

TESIS

HUBUNGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN KADAR FOSFAT PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK

*CORRELATION OF GLOMERULUS FILTRATION RATE AND PHOSPHATE
LEVEL IN CHRONIC KIDNEY DISEASE*

Disusun dan diajukan oleh

AKBAR

C015172016



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2021

**HUBUNGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN KADAR
FOSFAT PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK**

*CORRELATION OF GLOMERULUS FILTRATION RATE AND PHOSPHATE
LEVEL IN CHRONIC KIDNEY DISEASE*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

AKBAR

C015172016

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN KADAR FOSFAT
PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK**
**CORRELATION OF GLOMERULUS FILTRATION RATE AND PHOSPHATE
LEVEL IN CHRONIC DISEASE**

Disusun dan diajukan oleh :

AKBAR

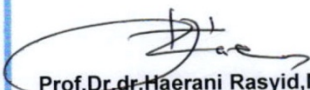
Nomor Pokok : C015172016


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 16 November 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001


Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, KGH
NIP. 195103181978031001

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P, Sp.PD-KP
NIP. 197506132008121002


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : dr. Akbar
NIM : C015172016
Program studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Hubungan Laju Filtrasi Glomerulus dengan Kadar Fosfat pada Penyakit Ginjal Kronik” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, November 2021

Yang menyatakan,



dr. Akbar

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan pembimbing tesis saya, yang selalu membimbing, mengarahkan saya Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.

5. **Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat- nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua untuk saya selama ini.
6. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus pembimbing tesis, guru, dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM**, selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
9. **Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran

proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

10. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
11. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
12. Para penguji: **Dr. dr. Femi Syahrani, Sp.PD, K-R; Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH; Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD; dan Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH**
13. Kepada **dr. St. Rabiul Zatalia, Sp.PD, K-GH, dr. Nasrum Machmud, Sp.PD, K-GH, dr. Akhyar Albaar, Sp.PD, K-GH dan dr. Taha Albaar, Sp.PD** atas bimbingan dan nasehat-nasehatnya selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak dok.
14. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
15. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima terima kasih bantuannya selama ini.
16. Kepada teman-teman angkatan saya, **Angkatan Januari 2018**. Terima kasih

karena telah menjadi saudara dan keluarga yang selalu mendukung saya.

17. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
18. Kepada tim penelitian bersama **dr. Akiko. S. Tahir, Sp.PD, dr. Ayu Fitriani, Sp.PD, dr. Abdul Mubdi, dr. A. Purnamasari, dr. Adeh Mahardika, dr. Endang Murtini, dr. Irham Khairi, dr. Wahyudi Pratama, dan dr. A. Puspa Ratu** terima kasih atas kerjasamanya sehingga penelitian ini bisa berjalan dengan lancar.
19. Kepada **dr. Adisscka B.S**, terimakasih sudah menjadi sahabat saya sejak SMA dan menjadi pendengar terbaik atas keluh kesah saya hingga saat ini, terima kasih untuk dukungan morilnya.
20. Kepada sahabat saya **dr. Sitti Rahmah, Sp.PD** dan **dr. Dwi Putri Baso**, terima kasih atas kesabaran, dukungan, doa dan motivasi. Kalian luar biasa.
21. Kepada **dr. Irfan Adi Saputra, Sp.PD, dr. Sanrio Tonapa, Dr. Moh. Rifal, dr. Iswina Reniarti, dr. Restu Olymviana Rantetondok, dan dr. Siti Jamiatul Husna, Sp.PD**, yang senantiasa membantu saya.
22. Kepada sahabat-sahabatku Genk *Avengers* **dr. Dwi Putri Baso, dr. Achmad Fausan Adiatma Umar, Sp.PD, dr. Resha Dermawansyah Rusman, Sp.PD, dan dr. Akiko S. Tahir, Sp.PD**. Terimakasih untuk motivasi dan dukungan kalian. *We did it!!!*

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan kepada orang tua yang sangat saya sayangi dan cintai **Alm. Iskandar - Ramlah**, untuk semua cinta, kasih sayang, doa dan pengorbanan hingga saat ini, dan juga kepada

saudara-saudara saya, **Salmia, Rosmini, Gunawan Iskandar dan Andika Iskandar**, serta keluarga besar atas dukungan moril serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, November 2021

Akbar

DAFTAR ISI

JUDUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	x
DAFTAR SINGKATAN	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
ABSTRAK	xvi
<i>ABSTRACT</i>	xvii
1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang Penelitian	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat penelitian	3
2. TINJUAN PUSTAKA	4
2.1. Penyakit Ginjal Kronik	4
2.1.1. Definisi	4
2.1.2. Klasifikasi	4
2.2. Homeostatis Fosfat pada PGK	5
2.3. Arti Klinis Hiperfosfatemia	10

2.3.1. Kalsifikasi Vaskuler	12
2.3.2. Kalsifikasi Katup Jantung	12
3. KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN	13
3.1. Kerangka Teori	13
3.2. Kerangka Konsep	14
3.3. Variabel Penelitian	14
3.4. Hipotesis Penelitian	14
4. METODE PENELITIAN	15
4.1. Rancangan Penelitian	15
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	15
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian	15
4.4. Jumlah Sampel Penelitian	16
4.5. Metode Pengambilan Sampel	16
4.6. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	17
4.7. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	17
4.8. Analisis Data	18
4.9. Alur Penelitian	19
5. HASIL PENELITIAN	20
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	20
5.2. Rerata Kadar Fosfat berdasarkan Stadium PGK	21
5.3. Korelasi antara LFGe dengan Kadar Fosfat	22
5.4. Proporsi Hiperfosfatemia pada Berbagai Stadium PGK	23
5.5. Hubungan antara Jenis Kelamin dengan Kelompok Fosfat	24

5.6. Hubungan antara Umur dengan Kelompok Fosfat	24
6. PEMBAHASAN	25
6.1. Analisa Kadar Fosfat berdasarkan Stadium PGK	25
6.2. Analisis Hubungan antara LFGe dengan Kadar Fosfat	27
6.3. Proporsi Hiperfosfatemia pada Berbagai Stadium PGK	28
6.4. Analisia Hubungan antara Jenis Kelamin dengan Kelompok Fosfat	29
6.5. Analisa Hubungan antara Umur dengan Kelompok Fosfat	30
7. PENUTUP	33
7.1. Ringkasan	33
7.2. Kesimpulan	33
7.3. Saran	33

DAFTAR SINGKATAN

CKD-EPI	: <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CKD-MBD	: <i>Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder</i>
FGF-23	: <i>Fibroblast Growth Factor-23</i>
HPT	: <i>Hormon Paratiroid</i>
IRR	: <i>Indonesian Renal Registry</i>
KDIGO	: <i>The Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LFG	: <i>Laju Filtrasi Glomerulus</i>
LFG _e	: <i>Laju Filtrasi Glomerulus Estimasi</i>
NaPi2a	: <i>Sodium-Phosphate Cotransporter 2a</i>
NaPi2c	: <i>Sodium-Phosphate Cotransporter 2c</i>
PGK	: <i>Penyakit Ginjal Kronik</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>
VSMCs	: <i>Vascular Smooth Muscle Cells</i>

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1 : Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar Fosfat Serum
- Gambar 2 : Keseimbangan Fosfor dalam Fisiologi Normal
- Gambar 3 : Pengaturan Keseimbangan Fosfor pada PGK
- Gambar 4 : Korelasi antara LFG_e dan Konsentrasi Serum Biomarker
Metabolisme Mineral
- Gambar 5 : Mekanisme Peningkatan Konsentrasi Fosfat yang Menyebabkan
Risiko KV
- Gambar 6 : Korelasi antara LFG_e dan Kadar Fosfat pada PGK.

DAFTAR TABEL

- Tabel 1 : Klasifikasi PGK berdasarkan LFG
- Tabel 2 : Klasifikasi PGK berdasarkan Albuminuria
- Tabel 3 : Karakteristik Subjek Penelitian
- Tabel 4 : Rerata Kadar Fosfat Berdasarkan Stadium PGK
- Tabel 5 : Perbandingan Rerata Kadar Fosfat berdasarkan Stadium PGK
- Tabel 6 : Proporsi Hiperfosfatemia pada Berbagai Stadium PGK
- Tabel 7 : Perbandingan Kelompok Fosfat berdasarkan Stadium PGK
- Tabel 8 : Hubungan Hiperfosfatemia dengan Jenis Kelamin pada Subjek
PGK
- Tabel 9 : Hubungan antara Umur dengan Rerata Kadar Fosfat pada Subjek
PGK
- Tabel 10 : Hubungan antara LFGe dengan Kadar Fosfat (Usia dikontrol)
pada Subjek PGK

ABSTRAK

Akbar: **Proporsi Hiperfosfatemia pada Berbagai Tahap Penyakit Ginjal Kronis** (dibimbing oleh Haerani Rasyid dan Syakib Bakri)

Latar belakang: Pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK) terjadi gangguan homeostasis kalsium dan fosfat. Penurunan fungsi ginjal akan mengakibatkan penurunan ekskresi fosfat. Pada PGK stadium 3b, ginjal tidak mampu lagi mengkompensasi beban fosfat secara memadai dan terjadi hiperfosfatemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui proporsi hiperfosfatemia pada berbagai tahapan LFGe pada PGK.

Metode: Penelitian observasional dengan pendekatan potong lintang melibatkan 80 subjek PGK dengan distribusi PGK stadium 3 (n=20), stadium 4 (n=20), stadium 5 non dialisa (n=20) dan stadium 5 dialisa (n=20) di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Unhas Makassar sejak April - Agustus 2021. Kadar fosfat diukur menggunakan ELISA kit (Immutopics). Hasil uji statistik signifikan bila nilai $p < 0.05$.

Hasil: Rerata kadar fosfat pada stadium 3 4.14 ± 1.85 mg/dL, stadium 4 4.17 ± 1.12 mg/dL, stadium 5 non dialisa 6.43 ± 3.09 mg/dL, dan stadium 5 dialisa 5.42 ± 3.09 mg/dL. Rerata kadar Fosfat berdasarkan stadium PGK menunjukkan bahwa stadium 3 tidak berbeda signifikan dengan stadium 4 ($p=0,969$), namun terjadi perbedaan signifikan antara stadium 3 dengan stadium 5 non dialisa ($p=0,004$), hal serupa juga didapatkan antara stadium 4 dengan stadium 5 non dialisa ($p=0,005$). Proporsi hiperfosfatemia (fosfat serum $> 4,5$ mg/dL) pada PGK stadium 3 15% (n=3), stadium 4 20% (n=4), stadium 5 non dialisa 75% (n=15) dan stadium 5 dialisa 43.3% (n=9).

Kesimpulan : Proporsi subjek hiperfosfatemia meningkat seiring dengan penurunan fungsi ginjal.

Kata kunci : Fosfat; Hiperfosfatemia; Laju Filtrasi Glomerulus; Penyakit Ginjal Kronik.

ABSTRACT

Akbar: ***Proportion of hyperphosphatemia in Different Stage of Chronic Kidney Disease (Supervised by Haerani Rasyid and Syakib Bakri)***

Background: *There is a disruption of calcium and phosphate homeostasis in patients with chronic kidney disease (CKD). Decreased kidney function will result in decreased excretion of phosphate. In stage 3b CKD, the kidneys are no longer able to adequately compensate phosphate load and hyperphosphatemia occurs. This study aims to determine the proportion of hyperphosphatemia at different stages of CKD.*

Methods: *Observational research with a cross sectional approach involving 80 CKD subjects with distribution of CKD stage 3 (n=20), stage 4 (n=20), stage 5 non-dialysis (n=20) and stage 5 dialysis (n=20) at Wahidin Sudirohusodo Hospital and Unhas Hospital Makassar from April - August 2021. Phosphate levels were measured using an ELISA kit (Immutopics). Statistical results are considered significant if p value < 0.05*

Results: *The average phosphate level at stage 3 was 4.14 + 1.85 mg/dL, stage 4 was 4.17 + 1.12 mg/dL, stage 5 non-dialysis was 6.43 + 3.09 md/dL, and stage 5 dialysis was 5.42 + 3.09 mg/dL. The average phosphate level based on CKD stage showed that stage 3 was not significantly different from stage 4 (p=0.969), but there was a significant difference between stage 3 and stage 5 non-dialysis (p=0.004), stage 4 and stage 5 non dialysis (p=0.005). Proportion of hyperphosphatemia (serum phosphate > 4.5 mg/dL) in CKD stage 3 15% (n=3), stage 4 20% (n=4), stage 5 non-dialysis 75% (n=15) and stage 5 dialysis 43.3% (n=9).*

Conclusion: *The proportion of subjects with hyperphosphatemia increased along with the decline in kidney function.*

Key Words : *Phosphate; Hyperphosphatemia; Glomerular filtration rate; Chronic Kidney Disease.*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan masyarakat global dengan prognosis yang buruk dan pembiayaan yang tinggi.¹ Di Amerika Serikat, dilaporkan bahwa 10% (lebih dari 20 juta orang dewasa) terkena PGK. Di Inggris, prevalensi PGK stadium 3–5 adalah 1,7 juta orang dewasa dengan kejadian tahunan PGK stadium 5 sebesar 100 per satu juta populasi.² Berdasarkan data dari *Indonesian Renal Registry (IRR)* tahun 2018, penderita baru PGK di Indonesia mencapai 66433 orang dan perawatan penyakit ginjal menempati peringkat kedua pembiayaan kesehatan terbesar setelah penyakit jantung.^{1,3}

Penyakit ginjal kronik berdasarkan *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* tahun 2012 didefinisikan sebagai kerusakan ginjal persisten dengan karakteristik adanya kerusakan struktural atau fungsional (seperti mikroalbuminuria/proteinuria, hematuria, kelainan histologis ataupun radiologis, riwayat transplantasi ginjal) dan atau menurunnya laju filtrasi glomerulus (LFG) menjadi $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ selama sedikitnya 3 bulan. Di klasifikasikan menjadi 5 stadium berdasarkan LFG. Stadium 1 ($\text{LFG} \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$), Stadium 2 ($\text{LFG} 60 - 89 \text{ ml/min/1,73m}^2$), Stadium 3a ($\text{LFG} 45 - 59 \text{ ml/min/1,73m}^2$), Stadium 3b (LFG

30 - 44 ml/min/1,73m², Stadium 4 (LFG 15 - 29 ml/min/1,73m²) dan Stadium 5 (LFG < 15 ml/min/1,73m²).⁴

Pada pasien PGK terjadi gangguan homeostasis kalsium dan fosfat.⁵ Fosfor merupakan mikronutrien penting yang terlibat dalam sejumlah proses biologis dan secara ketat diregulasi oleh saluran cerna (absorpsi), tulang (resorpsi) dan ginjal (ekskresi/absorpsi).^{6,7,8,9}

Penurunan fungsi ginjal akan mengakibatkan penurunan ekskresi fosfat. Tubuh akan merespon melalui peningkatan sintesis dan sekresi *fibroblast growth factor-23* (FGF-23) dari tulang yang fungsinya adalah meningkatkan ekskresi fosfat.^{5,10} Peningkatan ekskresi fosfat ini terjadi di tubulus ginjal melalui efek penghambatan pada *sodium-phosphate cotransporter 2a* (NaPi2a) dan *sodium-phosphate cotransporter 2c* (NaPi2c).¹¹ Pada PGK stadium 3b, konsentrasi fosfat mulai meningkat, menunjukkan mekanisme kompensasi tidak lagi cukup untuk menjaga keseimbangan fosfat dan mencegah hiperfosfatemia.¹²

Berbagai penelitian seperti yang dilaporkan oleh Kritmetapak dkk¹³, Liu Z dkk¹⁴, Gutierrez dkk¹⁵, dan Isakova dkk¹⁶, melaporkan bahwa terjadi peningkatan kadar fosfat seiring penurunan LFG.

Kondisi hiperfosfatemia akan menyebabkan kalsifikasi vaskuler dan katup jantung yang akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular (KV).⁶ Juga, kondisi hiperfosfatemia bersama-sama gangguan metabolisme kalsium, penurunan sintesis vitamin D, peningkatan HPT akan

menyebabkan *chronic kidney disease - mineral and bone disorder* (CKD-MBD).¹⁷

Faktor-faktor lain yang turut berperan dalam regulasi fosfat serum masih belum jelas. Diet, jenis kelamin, usia dan genetik diketahui sebagai faktor yang mempengaruhi kadar fosfat dalam serum.¹⁸

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka diajukan rumusan masalah, yaitu bagaimana hubungan antara LFGe dengan kadar fosfat.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum :

Untuk mengetahui hubungan kadar fosfat pada berbagai tahapan LFGe.

Tujuan khusus :

1. Menganalisis korelasi LFGe dengan kadar fosfat pada PGK.
2. Mengukur kadar fosfat pada setiap tahapan PGK.
3. Menganalisis pengaruh usia dan jenis kelamin terhadap kadar fosfat.

1.4. Manfaat Penelitian

Dengan mengetahui hubungan LFGe dengan kadar fosfat dan faktor-faktor yang mempengaruhi kadar dari fosfat, diharapkan dapat menjadi parameter prognostik dalam perjalanan PGK dan menjadi dasar pemberian terapi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. PENYAKIT GINJAL KRONIK

2.1.1. Definisi

Penyakit ginjal kronik (PGK) didefinisikan sebagai kerusakan ginjal persisten dengan karakteristik adanya kerusakan struktural atau fungsional (seperti mikroalbuminuria/proteinuria, hematuria, kelainan histologis ataupun radiologis), dan atau menurunnya laju filtrasi glomerulus (LFG) menjadi < 60 ml/menit/1,73 m² selama sedikitnya 3 bulan.⁴

2.1.2. Klasifikasi

Berdasarkan *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) tahun 2012, PGK diklasifikasikan berdasarkan LFG dan albuminuria:⁴

Tabel 1. Klasifikasi PGK berdasarkan LFG.⁴

Kategori LFG	LFG (ml/min/1,73m ²)	Terminologi
G1	≥ 90	Normal atau meningkat
G2	60 - 89	Ringan
G3a	45 - 59	Ringan – Sedang
G3b	30 - 44	Sedang - berat
G4	15 - 29	Berat
G5	< 15	Gagal ginjal

*berhubungan dengan remaja dan dewasa. Dengan tidak adanya bukti kerusakan ginjal, kategori LFG G1 atau G2 tidak memenuhi kriteria untuk PGK.

Tabel 2. Klasifikasi PGK berdasarkan Albuminuria.⁴

Kategori	AER (mg/24 jam)	ACR (kira-kira setara)		Terminologi
		(mg/mmol)	(mg/gr)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal – Peningkatan
A2	30 - 300	3 - 30	30 - 300	ringan Sedang*
A3	> 300	> 30	> 300	Berat**

AER, *albumin excretion rate*; ACR, *albumin-to-creatinine ratio*;

*berhubungan dengan remaja dan dewasa

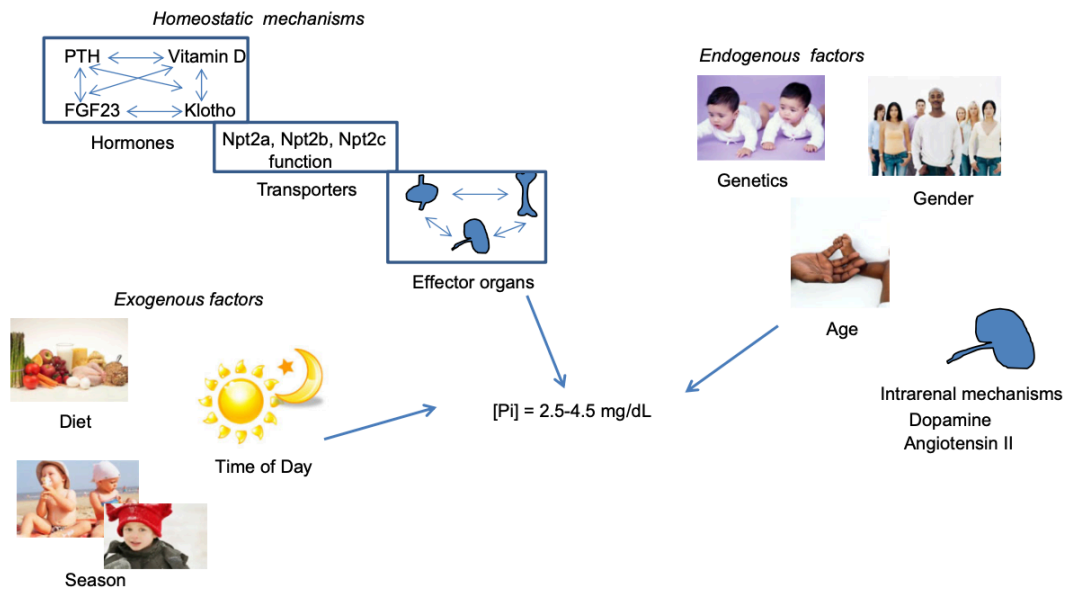
**Termasuk sindrom nefrotik (ekskresi albumin biasanya >2200 mg/24 jam [ACR >2220 mg/g; >220 mg/ mmol])

2.2. HOMEOSTASIS FOSFAT PADA PGK

Fosfor merupakan salah satu komponen dasar DNA manusia, berperan dalam metabolisme, pertumbuhan, dan perkembangan genetik. Asupan harian fosfor dari makanan adalah sekitar 1,0-1,5 gr. Tubuh mengandung sekitar 600-900 gram fosfor (sekitar 1% dari berat badan). Fosfor serum mengacu pada konsentrasi fosfat anorganik dalam serum.⁶ Sebagian besar fosfat dalam tubuh, disimpan dalam tulang sebagai kalsium fosfat (85%). Sisanya 15% dibagi antara ekstraosseous intraseluler (14%) dan kompartemen ekstraseluler (1%). Dalam cairan ekstraseluler, fosfat dapat berikatan dengan mineral lain, seperti kalsium.¹¹

Faktor-faktor yang terlibat dalam mempertahankan homeostasis fosfat (hormon, transporter, organ efektor), faktor eksogen (waktu, musim, diet), dan

faktor endogen (usia, jenis kelamin, genetika). Peran dan mekanisme di antara faktor - faktor ini belum dapat dipahami secara jelas.¹⁸

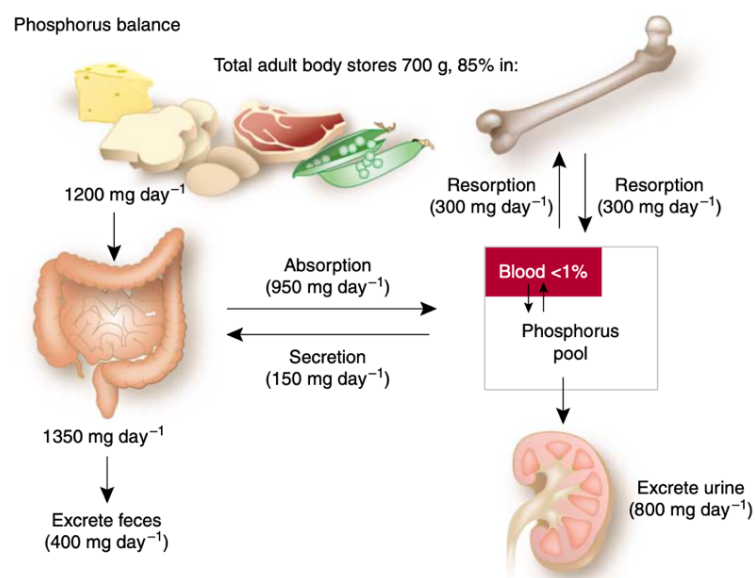


Gambar 1 | Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar Fosfat Serum.¹⁸

Kadar fosfat serum mencapai puncaknya pada sore hari dan titik nadir pada jam 08.00-10.00. Kondisi ini tidak berhubungan dengan efek HPT atau FGF23, karena penurunan serum fosfat antara pukul 04.00 dan 08.00 tidak terkait dengan peningkatan ekskresi fosfat. Sebuah studi dari Portale dkk menunjukkan bahwa kadar fosfat relatif sama antara individu dengan diet fosfat normal atau tinggi. Kadar fosfat serum bervariasi sesuai usia. Kadar tertinggi terjadi pada periode neonatal dan masa bayi, turun dengan cepat pada masa pubertas dan dewasa. Kadar fosfat serum yang tinggi pada masa anak-anak terjadi akibat tingginya ekspresi dari kotransporter natrium-fosfat pada ginjal. Perbedaan jenis kelamin dalam mempengaruhi kadar fosfat serum telah diketahui selama beberapa decade terakhir.

Pada awal 1960-an diketahui bahwa kadar fosfat serum pada pria dan wanita berbeda dengan bertambahnya usia. Pada pria usia 20 hingga 60 tahun keatas, pria mengalami penurunan progresif serum fosfat. Sebaliknya, wanita menunjukkan penurunan serum fosfat pada masa pra-menopause dan meningkat setelah menopause.¹⁸

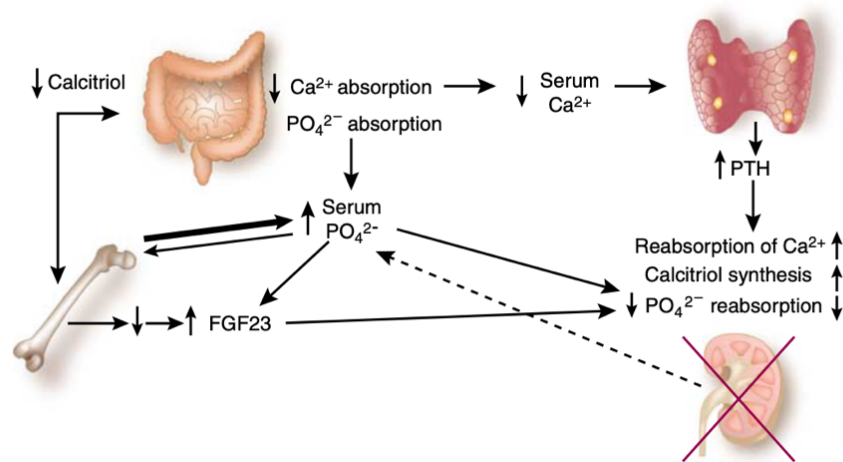
Kadar fosfat serum, normal berkisar antara 2,5-4,5 mg/dL.¹⁹ *UK Renal Association guidelines* merekomendasikan serum fosfat dipertahankan antara 2,75-4,65 mg/dL pada orang dewasa dengan PGK stadium 4 atau 5 yang tidak menjalani dialisis dan antara 3,4-5,27 mg/dL pada orang dewasa dengan PGK stadium 5 yang menjalani dialisis.²⁰ Dilain pihak *Clinical Practice Guideline Update on Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of CKD-MBD 2017* merekomendasikan kadar fosfat serum harus diturunkan ke kisaran normal 2,5–4,5 mg/dL pada PGK stadium 3A–5 Dialisis.²¹



Gambar 2 | Keseimbangan Fosfor dalam Fisiologi Normal.²²

Selama tahap awal PGK, penurunan ekskresi fosfat dan penurunan sintesis vitamin D3 aktif oleh ginjal mengakibatkan peningkatan kadar fosfat serum dan penurunan kadar kalsium serum. Selanjutnya, FGF-23, yang disekresikan dari tulang sebagai respons terhadap peningkatan fosfat, bekerja untuk meningkatkan ekskresi fosfat oleh ginjal. Hipokalsemia memicu sintesis dan pelepasan HPT, yang pada gilirannya meningkatkan pelepasan kalsium dari tulang dan ekskresi fosfat oleh ginjal. Bersama-sama, tindakan kompensasi ini merupakan respons adaptif untuk mempertahankan kadar fosfat dalam batas normal.²³

Hemostasis fosfat oleh usus, ginjal, dan tulang menjadi terganggu seiring progresivitas PGK.²³ Peningkatan HPT dan FGF-23 pada awal penyakit cukup untuk mengimbangi retensi fosfat namun seiring dengan penurunan fungsi ginjal dan progresivitas penyakit; mekanisme ini gagal untuk mempertahankan fosfat dalam kisaran normal. Retensi fosfat yang tidak terkontrol menyebabkan peningkatan kadar fosfat serum (hiperfosfatemia), ketika LFG <45 mL/menit/1,73 m².²⁴

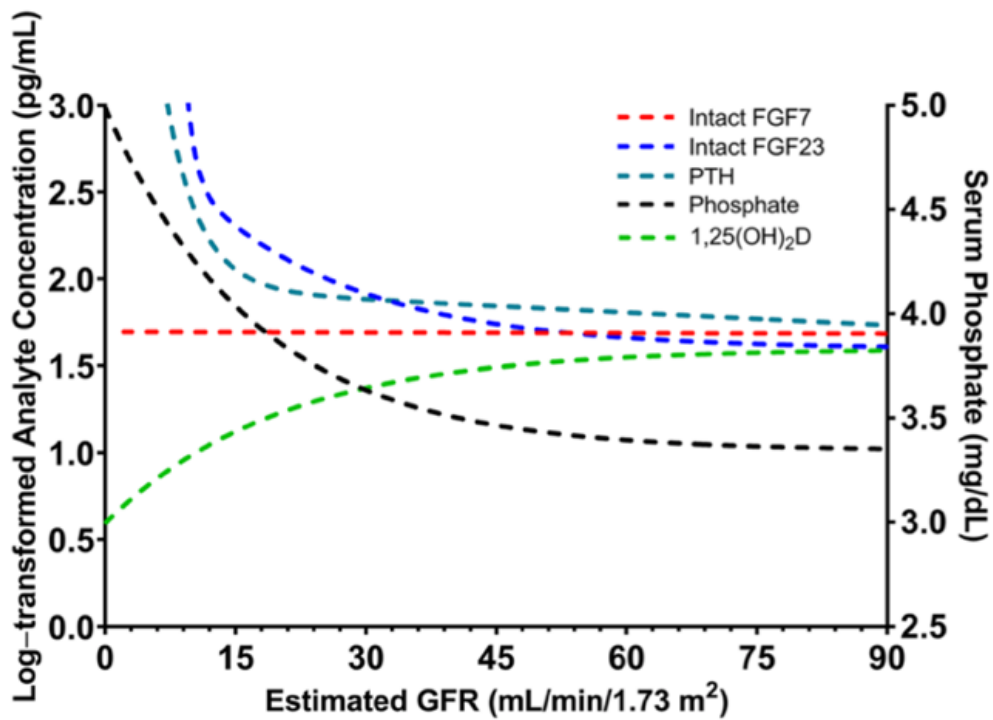


Gambar 3. Pengaturan Keseimbangan Fosfor pada PGK. ²²

Sekitar 5% individu dengan fungsi ginjal normal atau mereka yang berada pada PKG stadium 1 dan 2 menunjukkan hiperfosfatemia, prevalensi meningkat pada PGK stadium 3b (LFG_e 44 mL/menit/1,73m²) dan menjadi lebih tinggi secara bertahap pada stadium 4 (eGFR 15-29 mL/menit/1,73m²) (20%) dan 5 (LFG_e 15 mL/menit/1,73m²) (40%).²³

Penelitian oleh Kritmetapak dkk.¹³ melibatkan 85 pasien dengan berbagai LFG_e, menunjukkan peningkatan progresif konsentrasi serum iFGF23, PTH, fosfat dan penurunan konsentrasi serum 1,25(OH)₂D seiring menurunnya LFG_e. Pada LFG_e ≥ 60 mL/min/1.73 m² kadar fosfat 3.3 ± 0.4 mg/dl ; Pada LFG_e 45-59 mL/min/1.73 m² kadar fosfat 3.3 ± 0.7 mg/dl; Pada LFG_e 30-44 mL/min/1.73 m² kadar fosfat 3.5 ± 0.6 mg/dl ; Pada LFG_e 15-29 mL/min/1.73 m² kadar fosfat 4.0 ± 0.6 mg/dl dan Pada LFG_e <15 mL/min/1.73 m² kadar fosfat 4,7 ± 0.3 mg/dl (gambar 6)

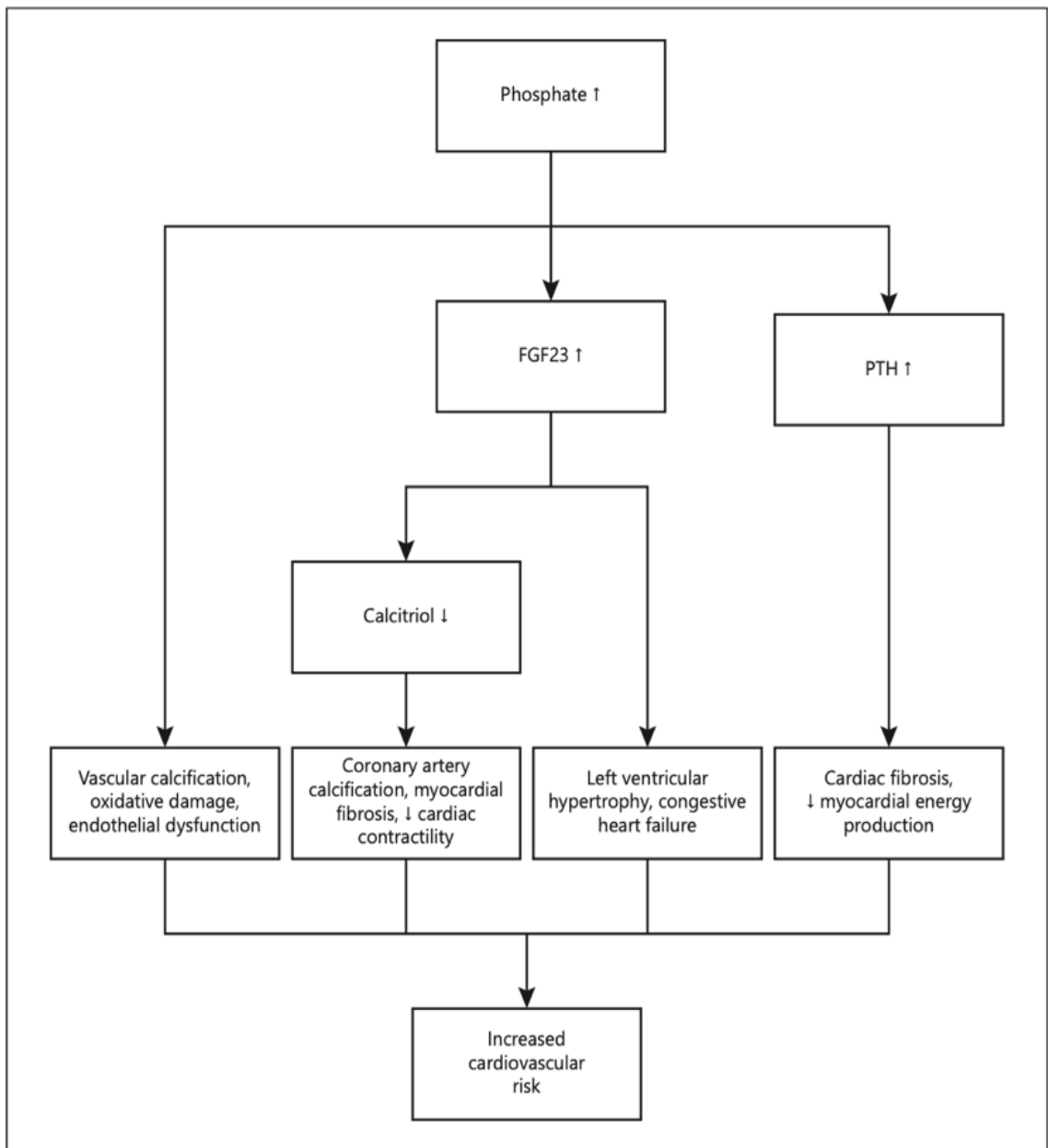
Penelitian oleh Caravaca dkk²⁹, melibatkan 184 pasien dengan PGK pra-dialisis, stadium 3, 4 dan 5, menunjukkan kadar fosfat serum yang tinggi secara kuat dan independen terkait dengan penurunan fungsi ginjal yang lebih cepat pada pasien dengan PGK tahap lanjut.



Gambar 4. Korelasi antara LFGe dan Konsentrasi Serum Biomarker Metabolisme Mineral.¹³

2.3 ARTI KLINIS HIPERFOSFATEMIA

Pada orang dengan PGK tahap 3-5, hiperfosfatemia dikaitkan dengan peningkatan risiko KV.³⁰ Tonelli dkk³¹ melaporkan pasien dengan serum fosfat 3,5 mg/dL memiliki *hazard ratio* 1,27 kali untuk terjadinya kematian dibandingkan dengan mereka yang memiliki fosfat serum 3,5 mg/dL. Hiperfosfatemia menyebabkan kalsifikasi vaskular dan katup jantung.



Gambar 5. Mekanisme Peningkatan Konsentrasi Fosfat yang Menyebabkan Risiko KV.²⁴

2.3.1 KALSIFIKASI VASKULAR

Kalsifikasi vaskular menggambarkan deposisi patologis garam kalsium-fosfat pada dinding pembuluh darah.³²

Studi *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC) oleh Bundy JD dkk³³, melibatkan 1.123 pasien dengan PGK dengan LFGe 20-70 ml/menit/1,73 m² menunjukkan bahwa serum fosfat > 3,9 mg/dL secara signifikan terkait dengan kalsifikasi arteri koroner. Fosfat tampaknya memicu kalsifikasi vaskular, melalui (1) Transisi *vascular smooth muscle cells* (VSMCs) dari tipe kontraktile ke fenotipe osteochondrogenic dan mineralisasi matriks ekstraseluler VSMCs; (2) induksi apoptosis VSMCs; (3) penghambatan diferensiasi monosit/makrofag menjadi sel mirip osteoklas; (4) peningkatan kadar FGF-23; (5) penurunan ekspresi Klotho.³⁴

2.3.2 KALSIFIKASI KATUP JANTUNG

Penelitian oleh Adeney KL dkk³⁵, melibatkan 439 pasien dengan PGK stadium 3 menunjukkan insiden kalsifikasi katup aorta dan katup mitral meningkat 25% dan 62% untuk setiap peningkatan 1 mg/dL fosfat. Penelitian oleh hisamatsu dkk³⁶, melibatkan 938 subjek, menunjukkan kadar fosfat berkorelasi positif dengan kejadian kalsifikasi katup aorta pada populasi umum tanpa penyakit KV dan PGK.