwa keadaan hipofosfatemia menyebabkan gangguan metabolisme otot. Gangguan ini memerlukan waktu berminggu-minggu untuk pemulihan walaupun koreksi fosfat serum segera dilakukan. Hipofosfatemia dan gangguan proses respirasi yang dijumpai bukanlah suatu fenomena yang kebetulan dijumpai. Menurunnya kadar fosfat intravaskular mencerminkan penurunan kadar fosfat intraselular. Akibat nyata dari menurunnya konsentrasi fosfat intraselular adalah menurunnya sintesis ATP yang mengakibatkan menurunnya proses yang memerlukan energi. Salah satu dampak dari kondisi di atas adalah terganggunya proses yang memerlukan energi. Salah satu dampak dari kondisi di atas adalah terganggunya proses kontraksi otot⁶. Sebanyak 25% dari penderita dengan gagal respirasi akan mengalami hipofosfatemia kurang dari 2,5 mg/dl dan 5% dari penderita ini memiliki kadar fosfat serum yang sangat rendah yakni kurang dari 0,32 mmol/l⁷.

Farber *et al.*⁹ melaporkan bahwa pemberian fosfat intravena pada penderita PPOM dapat memperbaiki kapasitas latihan penderita. Perbaikan kapasitas latihan tersebut disebabkan oleh meningkatnya perbedaan kadar oksigen arteria-vena dan meningkatnya perbedaan kadar oksigen oleh jaringan perifer. Peneliti ini melakukan eksperimen pada 9 orang dengan PPOM stabil yang menjalani latihan fisik pada awal, 24 jam (periode eksperimen) dan 48 jam (periode pemulihan) setelah pemberian infus fosfat. Ternyata respons latihan pada 24 jam setelah pemberian infus fosfat berbeda dengan pada periode 0 dan 48 jam berupa melebarnya perbedaan kadar O₂ arteri-vena dan meningkatnya ekstraksi O₂ jaringan. P₅₀ dan variabel yang terkait tak berbeda bermakna. Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian fosfat mungkin bermanfaat pada keadaan

hipofosfatemik dengan memperbaiki oksigenasi jaringan⁹.

Lewis *et al.* juga melaporkan satu kasus penderita dengan gagal kardiorespirasi yang mengalami hipofosfatemia berat yang memerlukan ventilasi mekanik dan intubasi. Penderita ini mengalami perbaikan klinik dramatik setelah pemberian terapi fosfat intravena⁷. Newman *et al.*¹⁰ melaporkan 2 kasus dengan hipofosfatemia berat yang mengalami paralisis umum dan henti napas sehingga memerlukan ventilasi mekanik. Kedua penderita tersebut membaik setelah pemberian fosfat intravena. Satu penderita yang dilaporkan adalah penderita PPOM dan mendapat terapi antasida dari golongan magnesium dan aluminium. Pada hari berikutnya penderita mengalami henti napas dan memerlukan terapi intubasi dan ventilasi mekanik. Gejala yang ditemui adalah arefleksi, kelemahan otot. Pada pemeriksaan kadar fosfat serum dijumpai hipofosfatemia berat (kadar fosfat serum 0,5 mg/dl). Setelah diberikan kalium fosfat 60 mEq selama 16 jam secara intravena, dilaporkan kelemahan otot membaik dan intubasi serta ventilasi mekanik tidak diperlukan lagi. Satu penderita lain yang dilaporkan adalah penderita yang mengalami kelemahan otot umum. Pada pemeriksaan dijumpai kadar fosfat serum 0,5 mg/dl. Setelah diberikan fosfat sebanyak 40 mEq secara intravena selama 24 jam pertama dan sebanyak total 100 mEq dalam 2 hari dilaporkan perbaikan pada fungsi muskular yang mulai dijumpai dalam beberapa jam setelah terapi dimulai. Fungsi respirasi berupa perbaikan kapasitas vital paksa juga dilaporkan membaik setelah 3 hari sehingga penderita tidak memerlukan ventilasi¹⁰.

KESIMPULAN

Beberapa fakta dari penelitian menunjukkan bahwa hipofosfatemia dijumpai pada penderita dengan penyakit paru dan gagal respirasi dan koreksi hipofosfatemia dapat memperbaiki kapasitas respirasi. Hipofosfatemia ini mungkin berperan dalam memperberat gangguan proses ventilasi dan respirasi serta menimbulkan atau memperberat gagal respirasi. Walaupun demikian, penelitian-penelitian tersebut sebagian besar merupakan penelitian eksploratif dan serial kasus

atau penelitian *before and after* yang belum dapat memberi kesimpulan sahih. Diperlukan penelitian dengan rancang penelitian yang lebih baik seperti *cohort* atau uji klinik terkendali untuk membuktikan apakah hipofosfatemia berperan dalam timbulnya gagal respirasi.

Secara teoritik kadar fosfat serum dapat berkorelasi dengan fosfat intraselular. Dengan demikian hipofosfatemia mungkin dapat menyebabkan penurunan penyediaan fosfat intraselular. Menurunnya kadar fosfat intraselular mungkin dapat menyebabkan penurunan sintesis ATP sebagai sumber energi 2,3 di-phosphoglycerate (2,3 DPG) eritrosit. Menurunnya produksi ATP akan menurunkan kapasitas ventilasi dan respirasi sehingga dapat mengakibatkan hipoksemia dan hipoksia jaringan serta asidosis respirasi. Menurunnya kadar 2,3 DPG eritrosit akan mengganggu ekstraksi oksigen dan penurunan produksi ATP lebih lanjut akan memperburuk kapasitas respirasi dan gagal respirasi. Penyakit paru primer yang menyertai gangguan proses respirasi mungkin ikut berperan dalam timbulnya hipofosfatemia. Obat-obatan yang diberikan untuk terapi penyakit paru, seperti kortikosteroid, golongan *xanthine* seperti aminofilin, diuretika dapat mengakibatkan fosfat-uresis.

Fakta ini menunjukkan pentingnya identifikasi dan terapi hipofosfatemia untuk memperbaiki morbiditas dan mortalitas gangguan respirasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada dr. Bambang Tri Parto Atmojo atas jasanya dalam mengumpulkan bahan-bahan rujukan tulisan ini.

KEPUSTAKAAN

1. Mayes PA. Bioenergetics & the metabolism of carbohydrate lipid in Murai RK, Granner DK, Mayes PA & Rodwell VW (eds). Harper's biochemistry, 1988, 21st ed. pp. 93-9. Prentice Hall International Inc. London.
2. Fiaccadori E, Coffrini E, Ronda N, Vezzani A, Cacciani G, Fracchia C, et al. Hypophosphatemia in course of chronic obstructive pulmonary disease. Prevalence, mechanism, and relationship with skeletal muscle phosphorus content. Chest 1990; 97:857-68.
3. Srinivasagam D, Seshadari MS, Peter JV. Prevalence & pathogenesis of hypophosphatemia in ventilated patients. Indian J Med Res 1992; 96:87-90.
4. Laaban JP, Grateau G, Psychyos I, Laromiguiere M, Vuong TK, & Rochemaure J. Hypophosphatemia induced by mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Crit Care Med 1989;17:1115-20.
5. Fisher J, Magid N, Kallman C, Fanucchi M, Klein L, McCarthy D, et al. Respiratory illness and hypophosphatemia. Chest 1983;83:504-8.
6. Gravel TR, et al. Hypophosphatemia-associated respiratory muscle weakness in a general inpatient population. Am J Med 1988;84:870-6.
7. Lewis JF, Hodsmann AB, Dreiger AA, Thompson RT, & McFadden RG. Hypophosphatemia and respiratory failure: Prolonged abnormal energy metabolism demonstrated by nuclear magnetic resonance spectroscopy. Am J Med 1987;83:1139-43.
8. Betro MG & Pain RW. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia in a hospital population. Br Med J 1972;1:273-6.
9. Farber M, Carlone S, Palange P, Serra P, Paoletti V, & Fineberg N. Effect of inorganic phosphate in hypoxic chronic obstructive lung disease patients during exercise. Chest 1987;92:310-2.
10. Newman JH, Neff TA, & Ziporin P. Acute respiratory failure associated with hypophosphatemia. N Engl J Med 1977;296:1101-3.
11. Levenson SM, Adams MA, & Rosen H. Studies in phosphorus metabolism in man: III. The distribution, exchange and excretion of phosphorus in man using radioactive phosphorus (P-32) as a tracer. J Clin Invest 1953;32:497-509.
12. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. Arch Intern Med 1977;137:203-20.
13. Martin DW, Mayes PA, Rodwell VW, & Granner DK. Metabolisme fosfor dalam Biokimia (Harper's Review of Biochemistry) 20th Ed 1978. pp. 723-5. EGC Penerbit Buku Kedokteran. Jakarta.
14. Ide T, Nichols DG, Buck JR, Eleff JM, Shungu DC, Robhotam JL, et al. Effect of aminophylline on high-energy phosphate metabolism and fatigue in the diaphragm. Anesthesiology 1995;83:557-67.
15. Bellemare F & Grassino A. Evaluation of human fatigue. J Appl Physiol 1982;55:1196-206.
16. Savabi F. Interaction of creatine kinase and adenylate kinase system in muscle cells. Mol Cell Biochem 1994;133:145-52.
17. Grassino A. & Macklem P. Respiratory muscle fatigue and ventilatory failure. Annual meeting highlight 1984;35:625-47.
18. Travis SF, Sugarman HJ, & Ruberg Alteration of red cell glycolytic intermediates and oxygen transport as a consequences of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation. N Engl J Med 1971; 285:763-8.
19. Rappaport S, Dietz S. & Sauer G. Quantitative Aspekte des phosphoglyceratzklus in roten Blutzellen. Acta Biol Med Ger 1964;13:693-702.
20. Lotz M, Zisman E, & Barter FC. Evidence of phosphorus depletion syndrome in man. N Engl J Med 1968;278:409.