

**TESIS**

**HUBUNGAN ANTARA**

**KADAR *FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23* SERUM**

**DENGAN KADAR KALSIMUM-FOSFAT PRODUK**

**PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK**

CORRELATION OF SERUM FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 LEVELS  
AND CALCIUM-PHOSPHATE PRODUCTS LEVELS IN  
CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

Disusun Dan Diajukan oleh :

**ADEH MAHARDIKA**

**C015181016**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**MAKASSAR**

**2022**

**HUBUNGAN ANTARA  
KADAR *FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23* SERUM  
DENGAN KADAR KALSIUM-FOSFAT PRODUK  
PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK**

**CORRELATION OF SERUM FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 LEVELS  
AND CALCIUM-PHOSPHATE PRODUCTS LEVELS IN  
CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS**

**TESIS**

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

**Program Studi  
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun Dan Diajukan oleh :

**ADEH MAHARDIKA**

**C015181016**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 SERUM  
DENGAN KADAR KALSIUM-FOSFAT PRODUK PADA PASIEN  
PENYAKIT GINJAL KRONIK**

**CORRELATION OF SERUM FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 LEVELS AND  
CALCIUM-PHOSPHATE PRODUCTS LEVELS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS**

Disusun dan diajukan oleh :

**ADEH MAHARDIKA**

Nomor Pokok : C015181016

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 17 Oktober 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

A

*[Signature]*

Dr.dr.Hasyim Kasim,Sp.PD,K-GH  
NIP. 195910241987011001

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



Ketua Program Studi Spesialis I

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana

*[Signature]*

Dr.dr.M.Harun Iskandar,Sp.P(K),Sp.PD,KP  
NIP.197506132008121001

*[Signature]*

Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes,Sp.PD,K-GH,Sp.GK  
NIP.196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Adeh Mahardika

No. Stambuk : C015181016

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-I

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul **Hubungan Antara Kadar Fibroblast Growth Factor-23 Serum Dengan Kadar Kalsium-Fosfat Produk Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik** adalah hasil karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari tesis 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, Oktober 2022

Yang menyatakan,



Adeh Mahardika

## **KATA PENGANTAR**

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunianya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan menyusun tesis ini sebagai karya akhir dalam penyelesaian program pendidikan dokter spesialis pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof.Dr.Ir.Jamaluddin Jompa,M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk dapat melanjutkan pendidikan dokter spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
  
2. **Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes,Sp.PD,K-GH,Sp.GK,FINASIM**

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti program pendidikan dokter spesialis dibidang ilmu penyakit dalam.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada beliau selaku guru yang menjadi inspirasi, senantiasa memberikan pengetahuan, motivasi, nasehat berharga, dan bantuan selama saya menempuh pendidikan di departemen ilmu penyakit dalam FK-UNHAS.

3. **Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, K-MN** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan spesialis departemen ilmu

penyakit dalam dan juga senantiasa membantu kami dalam segala pengurusan administrasi akademik.

4. **Prof.Dr.dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH** selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaan beliau membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, dan juga sekaligus sebagai penasehat dan mantan ketua departemen ilmu penyakit dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti pendidikan dokter spesialis ilmu penyakit dalam.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada beliau karena selama ini telah menjadi orang tua yang sangat kami hormati dan banggakan, yang banyak membantu selama saya dalam proses pendidikan terutama dalam penyelesaian tugas akhir ini.

5. **Prof.Dr.dr. Andi Makbul Aman, SpPD,K-EMD, FINASIM** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada beliau karena ilmu yang sangat banyak, petuah, dan petunjuk untuk menjadi dokter spesialis penyakit dalam yang mempunyai empati, pikiran cerdas, dan berkompeten.

6. **Dr.dr.Harun Iskandar, Sp.P(K),Sp.PD, K-P** Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada beliau karena banyak memberikan pengetahuan, saran dan kemudahan selama pendidikan.

7. **Dr.dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH, FINASIM** selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaan beliau membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, dan sekaligus mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada beliau karena banyak membantu selama saya dalam proses pendidikan terutama dalam penyelesaian tugas akhir ini serta senantiasa memberikan dukungan moril dan nasehat.

8. **Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD,K-EMD** selaku penasehat akademik dan guru serta mentor yang senantiasa memberikan dukungan, motivasi dan bimbingan selama masa pendidikan spesialis ini.
9. **Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD, Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH,** dan **dr. Wasis Udaya, Sp.PD, K-Ger** selaku penguji karya akhir,

atas kesedian beliau untuk menguji dan memberikan segala masukan dalam penyempurnaan karya akhir ini.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada beliau sebagai guru yang banyak memberikan saran, nasehat dan ilmu yang sangat berharga selama pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam ini.

10. Seluruh guru besar, konsultan dan staf pengajar di departemen ilmu penyakit dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan bagaikan orang tua yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di departemen ilmu penyakit dalam.
11. **Dr.dr.Arifin Seweng, MPH** selaku penguji karya akhir, sekaligus sebagai konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal penelitian ini hingga penyelesaian sebagai karya akhir.
12. Para Direktur dan seluruh staf RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal, RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RS. Mamuju Tengah atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama menjalankan pendidikan ini.
13. Kepada Rektor Universitas Alkhairaat Palu, Dekan dan seluruh civitas FK Universitas Alkhairaat Palu yang telah memberikan kepercayaan, rekomendasi, dan dukungan moril maupun materil selama proses pendidikan di departemen ilmu penyakit dalam FK-UNHAS.



14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Ibu Vira, Kak Tri, Kak Maya, Kak Ayu, Pak Aca, paramedis,** dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
  
15. Kepada teman-teman angkatan Interna Juli 2018 (TUJUH BELAS), teman seperjuangan dalam suka duka selama menjalani pendidikan; **dr.Vandi, dr.Khalif, dr.Jimmy, dr.Faizal, dr.Yusuf, dr.Reza, dr.Erza, dr.Fathanah, dr.Henny, dr.Resti, dr.Ummy** dan **dr.Fatma.** *Last, but not least;* **dr.Ivo, dr.Rina, dr.Erwin** dan **dr.Restu** yang sekaligus juga menjadi teman seperjuangan dalam ujian nasional dan tugas akhir.  
  
Terimakasih atas bantuan, berbagi pengalaman dan dukungan kalian berenam belas selama menjalani pendidikan, serta memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di departemen Ilmu Penyakit Dalam FK- UNHAS, kalian luar biasa.
  
16. Kepada senior dan teman-teman penelitian tim ginjal yang senantiasa bekerjasama dan membantu penelitian ini; **dr. Taha Albar,Sp.PD,KGH, dr.Akiko, Sp.PD, dr. Ayu Fitriani, Sp.PD, dr. Abdul Mubdi, Sp.PD, dr.A.Purnamasari, dr.Endang, dr.Irham, dr. Wahyudi,** dan **dr.Puspa.**
  
17. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, Jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua yang terkasih, ayah saya **Iskandar Sirajuddin** dan **Rasyidi Juhamran**, Ibu saya **Asliah (almh)** dan **Marliuny Syamsi**, istri saya tercinta **Arini Oktaviani**, serta **saudara-saudara saya**. Terima kasih atas kasih sayang, dukungan, dan doa agar saya dapat menyelesaikan pendidikan dan kelak ilmu yang saya peroleh dapat bermanfaat untuk masyarakat. Tidak lupa juga saya ucapkan terimakasih kepada seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini. Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua.

Makassar, 5 Oktober 2022

Adeh Mahardika

## DAFTAR ISI

<b>JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS</b> .....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xvi
<b>ABSTRAK</b> .....	xvii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
Latar Belakang .....	1
Rumusan Masalah.....	3
Tujuan Penelitian .....	3
Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
Penyakit Ginjal Kronis .....	5
<i>Fibroblast Growth Factor-23</i> .....	7
Homeostatis kalsium-fosfat pada penyakit ginjal kronis .....	8
Faktor-faktor mempengaruhi <i>Fibroblast Growth Factor-23</i> dan Homeostatis kalsium-fosfat .....	14

Hubungan FGF-23 dan kalsium fosfat produk .....	17
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN VARIABEL</b>	
<b>PENELITIAN .....</b>	<b>19</b>
Kerangka Teori .....	19
Kerangka Konsep.....	20
Hipotesis.....	20
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>21</b>
Desain Penelitian .....	21
Waktu dan Tempat Penelitian .....	21
Populasi penelitian.....	21
Kriteria Inklusi .....	21
Jumlah Sampel Penelitian .....	22
Metode Pengambilan Sampel.....	22
Izin penelitian dan kelayakan etik .....	22
Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	23
Analisis Data .....	25
Alur Penelitian.....	26
<b>BAB V HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>27</b>
Gambaran umum sampel Penelitian .....	27
Korelasi FGF-23 dengan kalsium, fosfat dan CaxP produk.....	29
Pengaruh faktor-faktor lain terhadap korelasi FGF-23 dengan CaxP produk .....	30

Korelasi FGF-23 dengan kalsium, fosfat dan CaxP produk berdasarkan tahapan PGK .....	33
<b>BAB VI PEMBAHASAN</b> .....	35
Analisis hubungan antara FGF-23 dengan CaxP produk .....	35
Analisis pengaruh faktor-faktor lain terhadap hubungan antara FGF-23 dengan CaxP produk .....	38
Analisis hubungan antara FGF-23 dengan kalsium, fosfat dan CaxP produk berdasarkan tahapan PGK .....	46
<b>BAB VII PENUTUP</b> .....	50
Ringkasan .....	50
Kesimpulan .....	50
Saran .....	50
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	51

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Tahapan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada PGK .....	6
Tabel 2.	Kategori LFG pada PGK.....	23
Tabel 3	Karakteristik subjek penelitian .....	28
Tabel 4	Karakteristik subjek penelitian berdasarkan nilai rerata .....	28
Tabel 5	Korelasi FGF-23 dengan kalsium, fosfat dan CaxP produk.....	29
Tabel 6	Korelasi FGF-23 dengan CaxP produk berdasarkan jenis Kelamin .....	30
Tabel 7	Korelasi FGF-23 dengan CaxP produk berdasarkan usia .....	31
Tabel 8	Korelasi FGF-23 dengan CaxP produk berdasarkan IMT .....	32
Tabel 9	Korelasi FGF-23 dengan CaxP produk berdasarkan DM .....	33
Tabel 10	Korelasi FGF-23 dengan kalsium, fosfat dan CaxP produk berdasarkan tahapan PGK .....	34

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Respon homeostatis kalsium fosfat pada PGK .....	12
Gambar 2. Kerangka Teori .....	19
Gambar 3. Kerangka Konsep .....	20
Gambar 4. Alur Penelitian .....	26
Gambar 5. Korelasi FGF-23 dengan CaxP produk .....	29

## DAFTAR SINGKATAN

BB	: Berat Badan
CaSR	: Calcium Sensing Receptor
CaxP	: Calsium fosfat
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD-MBD	: Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder
CYP24A1	: Cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1
CYP27B1	: Cytochrome P450 family 27 subfamily B member 1
DM	: Diabetes mellitus
FGF-23	: Fibroblast growth factor 2
IMT	: Indeks massa tubuh
IL-6	: Interleukin-6
K/DOQI	: Kidney Disease Quality Outcome Initiative
LFG <sub>e</sub>	: Laju filtrasi glomerulus Estimasi
NKF-KDIGO	:The National Kidney Foundation Kidney Disease Improving Global Outcomes
PGK	: Penyakit ginjal kronik
PI3K	: Phosphoinositide 3-kinase
PKB	: Protein kinase B
PTH	: Parathyroid hormone
TNF- $\alpha$	: Tumor necrosis factor $\alpha$
TRPV5	: Transient receptor potential subfamily V member 5
25(OH)D	: 25 hydroxyvitamin D
1,25(OH)2D	: 1,25 dihidroksivitamin D



## ABSTRAK

### **Adeh Mahardika: Hubungan Antara Kadar FGF-23 Serum dengan Kadar Kalsium Fosfat Produk Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik (Dibimbing oleh Hasyim Kasim dan Syakib Bakri)**

**Pendahuluan:** Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) diproduksi ketika terjadi hiperfosfatemia, bertujuan untuk mempertahankan kadar fosfat tetap dalam kisaran normal. Produksi FGF-23 secara tidak langsung menyebabkan hipokalsemia. Gangguan fosfat dan kalsium juga terjadi pada penyakit ginjal kronis (PGK), sehingga mekanisme adaptasi ini juga berlaku. Tapi kondisi ini, hanya pada PGK tahap awal; jika perkiraan laju filtrasi glomerulus kurang dari 30% dari normal, adaptasi ini tidak lagi memadai, sehingga kadar kalsium-fosfat (Ca $\times$ P) produk dan FGF-23 masih tetap meningkat.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis korelasi antara kadar FGF-23 serum dengan CaxP produk pada PGK.

**Subjek dan Metode:** Penelitian cross-sectional terdiri dari 78 subjek dengan PGK tahap 3 sampai 5 dialisis. Kadar FGF-23 serum ditentukan menggunakan metode ELISA, dan kadar CaxP produk dihitung menggunakan rumus kalsium (mg/dl)  $\times$  fosfat (mg/dl). Uji Kolmogorov-Smirnov dan uji Spearman digunakan dalam studi statistik. Jika nilai *p* kurang dari 0,05, temuan statistik dianggap signifikan.

**Hasil:** Kadar FGF-23 serum dan kadar CaxP produk terbukti berkorelasi secara signifikan. Analisis kedua korelasi ini independen terhadap jenis kelamin, usia, non obesitas dan diabetes mellitus (DM). Berdasarkan tahapan, kadar FGF-23 serum dan kadar CaxP produk ditemukan berkorelasi signifikan hanya pada tahap 5 non-dialisis.

**Kesimpulan :** Peningkatan kadar FGF-23 serum berkorelasi dengan peningkatan kadar CaxP produk, terutama pada subjek PGK tahap 5 non-dialisis. Korelasi ini tidak tergantung pada jenis kelamin, usia, non obesitas dan DM.

**Kata kunci :** Fibroblast Growth Factor-23; Calcium; phosphate; Chronic kidney disease; CKD-MBD

## ABSTRACT

### **Adeh Mahardika : Correlation of Serum Fibroblast Growth Factor-23 Levels and Calcium Phosphate Products Levels in Chronic Kidney Disease Patients (Supervised by Hasyim Kasim and Syakib Bakri)**

**Introduction:** The body produces fibroblast growth factor-23 (FGF-23) to maintain normal phosphate levels when hyperphosphatemia occurs. Production of FGF-23 indirectly causes hypocalcemia. Phosphate and calcium disturbances also occur in chronic kidney disease (CKD), so this adaptation mechanism applies. But this situation, however, only manifests in the early stages of CKD; if the estimated glomerular filtration rate is less than 30% of normal, this adaptation is no longer adequate, and levels of calcium-phosphate (Ca×P) products and FGF-23 still rise.

**Objectives:** In this study, the correlation between both the serum levels of FGF-23 and Ca×P products in CKD was analyzed.

**Patients and Methods:** A cross-sectional study including 78 subjects with CKD stages 3 to 5 dialysis was conducted. Serum FGF-23 levels were determined using the ELISA method, and Ca×P product levels were calculated using the formula calcium (mg/dl) × phosphate (mg/dl). The Kolmogorov-Smirnov test and Spearman's test were used in the statistical study. If the value p is less than 0.05, the statistical findings are significant.

**Results:** Serum FGF-23 levels and Ca×P product levels were shown to be significantly correlated. This analysis of the two correlations was independent of gender, age, non-obese, and diabetes mellitus (DM). Based on stages, serum FGF-23 levels and Ca×P product levels were discovered to be significantly correlated only at stage 5 of non-dialysis.

**Conclusion:** Increasing serum FGF-23 levels were correlated with increased Ca×P product levels, particularly in CKD stage 5 non-dialysis subjects. This correlation was independent of gender, age, non-obese, and DM.

**Keywords:** Fibroblast Growth Factor-23; Calcium; phosphate; Chronic kidney disease; CKD-MBD.

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

*Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)* mendefinisikan penyakit ginjal kronis (PGK) sebagai kelainan struktur dan atau fungsi ginjal, selama  $\geq 3$  bulan yang berdampak bagi kesehatan. Diagnosis dan penentuan tahapan PGK didasarkan pada estimasi laju filtrasi glomerulus (LFG<sub>e</sub>) dan penilaian albuminuria (atau proteinuria). PGK ditandai dengan adanya satu atau lebih dari; albuminuria (*albumin excretion rate* 30 mg/24 jam; *albumin creatinin ratio*  $\geq 30$  mg/g atau  $\geq 3$  mg/mmol), abnormalitas pada sedimen urin, gangguan elektrolit dan abnormalitas yang berhubungan dengan kerusakan tubulus, abnormalitas pada pemeriksaan histologi, abnormalitas struktural pada pemeriksaan radiologi, riwayat transplantasi ginjal, dan penurunan LFG<sub>e</sub>.<sup>1</sup>

Salah satu manifestasi PGK adalah gangguan homeostatis mineral yaitu fosfat dan kalsium. Dari beberapa penelitian terdapat bukti bahwa kadar fosfat diatur oleh hormon *phosphatonin*. Dari hormon *phosphatonin* ini yang paling banyak dihubungkan dengan PGK adalah *Fibroblast Growth Factor-23* (FGF-23). FGF-23 adalah hormon *phosphatonin* yang meningkat pada PGK setelah terjadi peningkatan kalsium, fosfat, atau *parathyroid hormone* (PTH).<sup>2,3</sup> Fungsi utama FGF-23 di ginjal adalah meningkatkan ekskresi fosfat di urin bila terjadi peningkatan kadar fosfat untuk mempertahankan fosfat tetap dalam kisaran normal yang stabil.<sup>4,5</sup>

*Fibroblast Growth Factor-23* juga meningkat untuk mengatur kadar fosfat dengan menurunkan *1-alpha hydroxylase* dan penurunan kadar kalsitriol. Namun dengan adanya penurunan kadar kalsitriol akan menyebabkan penghambatan absorpsi kalsium di usus sehingga terjadi hipokalsemia. Kondisi hipokalsemia akan merangsang kelenjar paratiroid meningkatkan sekresi PTH yang selanjutnya akan meningkatkan resorpsi kalsium dari tulang untuk mengatur pula kadar kalsium serum pada kisaran normal.<sup>4,5,6</sup>

Pada PGK tahap 3b konsentrasi fosfat mulai meningkat yang menunjukkan mekanisme kompensasi tidak lagi cukup untuk menjaga keseimbangan fosfat dan mencegah hiperfosfatemia. Peningkatan fosfat diikuti dengan penurunan kalsium yang akan menyebabkan sekresi PTH yang berkepanjangan. Peningkatan PTH menyebabkan resorpsi kalsium dari tulang, gangguan remodeling tulang, dan selanjutnya pengendapan kalsium atau fosfat di jaringan.<sup>7,8</sup> Pada PGK tahap lanjut terjadi peningkatan deposisi dari kalsium-fosfat produk (CaxP) yang progresif pada tunika media arteri yang menyebabkan terjadinya kalsifikasi medial pada pasien PGK.<sup>9</sup> Peningkatan CaxP produk memberikan prognosis buruk pada pasien PGK yang akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular.<sup>10,11</sup> Faktor-faktor yang turut berperan dalam regulasi FGF-23 dan CaxP produk masih belum jelas diketahui. Diet, jenis kelamin, usia, obesitas, diabetes mellitus (DM) dan genetik diketahui sebagai faktor yang mempengaruhi kadar FGF-23 serta kalsium dan fosfat serum.<sup>12,13,14</sup>

Hubungan FGF-23 serum dengan kadar CaxP produk belum sepenuhnya diketahui dan sejauh pengetahuan kami penelitian tentang hubungan keduanya masih minimal dilakukan, berbeda dengan hubungan penurunan LFG<sub>e</sub> dan CaxP produk.<sup>3</sup> Berbagai penelitian seperti yang dilaporkan oleh Block dkk<sup>15</sup>, Menon dkk<sup>16</sup> dan Slawuta dkk<sup>17</sup> melaporkan bahwa seiring dengan penurunan LFG<sub>e</sub> terjadi peningkatan CaxP produk. Namun penurunan LFG<sub>e</sub> dikaitkan dengan peningkatan kadar FGF-23 serum. Oleh karena itu, dalam penelitian ini kami melakukan penilaian hubungan antara kadar FGF-23 serum dengan kadar CaxP produk pada pasien PGK.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas, maka diajukan rumusan masalah, yaitu bagaimana hubungan antara kadar FGF-23 serum dengan kadar CaxP produk pada pasien PGK

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **Tujuan Umum:**

Untuk mengetahui hubungan antara kadar FGF-23 serum dengan kadar CaxP produk pada pasien PGK.

### **Tujuan Khusus:**

1. Mengetahui hubungan antara kadar FGF-23 serum dengan kadar CaxP produk pada pasien PGK terutama tahap 3, 4, 5 non dialisis dan dialisis.
2. Menganalisis pengaruh faktor-faktor lain terhadap hubungan antara kadar FGF-23 serum dengan kadar CaxP produk pada pasien PGK.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Diharapkan dapat mengetahui hubungan antara kadar FGF-23 serum dengan kadar CaxP produk dan faktor-faktor lain yang mempengaruhi hubungan keduanya yang dapat menjadi referensi dalam salah satu parameter prognostik untuk perjalanan PGK, diagnostik PGK terkait *mineral bone disease* dan dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Penyakit Ginjal Kronis**

Penyakit ginjal kronis adalah masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia yang mempengaruhi jutaan orang dari berbagai jenis ras dan etnis.<sup>18,19</sup> Menurut *The Global Burden of Disease study* pada tahun 2015, bahwa sekitar 1,2 juta orang meninggal karena PGK.<sup>20</sup> Di negara-negara berkembang lainnya, insiden ini diperkirakan sekitar 40-60 kasus perjuta penduduk per tahun. Oleh karena itu, penyakit ginjal cukup berkontribusi pada peningkatan jumlah angka kematian di dunia.<sup>21</sup> Penyebab PGK terbanyak adalah DM lalu glomerulonephritis, batu saluran kemih atau nefropati obstruksi.<sup>22</sup>

Menurut data *Indonesian Renal Registry* pada tahun 2018, etiologi PGK pada pasien hemodialisis baru di Indonesia dibagi berdasarkan pasien gangguan ginjal akut pada PGK dengan presentase kasus yaitu glomerulopati primer 5%, nefropati diabetik 22%, nefropati lupus 1%, penyakit ginjal hipertensi 39%, ginjal polikistik 1%, nefropati asam urat 1%, nefropati obstruksi 11%, pielonefritis kronik 5%, lain-lain 12%, dan tidak diketahui sebesar 2%. Sedangkan untuk presentase PGK stadium 5 yaitu glomerulopati primer 10%, nefropati diabetik 28%, nefropati lupus 1%, penyakit ginjal hipertensi 36%, ginjal polikistik 1%, nefropati asam urat 1%, nefropati obstruksi 3%, pielonefritis kronik 3%, lain-lain 5%, dan tidak diketahui sebesar 12%. Penyebab terbanyak adalah penyakit ginjal hipertensi.<sup>23</sup>

Patofisiologi PGK pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya, tapi dalam perkembangan selanjutnya proses yang terjadi kurang lebih sama. Pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nephrons*) sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factors*, sehingga terjadi hiperfiltrasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi.<sup>21</sup>

*The National Kidney Foundation Kidney Disease Improving Global Outcomes* (NKF-KDIGO) tahun 2012 mengklasifikasikan PGK menjadi 5 tahapan berdasarkan LFG<sub>e</sub>, yaitu: <sup>1</sup>

**Tabel 1:** Tahapan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG<sub>e</sub>) pada PGK.<sup>1</sup>

Kategori LFG	LFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Batasan
G1	90	Normal atau tinggi
G2	60 – 89	Penurunan ringan
G3a	45-59	Penurunan ringan sampai sedang
G3b	30 – 44	Penurunan sedang sampai berat
G4	15 - 29	Penurunan berat
G5	<15	Gagal ginjal



Penyakit ginjal kronik tahap 5 adalah tahap dimana sudah dilakukan terapi pengganti ginjal. Inisiasi dialisis dipercepat jika ada gejala/tanda berikut: overload cairan dan hipertensi yang refrakter, hiperkalemia refrakter, asidosis metabolik refrakter, hiperfosfatemia refrakter, anemia refrakter, penurunan kondisi fisik/fungsional umum, perburukan status nutrisi. Indikasi dialisis segera: gangguan neurologis (neuropati dan ensefalopati), pleuritis atau perikarditis tanpa penyebab lain, dan gangguan perdarahan/koagulasi.<sup>22</sup>

## **2.2 Fibroblast Growth Factor-23**

*Fibroblast growth factor-23* merupakan protein yang utamanya disintesa oleh sel tulang, sebagian besar oleh osteoklas dan sebagian kecil oleh osteoblas juga dalam jumlah kecil di sintesa di berbagai organ tubuh lainnya. Fungsi utama FGF-23 di ginjal pada subjek sehat adalah mengatur eksresi fosfat urin bila terjadi peningkatan asupan fosfat untuk mempertahankan kadar fosfat dalam kisaran normal yang stabil. Penelitian epidemiologi membuktikan bahwa tidak ada bukti hubungan antara kadar FGF-23 dengan kadar serum fosfat pada individu tanpa gangguan fungsi ginjal. Peningkatan FGF-23 pada subjek PGK merupakan respon fisiologis untuk menstabilkan kadar fosfat melalui peningkatan ekskresi fosfat di urin, dengan menurunkan ekspresi NaPi-IIa dan NaPi-IIc *co-transporter* di ginjal yang menyebabkan reabsorpsi fosfat menurun, serta NaPi-IIb *co-transporter* di usus halus sehingga absorpsi fosfat di usus halus menurun. FGF-23 juga menurunkan absorpsi fosfat di usus halus secara tidak langsung melalui penghambatan *1-alpha hydroxylase* dan penurunan kadar *calcitriol*.<sup>4</sup>

Peningkatan ekspresi FGF-23 di osteosit terjadi pada awal perjalanan PGK yang dimana kadar FGF-23 sirkulasi telah meningkat pada 30-40% subjek dewasa dengan LFGe 70-90 ml/menit/1.73 m<sup>2</sup>. Efek dari FGF-23 terjadi bila FGF-23 berikatan dengan kompleks reseptor FGF-23 dengan klotho sebagai *co-receptor*.<sup>6</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar FGF-23 meningkat pada pasien PGK dibandingkan dengan individu yang sehat. Pada PGK tahap awal, kadar FGF-23 dilaporkan meningkat namun terdapat perbedaan pada beberapa penelitian. Sedangkan pada PGK tahap lanjutan menunjukkan kadar FGF-23 meningkat secara konsisten. Kondisi ini dikaitkan dengan serum fosfat yang tinggi, ekskresi fosfat yang lebih tinggi, LFG yang lebih rendah, dan *1,25-dihidroksi vitamin D* yang lebih rendah. Telah dilaporkan juga bahwa FGF-23 meningkat sesuai respon kompensasi terhadap retensi fosfat karena gangguan ekskresi ginjal atau karena penurunan ekspresi klotho di ginjal yang menginduksi resistensi terhadap FGF-23.<sup>24</sup>

### **2.3 Homestasis kalsium-fosfat pada penyakit ginjal kronik**

Fosfat secara tidak langsung diatur 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.<sup>11</sup>

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 akan diserap melalui usus terutama jejunum melalui jalur selular maupun paraselular. Absorpsi fosfat di epitel usus dimediasi oleh *sodium-phosphorus co-transporter* (NaPi-IIb).<sup>8,26</sup> Peningkatan absorpsi fosfat di usus dipengaruhi oleh jumlah asupan makanan serta 1,25-dihidroksi vitamin D3 (1,25(OH)2D). Setelah itu fosfat masuk ke dalam ruang cairan ekstraselular dan sirkulasi, kemudian melewati berbagai jaringan, termasuk tulang.<sup>25</sup>

Pada tulang mengandung lebih dari 99 persen total kalsium tubuh. Keseimbangan kalsium bergantung pada beberapa faktor seperti pertumbuhan, asupan kalsium, kadar fosfat, kalsitriol dan sejumlah hormon. Interaksi antara sejumlah faktor ini sangat penting. Usus dan ginjal merupakan organ penting dalam penyerapan dan ekskresi kalsium dan fosfat. Selanjutnya juga mengatur keseimbangan kalsium dan fosfat dalam keadaan nilai normal. Sejumlah kalsium diekskresikan oleh ginjal setara dengan jumlah asupan kalsium makanan yang diserap oleh usus. Ginjal, usus, vitamin D, PTH dan sistem endokrin berperan penting dalam adaptasi penyerapan asupan makanan yang mengandung kalsium dan fosfat.<sup>26</sup>

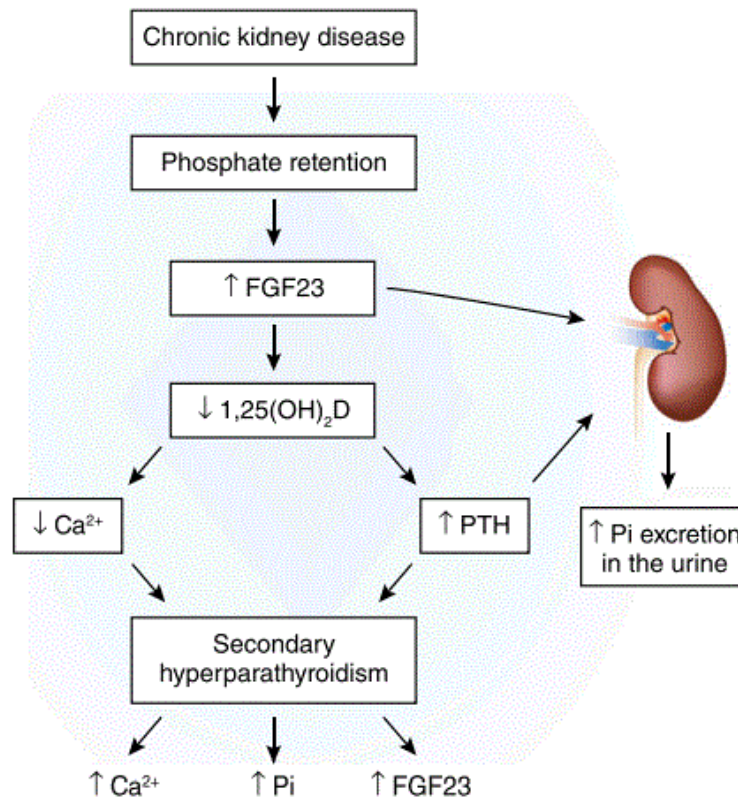
Homeostasis kalsium mengacu pada pengaturan kadar kalsium di darah dan intraseluler. Tingkat kalsium intraseluler dipertahankan dalam kisaran yang sangat sempit, karena perubahan dari tingkat ini penting untuk pensinyalan sel, fungsi mitokondria, dan transkripsi gen. Tujuan homeostasis kalsium adalah untuk mempertahankan kadar kalsium darah pada tingkat yang sesuai untuk fungsi fisiologisnya. Demikian pula rasio kadar kalsium intravaskular dengan kalsium intraseluler sangat penting dalam potensial membran yang merupakan kunci dalam kontraktibilitas kardiomyosit dan otot rangka. Pada kondisi ideal, keseimbangan kalsium mengacu pada asupan kalsium bersih dikurangi total pengeluaran kalsium. Namun pada PGK kadar kalsium terganggu oleh ginjal yang abnormal, disregulasi hormonal, dan asupan eksogen (farmakologi) yang mengubah homeostasis kalsium. Penilaian dan pengukuran kadar kalsium darah terbatas dikarenakan kurang dari 1% terletak di ruang ekstraseluler. Total kalsium yang diukur dalam sampel darah mencerminkan kalsium terionisasi yang aktif secara fisiologis dan kalsium itu terikat pada anion dan albumin lain.<sup>27</sup>

Pengatur utama kadar kalsium adalah *calcium sensing receptor* (CaSR), bersama dengan kelenjar paratiroid, tulang, ginjal dan lainnya untuk mengatur keseimbangan kalsium. Selain pengaturan kalsium sendiri oleh CaSR, hormon lain yang mengatur kalsium termasuk PTH, vitamin D dan FGF-23. Fungsi utama PTH adalah untuk mempertahankan kadar kalsium darah terionisasi dengan 1) meningkatkan pelarutan mineral tulang sehingga melepaskan kalsium dan fosfat, 2) meningkatkan reabsorpsi kalsium dan ekskresi fosfat ginjal, 3) meningkatkan aktivitas enzim CYP27B1 (*1-alpha-hydroxylase*) di ginjal untuk mengubah

25(OH)D menjadi 1,25(OH)2D, dan 4) meningkatkan penyerapan kalsium di gastrointestinal, secara tidak langsung melalui pengaruhnya terhadap peningkatan 1,25(OH)2D.<sup>27</sup>

Pada subjek sehat, peningkatan konsentrasi serum PTH sebagai respon terhadap hipokalsemia secara efektif mengembalikan serum kalsium ke tingkat normal. Hilangnya fosfat ke dalam urin dikompensasi oleh peningkatan reabsorpsi tulang dan peningkatan tidak langsung dari penyerapan fosfat usus, sehingga mempertahankan kadar fosfat serum normal. Sehingga menyebabkan kadar kalsium urin rendah yang akibatnya mempengaruhi keseimbangan kalsium.<sup>28</sup> Peningkatan  $1\alpha$ -25(OH)2D disirkulasi akan meningkatkan proses transportasi kalsium sebagai tanggapan untuk mengurangi asupan kalsium. Reabsorpsi kalsium di ginjal akan meningkat dipengaruhi oleh PTH dan  $1\alpha$ -25(OH)2D.<sup>27</sup>

Ginjal berperan penting dalam homeostasis kalsium dengan mengabsorpsi kembali kalsium yang telah difiltrasi dalam jumlah yang sesuai untuk regulasi oleh hormon kalsiotropik, PTH dan  $1\alpha$ -25(OH)2D. Sebagai hasil dari proses reabsorpsi yang terjadi baik di tubulus proksimal dan distal, hanya 1 - 2% kalsium yang difiltrasi di glomerulus didapatkan di urin. Sekitar 70% dari kalsium yang difiltrasi kemudian direabsorpsi kembali di tubulus proksimal terutama dengan proses paraseluler bersamaan dengan reabsorpsi natrium. Pada lengkung henle terdapat CaSR bertujuan untuk mengatur keseimbangan reabsorpsi kalsium.<sup>25</sup>



**Gambar 1.** Respon homeostatis kalsium-fosfat pada PGK.<sup>29</sup>

Pada PGK utamanya pada tahap lanjut terjadi gangguan homeostatis kalsium dan fosfat yang menyebabkan kelainan struktur kekuatan pertumbuhan dan histologi tulang. Kelainan ini bersama dengan abnormalitas kardiovaskuler dan deposisi kalsium pada jaringan lunak disebut *chronic kidney disease-mineral and bone disorders* (CKD-MBD).<sup>6,30</sup> Penurunan kadar kalsitriol yang disebabkan oleh peningkatan fosfat pada pasien PGK akan menyebabkan penghambatan absorpsi kalsium di usus sehingga terjadi hipokalsemia. Kondisi hipokalsemia akan merangsang kelenjar paratiroid meningkatkan sekresi PTH yang selanjutnya akan meningkatkan resorpsi kalsium dari tulang.<sup>6,25</sup>

Pada PGK kadar serum  $1\alpha$ -25(OH) $_2$ D menurun karena efek FGF-23 yang dipengaruhi oleh peningkatan fosfat sehingga menghambat enzim *1- $\alpha$ -hidroksilase* sehingga menurunkan perubahan kalsidiol menjadi kalsitriol. Dengan demikian, pasien PGK berisiko terjadi penurunan absorpsi kalsium di usus dan rendahnya transpor kalsium aktif. Selain itu, dilaporkan bahwa sel epitel usus berubah pada pasien PGK yang berpotensi mempengaruhi transportasi paraseluler. Sebelumnya telah dilaporkan bahwa absorpsi kalsium sangat terganggu pada PGK tahap awal dengan mengamati ekskresi kalsium urin pada pasien PGK. Namun, bukti lain dari homeostatis kalsium menggambarkan bahwa meskipun kadar kalsium urin sangat rendah, pasien PGK sedang (tahap 3/4) memiliki tingkat absorpsi kalsium di usus sama dengan dewasa sehat ketika diet kalsium memadai. Alasan ini mendukung penelitian beberapa dekade yang telah menunjukkan bahwa absorpsi kalsium berhubungan positif dengan fungsi ginjal, di mana kalsium tetap normal pada PGK tahap awal dan terganggu pada PGK tahap akhir. KDIGO merekomendasikan pada PGK tahap 3 sampai 5D untuk membatasi dosis pengikat fosfat berbasis kalsium karena dapat menyebabkan hiperkalsemia berulang, serta menyarankan untuk membatasi dosis pengikat fosfat berbasis kalsium pada PGK yang memiliki kalsifikasi arteri dan/atau penyakit tulang dinamik dan/atau jika kadar serum PTH terus-menerus menurun.<sup>31</sup>

## **2.4 Faktor-faktor mempengaruhi *Fibroblast Growth Factor-23* dan**

### **Homestasis kalsium-fosfat produk**

Faktor-faktor yang terlibat dalam mempertahankan homeostasis kalsium fosfat adalah 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. 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 dekade 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.<sup>12</sup> Jenis kelamin perempuan merupakan faktor risiko yang diketahui berperan untuk terjadinya hiperfosfatemia, meskipun mekanismenya belum jelas. Satu studi menunjukkan bahwa estrogen berefek langsung untuk menekan penyerapan fosfat yang bergantung pada natrium di tubulus proksimal ginjal yang menginduksi fosfaturia dan menurunkan fosfat serum; wanita pasca menopause dan kekurangan estrogen akan meningkatkan risiko hiperfosfatemia.<sup>32</sup>



Sekitar usia 45 tahun sampai lanjut usia, perempuan mulai mempertahankan fosfat basal yang lebih tinggi dan kadar FGF-23 yang tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Suatu penelitian terbatas yang berfokus pada mekanisme yang mendasari efek jenis kelamin terkait usia ini berdasarkan perbedaan respon kadar fosfat dan FGF-23 antara laki-laki dan perempuan adalah pada waktu sekitar menopause, peran estrogen dikaitkan pada kondisi tersebut. Penurunan estrogen menghasilkan peningkatan reabsorpsi, dengan demikian kadar fosfat sistemik lebih tinggi. Estrogen juga dikaitkan dengan peningkatan FGF-23. Perempuan yang menerima terapi estrogen memiliki kadar fosfat yang lebih rendah dibandingkan dengan perempuan yang tidak menerima estrogen. Menunjukkan peran estrogen dalam regulasi aksis tulang-ginjal ini.<sup>33</sup> Suatu penelitian melaporkan jenis kelamin laki-laki dikaitkan dengan kadar fosfat yang lebih rendah.<sup>34</sup>

*Fibroblast growth factor-23* meningkat karena peningkatan kadar fosfat. Selain peningkatan kadar fosfat, beberapa faktor juga menstimulir peningkatan FGF-23 yaitu adanya efek dari inflamasi, toksin uremik, proses *aging*, *oxidative stress*, dislipidemia dan resistensi insulin.<sup>35-38</sup> Gangguan mikronutrien seperti kalsium memainkan peran dalam kesehatan tulang dan terlibat dalam kontraksi pembuluh darah dan vasodilatasi, kontraksi otot, transmisi saraf dan sekresi kelenjar. Mekanisme utama atas efek kalsium pada obesitas adalah pengurangan konsentrasi kalsium intraseluler sel adiposa, sehingga mencegah penyimpanan lemak dalam sel-sel ini melalui penghambatan lipogenesis dan stimulasi lipolisis dan dengan demikian mengurangi berat badan.<sup>13</sup>

Resistensi dan defisiensi insulin secara langsung dapat mempengaruhi FGF-23. Sementara efek utama insulin adalah menjaga keseimbangan glikemik, insulin menyimpan efek non glikemik tambahan yang mungkin secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi FGF-23. Insulin adalah regulator negatif FGF-23, dengan aktivasi *phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB)/Akt signaling factor transcription forkhead box protein O1 (FOXO1)*. Pengobatan insulin menunjukkan penghambatan ekspresi gen FGF-23. Oleh karena itu, insulin mungkin dapat secara langsung menurunkan FGF-23, terlepas dari peradangan atau perubahan fungsi ginjal. Mekanisme kedua, beberapa sitokin inflamasi seperti *tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )* dan *interleukin-6 (IL-6)* yang diproduksi oleh adiposit, hepatosit dan makrofag, berperan penting dalam patofisiologi resistensi insulin. Peningkatan proinflamasi menjadi salah satu faktor pendorong peningkatan kadar FGF-23 pada diabetes, karena faktor proinflamasi sangat terlibat dalam produksi dan metabolisme FGF-23. Mekanisme lainnya, Konsekuensi penting lainnya dari hiperglikemia yang berkepanjangan adalah memproduksi *advanced glycation end products (AGEs)*. AGEs telah terbukti menginduksi ekspresi gen FGF-23 dalam sel tulang. Selanjutnya, peningkatan kadar FGF-23 juga merupakan prediktor independen yang signifikan dari perkembangan PGK pada pasien dengan nefropati diabetik.<sup>14</sup>

## **2.5 Hubungan *Fibroblast Growth Factor-23* dan kalsium-fosfat produk**

*Fibroblast Growth Factor-23* secara efektif mengurangi absorpsi fosfat karena secara langsung meningkatkan ekskresi fosfat dan secara tidak langsung menurunkan penyerapan fosfat usus dengan menurunkan kalsitriol. Namun peningkatan FGF-23 menurunkan fungsi kalsitriol dalam pengaturannya terhadap kalsium sehingga terjadi defisiensi kalsium atau hipokalsemia, di mana kalsitriol diperlukan untuk meningkatkan penyerapan kalsium di usus.<sup>39</sup>

Pada pasien PGK, pemberian kalsitriol meningkatkan FGF-23, sedangkan pemberian kalsimimetik mengurangi FGF-23. FGF-23 juga mengaktifkan *24,25-hidroksilase* (CYP24A1), yang menurunkan 25(OH)D dan 1,25(OH)2D dan dengan demikian menurunkan kadar vitamin D yang dapat mengganggu penyerapan kalsium di usus. FGF-23 juga meningkatkan translokasi saluran kalsium TRPV5 di tubulus distal.<sup>29</sup> Sebaliknya jika dilakukan penghambatan dari FGF-23 akan menyebabkan kadar serum fosfat yang tinggi karena kurangnya penghambatan fosfat kotransporter yaitu Npt2a dan Npt2c di tubulus proksimal ginjal. Selanjutnya kadar serum kalsium juga ikut meningkat. Tingkat serum kalsium yang meningkat dianggap dimediasi oleh kurangnya penghambatan ekspresi *1- $\alpha$  hidroksilase* oleh FGF-23 di tubulus proksimal ginjal, yang meningkatkan produksi konsentrasi serum 1,25(OH)2D. Tingginya kadar serum 1,25(OH)2D selanjutnya menyebabkan peningkatan penyerapan kalsium dan juga dapat meningkatkan resorpsi tulang.<sup>40</sup>

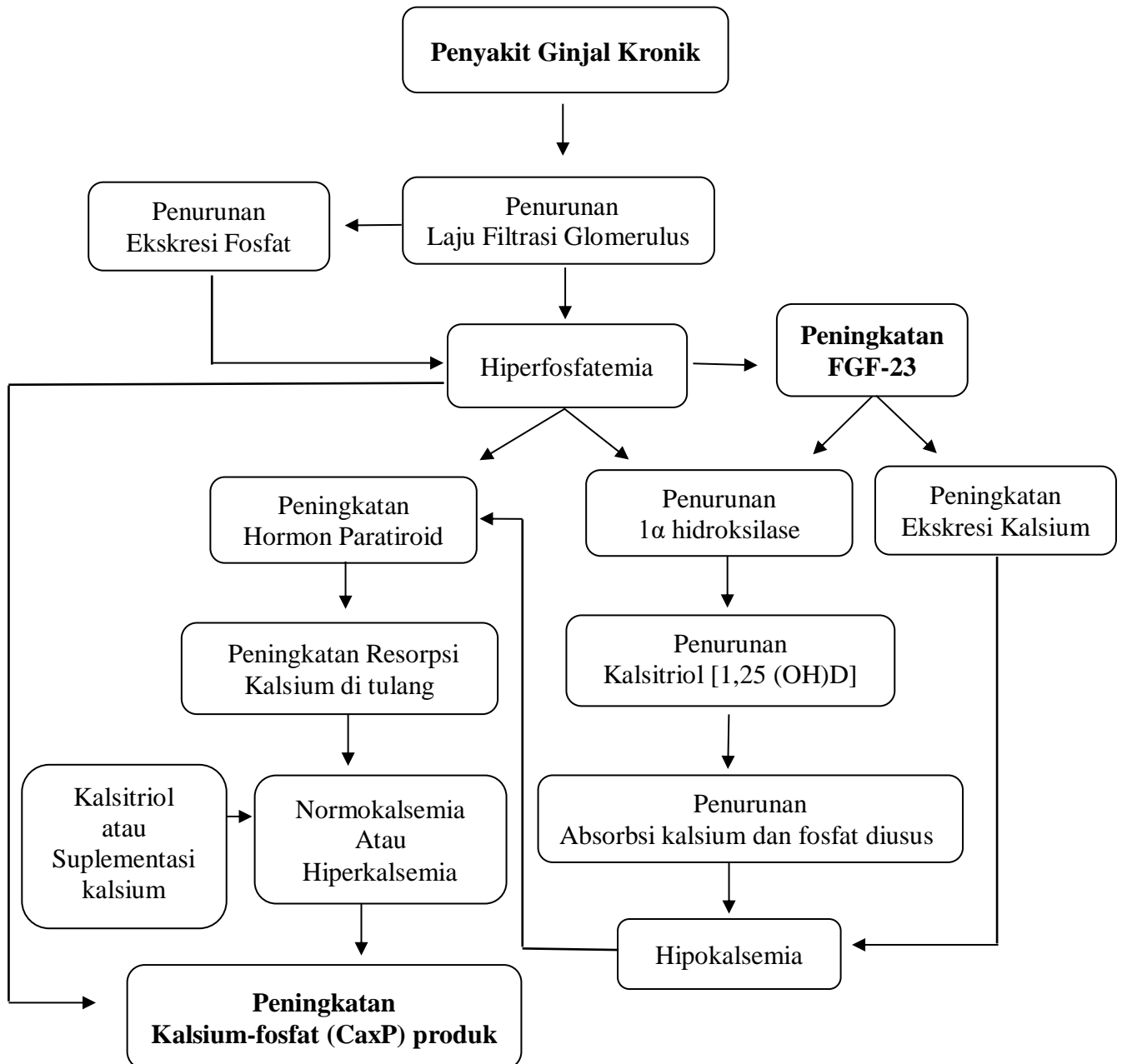
Kalsium-fosfat (CaxP) produk adalah salah satu indikator yang menggambarkan metabolisme kalsium dan fosfat. Gangguan metabolisme mineral

sering terjadi pada pasien dengan PGK. Perubahan pada mineral dimulai pada PGK stadium dini (tahap 3 dimana LFG<sub>e</sub> <60 ml/menit/1.73 m<sup>2</sup>). Kelainan yang paling sering meliputi hiperfosfatemia, hiperparatiroid atau supresi sekresi hormon paratiroid dan gangguan produksi kalsitriol.<sup>41</sup>

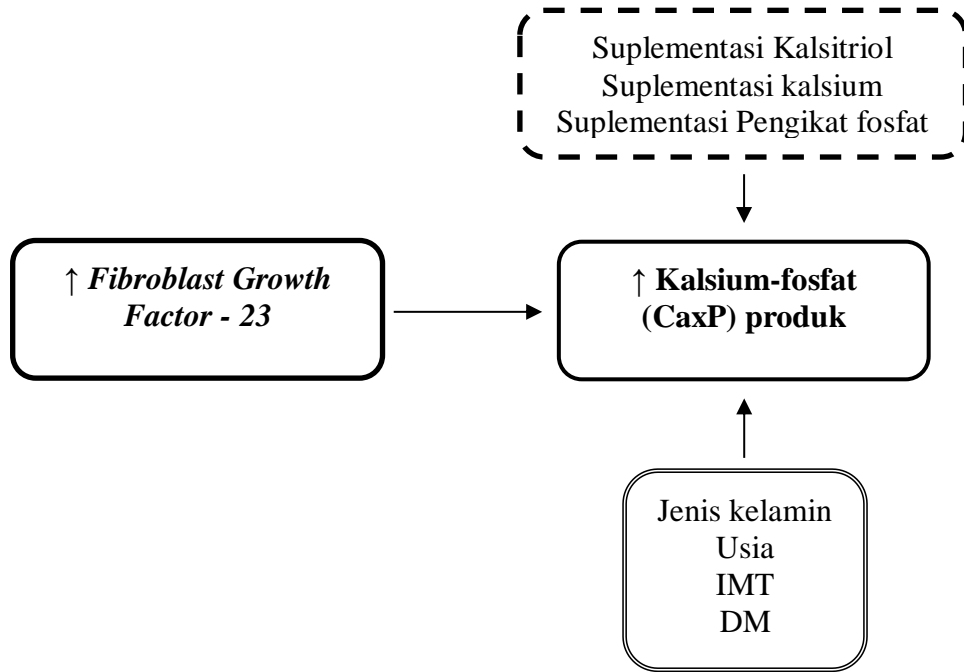
Pada PGK tahap 3b terjadi peningkatan FGF-23 akibat peningkatan kadar fosfat. Selain itu peningkatan kadar fosfat meningkatkan proliferasi sel paratiroid dan sintesis PTH secara langsung melalui reduksi baik serum kalsitriol dan kalsium terionisasi dan reduksi resistensi skeletal terhadap PTH. PTH yang tinggi menyebabkan osteitis fibrosa dan *bone loss* sehingga semakin meningkatkan CaxP produk.<sup>42</sup>

**BAB III**  
**KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP,**  
**VARIABEL DAN HIPOTESIS PENELITIAN**




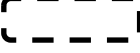
**3.1 Kerangka Teori**



### 3.2 Kerangka Konsep



#### Keterangan

-  = Variabel Independent
-  = Variabel Dependent
-  = Variabel perancu dianalisis pada penelitian ini
-  = Variabel perancu tidak dianalisis pada penelitian ini

### 3.3 Hipotesis

Semakin tinggi kadar FGF-23 serum, semakin tinggi kadar CaxP produk