

TESIS

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

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

Disusun dan diajukan oleh

RIZKI PRIMASARI

C101216105



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

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

*CORRELATION OF GLOMERULUS FILTRATION RATE AND
CALCIUM-PHOSPHATE PRODUCT 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:

RIZKI PRIMASARI

C101216105

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

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

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

Disusun dan diajukan oleh :

RIZKI PRIMASARI

Nomor Pokok : C101216105

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 09 Maret 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

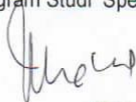


Dr.dr.Hasyim Kasim,Sp.PD,K-GH
NIP.195910241987101001



Prof.Dr.dr.Syakib Bakri,Sp.PD,K-GH
NIP. 195103181978031001

Ketua Program Studi Spesialis 1



Dr.dr.M.Harun Iskandar,Sp.P(K),Sp.PD, KP
NIP.196306181990031005

Dekan Fakultas Sekolah Pascasarjana



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

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rizki Primasari

No.Stambuk : C101216105

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran UNHAS

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

Makassar, Maret 2022

Yang menyatakan,



Rizki Primasari

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran 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 Bahrun, 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. **Prof. 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. Wasis Udaya, Sp.PD, K-Ger** 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: **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, Dr. dr. A.M. Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH dan dr. Endy Adnan, Sp.PD, K-R, Ph.D.**
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, K-GH** 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 Juli 2016**. 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. Akbar Iskandar, 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. Armalia Yunita Armyn, Sp.N,** terimakasih sudah menjadi sahabat dan menjadi pendengar terbaik atas keluh kesah saya hingga saat ini, terima kasih untuk dukungan morilnya.
20. Kepada **dr. Dwi Putri Baso, Sp.PD, dr. Niza Amalya, Sp.PD, dr. I Nyoman Yogi Wiraguna, dr. Andhika Hamdany** dan **dr. Restu Olymviana Rantetondok,** yang senantiasa membantu saya.
21. Kepada sahabat-sahabatku Genk *Gincuu* **dr. Rika Andriany, Sp.PK, dr. Yusriwanti Kasri, Sp.A, dr. Rachmawati Samad, Sp.M,** dan **Corina Surya Alam, S.Sos.** Terimakasih untuk motivasi dan dukungan kalian.
22. Terima kasih kepada Direktur dan Staf RSKD Dadi Provinsi Sulawesi Selatan, **dr. Arman Bausat, Sp.B, Sp.OT, Henny Umar Latief, SKM, MM, dr. Muniruddin, Sp.PD, dr. Effendy Hartungi, Sp.PD, dr. Alamsyah Ambo Ala Husain, Sp.An, K-MN, dr. Irma Santy, Sp.KJ, dr. Syamsiah Amin, M.Kes, dr. Besse Rasida, M.Kes, dr. Sri Widana, Jumrah, SKM, MARS, Abdul Malik, S.Kep, Rante Sigele, A.Md.Kep.** dan **Safri, S.Kom.**

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada suami tercinta, **Andi Cheyenne Muhammad** yang telah sabar, selalu mendukung, dan setia mendampingi dalam suka dan duka selama saya menjalani pendidikan dokter spesialis, selalu menjadi motivasi untuk saya menyelesaikan pendidikan, terima kasih telah hadir dan memberi cinta di dalam kehidupan saya.

Orang tua yang sangat saya sayangi dan cintai **Amin Hafid, Rosdiana Dachri, Muliati**, yang tidak henti-hentinya memberikan cinta, doa dan dukungannya selama ini, juga kepada saudara-saudara saya, **Melani Amin, Andi Haviland Muhammad, Annisza, Lucky Ardian** 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, Maret 2022

Rizki Primasari

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
ABSTRACT	xvii
1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang Penelitian	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat penelitian	4
2. TINJUAN PUSTAKA	5
2.1. Penyakit ginjal Kronik	5
2.1.1. Definisi	5
2.1.2. Klasifikasi	5
2.2. Regulasi Metabolisme dan Eksresi Kalsium dan Fosfat	6
2.3. Kalsium-Fosfat Produk (CaxP) pada PGK	10

2.4. Arti Klinis Kalsium-Fosfat Produk (CaxP)	12
3. KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN	16
3.1. Kerangka Teori	16
3.2. Kerangka Konsep	17
3.3. Variabel Penelitian	17
3.4. Hipotesis Penelitian	17
4. METODE PENELITIAN	18
4.1. Rancangan Penelitian	18
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	18
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian	18
4.4. Jumlah sampel penelitian	19
4.5. Metode Pengambilan sampel	19
4.6. Izin penelitian dan Kelayakan Etik	20
4.7. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	22
4.8. Analisis Data	23
4.9. Alur Penelitian	24
5. HASIL PENELITIAN	25
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	25
5.2. Rerata Kadar CaxP Produk berdasarkan Stadium PGK	25
5.3. Korelasi antara LFGe dengan Kadar CaxP Produk	26
5.4. Proporsi CaxP Produk pada Berbagai Stadium PGK	27
5.5. Hubungan antara Jenis Kelamin dengan Kelompok CaxP Produk .	28
5.6. Hubungan antara Umur dengan Kelompok CaxP Produk	29

6. PEMBAHASAN	30
6.1. Analisis Kadar CaxP Produk berdasarkan Stadium PGK	30
6.2. Analisis Hubungan antara LFGe dengan Kadar CaxP Produk	32
6.3. Proporsi CaxP Produk pada Berbagai Stadium PGK	33
6.4. Analisa Hubungan antara Jenis Kelamin dengan Kelompok CaxP Produk	34
6.5. Analisa Hubungan antara Umur dengan Kelompok CaxP Produk	.	34
7. PENUTUP	35
7.1. Ringkasan	36
7.2. Kesimpulan	36
7.3. Saran	36

DAFTAR SINGKATAN

ACR	: <i>Albumin-to-creatinine ratio</i>
AER	: <i>Albumin excretion rate</i>
ALP	: <i>Alkaline phosphatase</i>
BM40	: <i>Basement-membrane protein 40</i>
BMP-2a	: <i>Bone protein morfogenik tipe 2a</i>
Ca	: Kalsium
CaxP	: Kalsium-fosfat produk
CKD-EPI	: <i>Chronic kidney disease epidemiology collaboration</i>
CMAS	: <i>Case mix adequacy study</i>
DMMS	: <i>Dialysis morbidity and mortality study wave</i>
FGF-23	: <i>Fibroblast growth factor 23</i>
GBD	: <i>Global Burden of Disease</i>
KDIGO	: <i>The kidney disease: improving global outcomes</i>
KV	: Kardiovaskular
LFG	: Laju filtrasi glomerulus
LFG _e	: Laju filtrasi glomerulus estimasi
NaPi-IIb	: <i>Sodium-phosphorus co-transporter</i>

MBD	: <i>Mineral and bone disorders</i>
PGK	: Penyakit ginjal kronik
P	: Fosfor
PTH	: Hormon paratiroid
SPARC	: <i>Secreted protein acidic in rich in cysteine</i>
TmP/GFR	: <i>Renal tubular phosphorus threshold</i>
VSMCs	: <i>Vascular smooth muscle cells</i>
WHO	: <i>World health organization</i>

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1 : Homeostasis fosfat pada a). dewasa sehat; b) PGK
- Gambar 2 : Komposisi homeostasis fosfat pada orang dewasa yang sehat dan pada pasien dengan PGK
- Gambar 3 : Faktor-faktor yang mempengaruhi kontrol serum fosfat pada PGK
- Gambar 4 : Perbandingan nilai CaxP produk dengan berbagai stadium PGK
- Gambar 5 : Korelasi antara LFGe dan kadar CaxP produk 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 CaxP Produk Berdasarkan Stadium PGK
- Tabel 5 : Perbandingan Rerata Kadar CaxP Produk berdasarkan Stadium PGK
- Tabel 6 : Proporsi CaxP Produk pada Berbagai Stadium PGK
- Tabel 7 : Perbandingan Kelompok CaxP Produk berdasarkan Stadium PGK
- Tabel 8 : Hubungan CaxP Produk dengan Jenis Kelamin pada Subjek PGK
- Tabel 9 : Hubungan antara Umur dengan Rerata Kadar CaxP Produk pada Subjek PGK
- Tabel 10 : Hubungan CaxP Produk dengan Umur pada Subjek PGK

ABSTRAK

Rizki Primasari: **Hubungan Laju Filtrasi Glomerulus dengan Kadar Kalsium-Fosfat Produk pada Penyakit Ginjal Kronis** (dibimbing oleh Hasyim Kasim 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. Menurunnya fungsi ginjal mengakibatkan ekspresi α 1-hidroksilase oleh tubulus proksimal berkurang yang kemudian menurunkan kadar kalsitriol dan absorpsi kalsium oleh usus. Pemberian *calcium-phosphate binders* dan kalsitriol pada PGK memberikan efek menormalkan kadar fosfat dan kalsium dalam darah dan dapat juga terjadinya episode hiperkalsemia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan laju filtrasi glomerulus (LFG) dengan kadar kalsium-fosfat produk (CaxP) pada penyakit ginjal kronis.

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-dialisis (n=20) dan stadium 5 dialisis (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 CaxP produk pada stadium 3 : $32.82 \pm 10.77 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$, stadium 4 : $32.95 \pm 8.11 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$, stadium 5 non-dialisis : $47.93 \pm 21.28 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$, dan stadium 5 dialisis : $45.58 \pm 24.74 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$. Rerata kadar CaxP produk berdasarkan stadium PGK menunjukkan bahwa stadium 3 tidak berbeda signifikan dengan stadium 4 ($p=0,986$), namun terjadi perbedaan signifikan antara stadium 3 dengan stadium 5 non-dialisis ($p=0,009$), hal serupa juga didapatkan antara stadium 4 dengan stadium 5 non-dialisis ($p=0,009$). Proporsi CaxP produk (CaxP produk $\geq 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$) pada PGK stadium 3 5% (n=1), stadium 4 5% (n=1), stadium 5 non-dialisis 25% (n=5) dan stadium 5 dialisis 35% (n=7).

Kesimpulan: Semakin menurun LFG, semakin meningkat CaxP produk dan proporsi subjek dengan CaxP produk yang tinggi, meningkat seiring dengan penurunan LFG.

Kata Kunci: Fosfat; Kalsium-Fosfat Produk; Laju Filtrasi Glomerulus; Penyakit Ginjal Kronik.

ABSTRACT

Rizki Primasari: Correlation between Glomerular Filtration Rate with Calcium-Phosphate Product Levels in Chronic Kidney Disease (Supervised by Hasyim Kasim and Syakib Bakri)

Background: On patients with chronic kidney disease (CKD), there is a disturbance of calcium and phosphate homeostasis. Decreased kidney function will result in decreased excretion of phosphate. In stage 3b of CKD, the kidneys are no longer able to adequately compensate for the phosphate load, thus hyperphosphatemia develops. Decreased kidney function results in reduced expression of 1-hydroxylase by the proximal tubule, which then reduces calcitriol levels and intestinal calcium absorption. Administration of calcium-phosphate binders and calcitriol in CKD has the effect of normalizing phosphate and calcium levels in the blood and also could cause episodes of hypercalcemia. This study aims to determine correlation between glomerular filtration rate (LFG) with calcium-phosphate product (CaxP) levels in chronic kidney disease.

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 CaxP product level at stage 3 was $32.82 \pm 10.77 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$, stage 4 was $32.95 \pm 8.11 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$, stage 5 non-dialysis was $47.93 \pm 21.28 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$, and stage 5 dialysis was $45.58 \pm 24.74 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$. The average CaxP product level based on CKD stage showed that stage 3 was not significantly different from stage 4 (p=0.986), but there was a significant difference between stage 3 and stage 5 non-dialysis (p=0.009), stage 4 and stage 5 non dialysis (p=0.009). Proportion of CaxP product (CaxP product $\geq 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$) in CKD stage 3 5% (n=1), stage 4 5% (n=1), stage 5 non-dialysis 25% (n=5) and stage 5 dialysis 35% (n=7).

Conclusion:

The lower the LFG, the higher the CaXP Product and the subject's proportion of CaxP products increased as LFG decreased.

Key Words : Phosphate; Calcium-Phosphate Product; Glomerular Filtration Rate; Chronic Kidney Disease.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan salah satu isu kesehatan dunia dengan beban pembiayaan yang tinggi. Sekitar 1 dari 10 populasi dunia teridentifikasi mengalami PGK.¹ Penyakit Ginjal Kronik memberi dampak langsung terhadap peningkatan morbiditas dan mortalitas. Data dari *Global Burden of Disease* (GBD) tahun 2015 menunjukkan estimasi sebanyak 1,2 juta orang meninggal akibat gagal ginjal, meningkat sebanyak 32% dibandingkan pada tahun 2005.²

Penyakit ginjal kronik didefinisikan sebagai adanya kerusakan ginjal berupa kelainan struktural atau fungsional dari ginjal, dengan atau tanpa berkurangnya laju filtrasi glomerulus (LFG), dengan manifestasi berupa kelainan patologi atau kelainan laboratorium pada darah, urin, atau kelainan pada pemeriksaan radiologi atau penurunan LFG < 60 ml/menit selama > 3 bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal.^{3,4} Penyakit ginjal kronik berdasarkan *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) tahun 2012 diklasifikasikan menjadi 5 stadium berdasarkan LFG. Stadium 1 (LFG \geq 90 ml/min/1,73m²), Stadium 2 (LFG 60 - 89 ml/min/1,73m²), Stadium 3a (LFG 45 - 59 ml/min/1,73m²), 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).³

Fosfor dan kalsium merupakan mikronutrien penting yang terlibat dalam sejumlah proses biologis dan secara ketat diregulasi oleh saluran cerna (absorpsi), tulang (resorpsi) dan ginjal (ekskresi/absorpsi) untuk mempertahankan kadarnya dalam batas normal.^{5,6,7} Ginjal memiliki peran utama dalam regulasi homeostasis fosfat oleh reabsorpsi tubulus ginjal. Di ginjal, hormon paratiroid (PTH) meningkatkan reabsorpsi kalsium di tubulus ginjal, dan menekan reabsorpsi fosfat sehingga terjadi penurunan ekskresi kalsium dan peningkatan pengeluaran fosfat, sedangkan vitamin D diubah oleh ginjal menjadi bentuk aktif kalsitriol. Penyerapan kalsium dan fosfat dari makanan ditingkatkan oleh kalsitriol yang juga meningkatkan efek PTH dalam mobilisasi kalsium dan fosfat tulang. Kadar fosfat serum yang rendah mendorong pembentukan kalsitriol oleh ginjal, hipokalsemia merangsang pembentukan PTH, kemudian meningkatkan sintesis kalsitriol di ginjal, sehingga kadar kalsium dalam batas normal.^{7,8}

Pada pasien PGK terjadi gangguan homeostasis kalsium dan fosfat. Menurunnya fungsi ginjal mengakibatkan ekspresi α 1-hidroksilase oleh tubulus proksimal berkurang yang kemudian menurunkan kadar kalsitriol dan absorpsi kalsium oleh usus. Berkurangnya masa nefron pada PGK, dapat mengurangi ekskresi dari kalsium dan fosfat. Hal ini menyebabkan peningkatan serum fosfor yang berdampak penurunan serum kalsium. Peningkatan serum fosfor menstimulasi produksi *fibroblast growth factor 23* (FGF-23) yang dihasilkan oleh osteosit dan osteoblas. FGF-23 menurunkan

produksi kalsitriol, yang mengurangi penyerapan fosfat dan kalsium di usus sehingga terjadi hipokalsemi yang dapat merangsang ekspresi PTH.^{9,10}

Pada PGK stadium 3b, konsentrasi fosfat mulai meningkat, menunjukkan mekanisme kompensasi tidak lagi cukup untuk menjaga keseimbangan fosfat dan mencegah hiperfosfatemia. Peningkatan serum PTH pada awalnya dapat mempertahankan serum fosfat mendekati normal, namun dengan kerusakan progresif nefron, kapasitas ginjal untuk mengekskresikan fosfat akan terlampaui, sehingga serum fosfat akan meningkat diikuti dengan sekresi PTH yang berkepanjangan. Peningkatan PTH menyebabkan mobilisasi kalsium dari tulang, pengendapan kalsium atau fosfat di jaringan, gangguan remodeling tulang, penurunan reabsorpsi bikarbonat ditubulus.^{10,11}

Pemberian pengikat fosfat yang mengandung kalsium (kalsium karbonat atau kalsium asetat) telah digunakan selama 10-15 tahun terakhir dalam penanganan komplikasi hiperfosfatemia pada pasien PGK. Pemberian *calcium-phosphate binders* dan kalsitriol pada PGK memberikan efek menormalkan kadar fosfat dan kalsium dalam darah. Namun, dapat menyebabkan terjadinya episode hiperkalsemia, terutama jika dikonsumsi bersama dengan analog vitamin D dan dialisis dengan konsentrasi kalsium yang tinggi dan berkontribusi dalam peningkatan kalsium-fosfat produk (CaxP).¹²

Pada PGK stadium lanjut terjadi peningkatan deposisi CaxP produk yang progresif pada tunika media arteri yang menyebabkan terjadinya kalsifikasi medial pada pasien PGK.¹³ Peningkatan produk CaxP produk

memberikan prognosis buruk pada PGK yang akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular (KV).^{14,15}

Berbagai penelitian seperti yang dilaporkan oleh Ganesh dkk¹⁶, Block dkk¹⁷, Yasin dkk¹⁸, Menon dkk¹⁹, Slawuta dkk²⁰ melaporkan bahwa terjadi peningkatan produk CaxP produk seiring penurunan LFG.

Faktor-faktor lain yang turut berperan dalam regulasi produk CaxP produk masih belum jelas. Diet, jenis kelamin dan usia diketahui sebagai faktor yang mempengaruhi kadar fosfat dalam serum.²¹

1.2 Rumusan Masalah

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

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum :

Untuk mengetahui hubungan laju filtrasi glomerulus (LFG) dengan kadar kalsium-fosfat produk (CaxP) pada penyakit ginjal kronis.

Tujuan khusus :

1. Menganalisis korelasi LFGe dengan kadar CaxP produk pada PGK.
2. Menganalisis pengaruh usia dan jenis kelamin terhadap hubungan antara LFGe dengan kadar CaxP produk.

1.4. Manfaat Penelitian

Dengan mengetahui hubungan LFGe dengan kadar CaxP produk dan faktor-faktor yang mempengaruhi kadar dari CaxP produk, 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) adalah suatu kondisi dimana terjadi kerusakan struktural atau fungsional dari ginjal yang berlangsung ≥ 3 bulan dan memberi implikasi terhadap kesehatan. Kerusakan ginjal yang dimaksud adalah ditemukannya satu atau lebih penanda kerusakan ginjal atau adanya penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) < 60 ml/menit/1.73m².³

2.1.2. Klasifikasi

Berdasarkan *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) tahun 2012, PGK diklasifikasikan berdasarkan LFG dan albuminuria.³

Tabel 1. Klasifikasi PGK berdasarkan LFG.³

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.³

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

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])

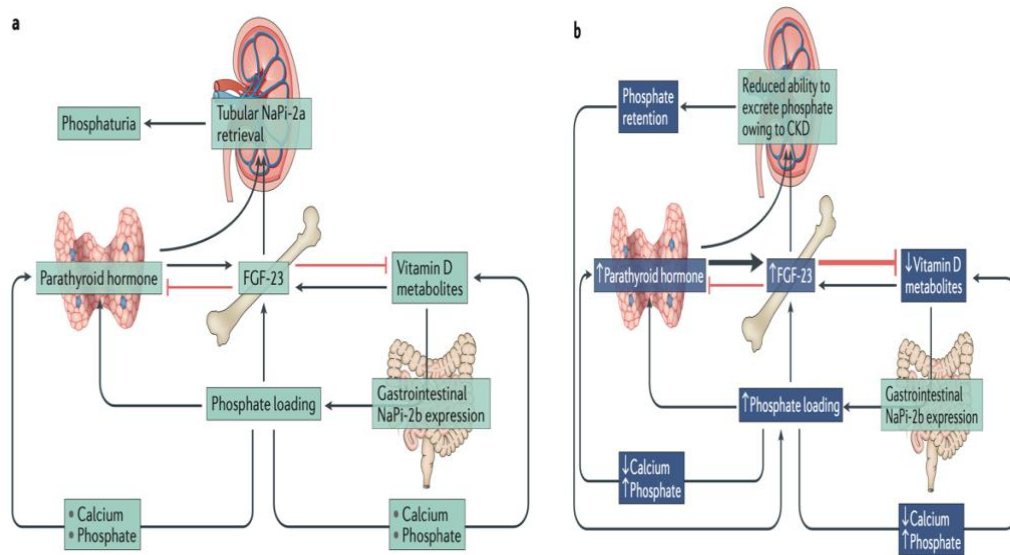
2.2. REGULASI METABOLISME DAN EKSKRESI FOSFAT DAN KALSIMUM

Konsentrasi fosfat dalam tubuh tergantung pada asupan makanan, absorpsi usus, filtrasi dan reabsorpsi ginjal, dan pertukaran antara tulang dan intraselular. Asupan makanan yang mengandung fosfor normalnya sekitar 800-1200 mg/hari. Sekitar 70% dari fosfat makanan diserap melalui usus terutama jejunum melalui jalur selular maupun paraselular. Absorpsi fosfat di epitel usus dimediasi oleh *sodium-phosphorus co-transporter* (NaPi-IIb).^{11,22}

Peningkatan absorpsi fosfat di usus dipengaruhi oleh jumlah asupan makanan serta 1,25-dihidroksi vitamin D₃ (1,25(OH)₂ vitamin D₃). Setelah itu fosfat masuk ke dalam ruang cairan ekstraselular dan sirkulasi, kemudian melewati berbagai jaringan, termasuk tulang.²²

Kalsium dalam plasma terdapat dalam tiga bentuk, sekitar 41% (1 mmol/L) kalsium bergabung dengan protein plasma dan bentuk ini tidak dapat berdifusi melalui membran kapiler, 9% kalsium (0,2 mmol/L) dapat berdifusi melalui membran kapiler, namun bergabung dengan zat anionik plasma dan cairan interstisial (contohnya, sitrat dan fosfat) sedemikian rupa sehingga tidak terionisasi, Sisanya, 50% kalsium dalam plasma dapat berdifusi melalui membran kapiler dan terionisasi. Pada fosfat, kira-kira 85% fosfat tubuh disimpan di dalam tulang, 14 sampai 15% di dalam sel, dan kurang dari 1% berada dalam cairan ekstrasel. Meskipun konsentrasi fosfat cairan ekstrasel tidak diatur setepat pengaturan konsentrasi ion kalsium, fosfat memiliki sejumlah fungsi yang penting dan diatur oleh banyak faktor yang juga mengatur kalsium.^{11,23}

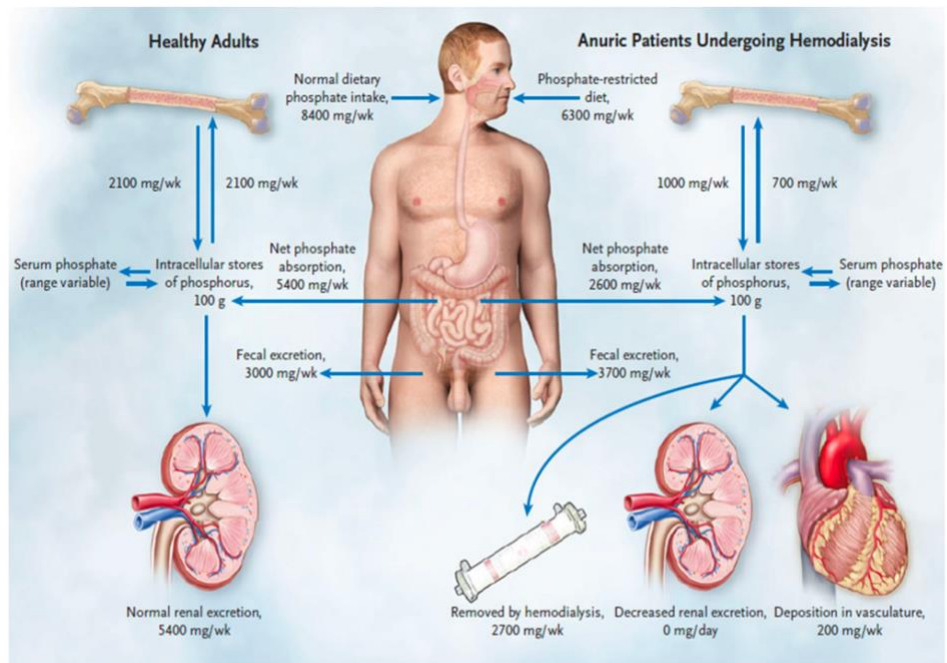
Fosfat diatur secara langsung oleh vitamin D dan secara tak langsung oleh umpan balik kalsium plasma dan PTH. Penurunan konsentrasi fosfat plasma menimbulkan efek ganda untuk membantu meningkatkan kadar fosfat kembali ke normal. Pertama, karena hubungan terbalik antara konsentrasi fosfat dan kalsium plasma, yang secara langsung menekan sekresi PTH. Dengan berkurangnya PTH maka reabsorpsi fosfat di ginjal meningkat, mengembalikan konsentrasi fosfat plasma ke arah normal. Kedua, penurunan fosfat plasma juga meningkatkan pengaktifan vitamin D, yang kemudian mendorong penyerapan fosfat di usus. Hal ini ikut membantu mengatasi pemicu hiperfosfatemia.¹⁵



Gambar 1 | Homeostasis fosfat pada a). dewasa sehat; b) PGK²²

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 PTH, 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.^{22,24}

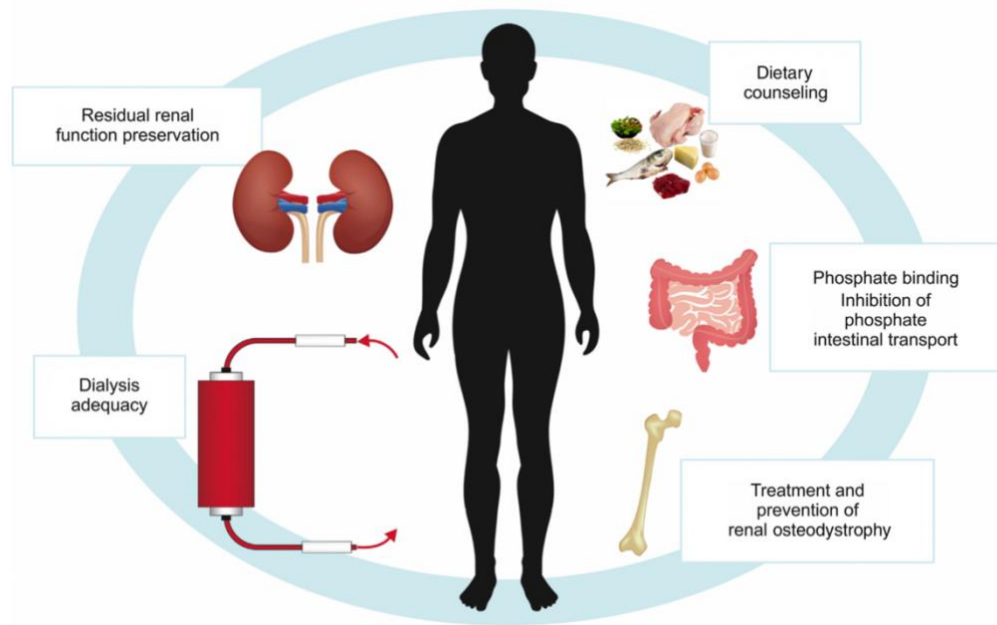
Hemostasis fosfat oleh usus, ginjal, dan tulang menjadi terganggu seiring progresivitas PGK.²⁴ Peningkatan PTH dan FGF-23 pada awal penyakit cukup untuk mengimbangi retensi fosfat namun seiring dengan penurunan fungsi ginjal dan progresivitas penyakit; mekanisme ini gagal untuk mempertahankan fosfat dalam kisaran normal.²⁵



Gambar 2 | Komposisi homeostasis fosfat pada orang dewasa yang sehat dan pada pasien dengan PGK.²⁶

Gangguan metabolisme mineral merupakan ciri utama PGK. Saat fungsi ginjal menurun, kemampuan tubuh untuk mengeluarkan fosfat yang diserap juga berkurang. Selanjutnya, pengurangan masa nefron menyebabkan pengurangan pembentukan *1,25-dihidroksivitamin D3* (kalsitriol). Kombinasi dari retensi fosfat dan penurunan kadar kalsitriol menyebabkan hiperparatiroid dan penyakit gangguan metabolisme mineral dan tulang pada PGK. Kontrol gangguan metabolisme mineral meliputi pengaturan restriksi diet fosfat yang seimbang dan penggunaan obat-obatan *phosphate binding* seperti kalsium karbonat dan kalsium asetat. Selain itu, kalsitriol sintetik dapat digunakan untuk menormalisasi kadar kalsium dan mensupresi sekresi PTH. Penggunaan *calcium-phosphate binders* dan

kalsitriol menyebabkan seringnya terjadi episode hiperkalsemia dimana hiperfosfatemia berkontribusi dalam peningkatan CaxP produk.^{12,15}



Gambar 3 | Faktor-faktor yang mempengaruhi kontrol serum fosfat pada PGK.²⁷

2.3. KALSIMUM-FOSFAT PRODUK (CaxP) PADA PGK

Kalsium-fosfat produk (CaxP) adalah salah satu indikator yang menggambarkan metabolisme kalsium dan fosfat. Peningkatan dari CaxP produk dapat mengakibatkan terjadinya kalsifikasi vaskular. Kalsifikasi vaskular pada pasien penyakit ginjal kronik ini selanjutnya dibagi dalam 3 bentuk, yaitu *magnesium whitlockite* $(CaMg)_3(PO_4)_2$, hidroksiapatit tersubstitusi karbonat $(CaMg)_{10}(PO_4CO_3)_6(OH)_2$, dan kalsium fosfat amorf (nonkristalin). Apatite adalah

komponen utama dari kalsifikasi periartikular dan vaskular tetapi *whitlockite* dapat terbentuk di pembuluh darah dalam kondisi tertentu.^{13,20}

Pembentukan hidroksiapatit dari larutan kalsium dan fosfat membutuhkan setidaknya dua reaksi kimia: (1) pembentukan CaHPO_4 , yang memerlukan konsentrasi suprafisiologis ion dan bersifat reversibel dalam kondisi fisiologis dan (2) konversi CaHPO_4 menjadi hidroksiapatit, yang pada dasarnya bersifat ireversibel pada pH fisiologis dan konsentrasi ion.¹³

Gangguan metabolisme mineral sering terjadi pada pasien dengan PGK. Perubahan pada mineral dimulai pada PGK stadium dini (stadium 3 dimana LFG <60 ml/menit/1.73 m²). Kelainan yang paling sering meliputi hiperfosfatemia, hiperparatiroid atau supresi sekresi hormon paratiroid dan gangguan produksi kalsitriol.²⁸

Pada PGK, peningkatan kadar fosfat meningkatkan proliferasi sel paratiroid dan sintesis PTH secara langsung melalui reduksi baik serum kalsitriol dan kalsium terionisasi dan reduksi resistensi skeletal terhadap PTH. PTH yang tinggi menyebabkan osteitis fibrosa dan *bone loss* sehingga semakin meningkatkan CaxP produk. Selain itu, PTH yang tinggi juga dapat mengganggu metabolisme lipid dan fungsi sel imun sehingga berkontribusi dalam peningkatan kalsifikasi kardiovaskular.¹²

Peningkatan CaxP produk pada PGK akibat dari, (1) Terjadi defisiensi enzim yang memproduksi pirofosfat yang merupakan inhibitor kuat untuk pembentukan hidroksiapatit pada pasien dialisis; (2) Hidrolisis pirofosfat

meningkat pada pembuluh darah pasien PGK akibat upregulasi dari *alkaline phosphatase (ALP)*.¹³

Penelitian oleh Slawuta dkk²⁰ melibatkan 33 sampel dengan berbagai LFGe, menunjukkan peningkatan progresif konsentrasi serum CaxP produk seiring menurunnya LFGe (gambar 4).

	C	I	II	III	IV
P _i mg/dl	3.72 ±0.46	4.53 ±0.93	4.85 ±0.51	4.87 ±0.81	12.43* ±3.33
Ca mg/dl	9,37 ±0.76	10,08 ±0.55	10.42 ±0.43	10.44 ±0.91	11.18 ±0.78
Ca x P mg ² /dl ²	34.93±5.03	47.39±10.39	49.03±0.04	51.06±10.79	138.81*±35.09
Ca _{corr} x P mg ² /dl ²	35.59 ±4.79	48.43 ±10.51	49.97 ±6.26	51.83 ±11.63	144.4* ±36.47
n =	33	33	33	33	33

Gambar 4 | Perbandingan nilai CaxP produk dengan berbagai stadium PGK.²⁰

Penelitian oleh Yasin dkk²⁹, melibatkan 81 pasien dengan PGK stadium 1, 2, 3, 4 dan 5, menunjukkan kadar CaxP produk yang tinggi secara kuat dan independen terkait dengan penurunan fungsi ginjal yang lebih cepat pada pasien dengan PGK tahap lanjut.¹⁸

2.4. ARTI KLINIS KALSIMUM-FOSFAT PRODUK (CaxP)

Berbagai faktor yang ada pada PKG stadium 4 dan 5 berkontribusi menyebabkan kalsifikasi jaringan lunak, akan tetapi peningkatan produk CaxP

produk mungkin merupakan faktor patogenetik yang paling penting. Kalsifikasi jaringan lunak merupakan masalah serius pada pasien PGK. Kalsifikasi ekstraskeletal ini dapat terlokalisasi di arteri (kalsifikasi vaskular), di mata (kalsifikasi okular), di organ visceral (kalsifikasi visceral), di sekitar sendi (kalsifikasi periartikular), dan di kulit. kalsifikasi kulit). Insiden terjadinya kalsifikasi jaringan lunak tinggi ketika produk CaxP produk masing- melebihi 70 mg²/dl², sedangkan kalsifikasi jaringan lunak jarang terjadi ketika CaxP produk <50 mg²/dl².²⁹

Kalsifikasi vaskular terdapat dalam 2 lapisan dinding arteri yaitu tunika intima dan tunika media. Tunika intima merupakan lapisan sel endotel yang dilapisi oleh lamina elastis internal. Tunika media terdiri dari lapisan otot halus dan jaringan elastis. Pada aterosklerosis, kerusakan endotel menyebabkan perlengketan leukosit darah dan dalam pematangan monosit menjadi makrofag dengan penyerapan lipid. Sel otot polos bermigrasi dari media ke intima dan berproliferasi. *Fatty streaks* dan *plak fibrosa* membesar dan menonjol ke dalam dinding arteri dimana kalsifikasi yang terjadi menyebabkan penyempitan lumen.^{36,37}

Kalsifikasi medial terjadi terkait dengan PGK dan diabetes dan tidak bergantung pada hiperkolesterolemia. Kalsifikasi seperti lembaran pada tunika media dapat menyebabkan peningkatan kekakuan pembuluh darah dan penurunan komplians pembuluh darah. Sedangkan proses kalsifikasi intima berhubungan dengan penyakit vaskular aterosklerotik, diamati sebagai kalsifikasi bercak plak ateroskleroti, dimana mikrokalsifikasi berhubungan dengan kristal kolesterol yang diamati pada lesi awal.^{38,45}

Menurut pedoman KDOQI, rekomendasi pembatasan target Ca berkisar 8.4-9.5 mg/dl, fosfat 3.5-5.5 mg/dl, CaxP produk < 55 mg²/dl² dan PTH 150-300 pg/ml pada pasien yang menjalani dialisis.^{28,30} Penyebab utama kematian pada pasien PGK adalah penyakit kardiovaskular (KV). Selain faktor risiko klasik seperti merokok, dislipidemia, dan diabetes mellitus, *uremik-related mineral and bone disorders* (MBD) juga berkontribusi terhadap peningkatan morbiditas dan mortalitas KV pada pasien PGK.³¹

Gangguan metabolisme CaxP produk dan vitamin D pada PGK memainkan peran kunci dalam perkembangan hiperparatiroidisme sekunder. Hal ini tidak hanya menyebabkan osteodistrofi renal.³² Gangguan metabolisme mineral juga telah dikaitkan dengan kalsifikasi pembuluh darah dengan akibat kekakuan arteri. Peningkatan Ca dan P memiliki efek langsung pada VSMCs yang memicu kalsifikasi vaskular, termasuk stimulasi diferensiasi osteogenik/kondrogenik, pelepasan vesikel, apoptosis, hilangnya inhibitor, dan degradasi matriks ekstraseluler.³³ Kalsifikasi plak koroner, katup jantung, dan jaringan miokard, serta fibrosis miokard difus, adalah temuan patologis yang umum pada jantung uremik. Selain itu, hiperfosfatemia dan peningkatan CaxP produk secara langsung dikaitkan dengan peningkatan mortalitas pada sejumlah besar pasien hemodialisis.³² CaxP produk >55 mg/dl merupakan prediktor independen untuk kalsifikasi koroner.¹⁸

Hiperfosfatemia persisten dan peningkatan CaxP produk juga berdampak negatif pada variabel hemodinamik seperti peningkatan denyut jantung, peningkatan tekanan darah diastolik dan tekanan serta peningkatan indeks stroke

jantung. Studi observasional telah secara konsisten melaporkan peningkatan mortalitas kardiovaskular, semua penyebab kematian, kalsifikasi vaskular dan katup, hipertrofi ventrikel kiri, penyakit jantung iskemik dan gagal jantung terkait dengan peningkatan konsentrasi serum fosfat, PTH, kalsium, CaxP produk dan FGF- 23.^{34,35}

Sebuah studi di AS yang mengamati antara CaxP produk dan risiko kematian, melibatkan 2.669 yang dirawat setidaknya selama 1 tahun dengan hemodialisis antara tahun 1990-1993. Pasien dengan kadar produk CaxP >72 mg^2/dl^2 memiliki risiko relatif kematian 34% lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan CaxP produk dalam kisaran 42-52 mg^2/dl^2 . Peningkatan risiko diamati sebanding dengan peningkatan CaxP produk, untuk setiap peningkatan 10 mg^2/dl^2 CaxP produk, terjadi peningkatan risiko relatif kematian sebesar 11%.³⁰