

# TESIS

**HUBUNGAN KADAR *FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23* DENGAN KADAR VITAMIN D  
PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK**

*RELATIONSHIP BETWEEN FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 LEVEL WITH VITAMIN D  
LEVEL IN CHRONIC KIDNEY DISEASE*

**Disusun dan diajukan oleh**

**ANDI PUSPA RATU**

**C015192002**



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

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2024**



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

**HUBUNGAN KADAR FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 DENGAN KADAR VITAMIN D PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK**

*RELATIONSHIP BETWEEN FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 LEVEL WITH VITAMIN D 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:

**ANDI PUSPA RATU  
C015192002**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**



## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

### HUBUNGAN KADAR *FIBROLAST GROWTH FACTOR 23* DENGAN KADAR VITAMIN D PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK

*RELATIONSHIP BETWEEN FIBROLAST GROWTH FACTOR 23 LEVEL  
WITH VITAMIN D LEVEL IN CHRONIC KIDNEY DISEASE*

Disusun dan diajukan oleh :

**ANDI PUSPA RATU**


Nomor Pokok : C015192002

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 25 April 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing pendamping

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

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

Ketua Program Studi Spesialis

Ilmu Penyakit Dalam Fakultas/Sekolah Pascasarjana

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

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





## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Andi Puspa Ratu  
NIM : C015192002  
Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : “Hubungan Kadar Fibroblast Growth Factor 23 dengan Kadar Vitamin D pada Penyakit Ginjal Kronik” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian 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, 23 April 2024

Yang Menyatakan,



dr. Andi Puspa Ratu

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa 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 terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. DR. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. DR. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus pembimbing tesis saya, guru, dan orang tua saya selama menjalani Pendidikan dari awal masuk pendidikan hingga saat ini. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu dalam melaksanakan pendidikan selama ini serta memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam, juga telah menjadi sosok guru dan orang tua yang sangat berharga dan senantiasa mencurahkan ilmunya serta arahnya kepada saya.
3. **DR. dr. H. Andi Muh. Takdir, SpAn, KMN** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran universitas Hasanuddin beserta seluruh staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit dalam.
4. **Prof. DR. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku guru besar kami, juga mantan ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, beliau sekaligus sebagai pembimbing tesis saya, guru dan orang tua saya yang sangat berharga sejak awal masuk pendidikan di prodi ilmu penyakit dalam hingga saat ini, terima kasih banyak telah senantiasa meluangkan waktu, tenaga, serta pikirannya untuk mendidik, memberikan banyak ilmu, mengarahkan, membimbing dan memberi nasehat serta motivasi kepada saya serta selalu memberi jalan keluar di saat saya



menemukan kesulitan selama menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

5. **Prof. DR. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus penguji karya akhir saya. Terima kasih atas kesediaan beliau untuk selalu dapat meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam membimbing kami baik saat visite maupun pada saat pembacaan ilmiah di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak telah menjadi sosok guru sekaligus orang tua yang sangat berharga yang senantiasa mengajar, membimbing dan memberikan nasihat kepada kami selama menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
6. **DR. dr. Harun Iskandar, Sp.PD K-P, Sp.P (K)** selaku Ketua Program Studi Sp-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus pembimbing pembacaan tugas Paper Nasional saya dan penguji karya akhir saya. Terimakasih atas kesediaannya untuk senantiasa memberikan ilmu, arahan, memotivasi dan membantu dalam mengerjakan tugas-tugas selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
7. **Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.d, Sp.PD, K-HOM** selaku mantan Sekretaris Departemen Ilmu penyakit dalam **dan dr. Endy Adnan, Ph.d, Sp.PD, K-R** Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam terpilih, terimakasih atas ilmu, bimbingan dan arahnya selama saya menempuh proses pendidikan.
8. **dr. Dimas Bayu, Sp.PD, K-HOM, MPHE, FINASIM** selaku pembimbing akademik dan pembimbing tugas laporan kasus saya selama menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terimakasih telah senantiasa mendidik, mengajar, membimbing, mengarahkan dan memberikan ilmu, arahan kepada saya dalam menjalani proses pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. **DR.dr. Faridin HP, Sp.PD, K-R,** selaku Ketua Program Studi Sp-2 Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin serta guru serta pembimbing Laporan Kasus dan Paper Nasional.



Terima kasih atas kesediaan beliau meluangkan banyak waktunya dalam memberikan ilmu, bimbingan, arahan serta koreksi dan motivasi dalam menyelesaikan dan menyempurnakan tugas saya selama pendidikan..

**Faridin Seweng, M.PH** selaku pembimbing statistik saya. Terima Kasih atas



kesediaannya meluangkan banyak waktu untuk memberikan ilmu, arahan, bimbingan dan koreksi selama proses penyusunan tesis saya.

11. **Dr.dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, K-EMD, Dr.dr. Fardah Akil, Sp.PD, K-GEH**, selaku pembimbing tugas referat saya. Terima kasih atas kesediaan meluangkan banyak waktunya dalam memberikan ilmu, bimbingan, arahan serta koreksi dan motivasi dalam menyelesaikan dan menyempurnakan tugas saya.
12. **dr. Agus Sudarso, Sp.PD, K-GER, dr. Wasis Udaya, Sp.PD, K-GER**, selaku pembimbing pembacaan tugas Paper Nasional saya. Terima kasih atas kesediaan waktunya dalam memberikan bimbingan, arahan koreksi dan motivasi selama pembuatan tugas paper nasional saya.
13. Seluruh Guru-guru Besar, para Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa mendidik, memberikan ilmu yang sangat bermanfaat dan banyak membantu saya dalam memperoleh pengalaman selama pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam
14. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit yang menjadi tempat saya belajar, RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS. PTN UNHAS, RS. Akademis Jaury, RS. Islam Faisal, RS. Stella Maris, RS. Ibnu Sina dan RS Medika Utama Manggar Balikpapan atas segala bantuan, fasilitas dan kerjasamanya selama saya menempuh pendidikan.
15. Para staf pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa turut banyak membantu selama saya menempuh pendidikan. Kepada Pak Udin,, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Fira, Pak Hari, Ibu Yayuk, Pak Razak dan Kak Asmi, saya ucapkan banyak terima kasih,
16. **Teman Angkatan Januari 2020** :dr. Indra, dr. Arief, dr. Dzulfikar, dr. Rizqullah, dr. Ilham, dr. Wahyu, dr. Robi, dr. Endang , dr. Elvira, dr. Edwinda, dr. Fitri, dr. Aulia, dr. Renny dr. Wulan, dr. Dian. Terima kasih untuk dapat senantiasa saling membantu, mendukung dan menguatkan dalam menjalani proses pendidikan PPDS Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam.



**da Tim Penelitian bersama** : dr.Akiko, dr. Endang, dr. Ayu, dr. Abdul li, dr.Adeh mahardika, dr. A.Purnamasari, dr.Irham, dr. Wahyudi.

**in Seperjuangan di BOARD 49** : dr. Ilham, dr. Rizqullah, dr. Elvira, dr. nda, dr. Fitri, dr. Aulia, dr. Indra, dr. Dian, dr. Renny, dr. Rubi, dr. Ika, dr. i, dr. Ridho, dr. Luthfi. Terima kasih atas kerjasamanya dalam belajar

bersama dan saling mendukung selama persiapan sampai dengan pengumuman kelulusan.

19. **Teman sejawat pada peserta PPDS Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.** Terimakasih atas segala bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada kesempatan ini tidak lupa saya menyampaikan rasa cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya pada kedua almarhum orang tua saya : **Drs.H. Dewa Bochari** dan **Hj. Rosmiati** Terima Kasih atas segala cinta kasih sayang, ilmu, jerih payah, doa, dukungan dan pengorbanan yang tanpa pamrih kepada saya selama kedua orang tua saya masih hidup, ilmu dan cita cita yang telah saya raih tidak lain adalah berkah dari semua doa doa kedua almarhum orang tua saya dan semoga dapat menjadi amal yang selalu mengalir kan pahala untuk kedua almarhum orang tua saya.

Terima kasih pula kepada suami saya tercinta, **dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp.P(K), FISR, FISQua, AIFO-K**, yang selalu memberikan dukungan dengan sabar, ikhlas dan senantiasa memberikan doanya selama menempuh masa pendidikan. Kepada saudara – saudara saya, **dr.A.Suci Pnadu Citra, A.Muh.Ikrar Ika Putra, S.H, A.Muh. Ikbar Setiaraja, S.E dan A.Muh.Yusuf Tri Putra, S.E** serta seluruh **Keluarga Besar**, terima kasih atas segala bantuan, dukungan dan doa agar ilmu yang saya dapatkan ini kiranya memberikan manfaat dan berkah bagi banyak orang.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat memberi manfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa melimpahkan rahmatnya bagi kita semua. Amin.

Makassar, 23 April 2024



Andi Puspa Ratu





## ABSTRAK

**Latar belakang:** Komplikasi yang timbul akibat penyakit ginjal kronik (PGK) berkontribusi terhadap meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas. Khususnya, pada tahap awal kerusakan ginjal, homeostatis dan keseimbangan mineral tetap tidak terganggu karena adanya hormon *fibroblast growth factor 23* (FGF-23). Selain itu, penurunan fungsi ginjal berdampak buruk pada sintesis vitamin D. Karena latar belakang ini, kami bertujuan untuk meneliti dan memahami hubungan antara kadar FGF-23 dan vitamin D pada pasien penyakit ginjal kronik.

**Metode:** Sebuah studi *cross-sectional* dilakukan pada 58 pasien PGK stadium 3-5 non-dialisis di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia. Hubungan kadar FGF-23 dengan kadar vitamin D dan stadium PGK dianalisis dengan uji *chi-square* dan uji *Kruskal-Wallis*.

**Hasil:** Kadar FGF-23, dengan median 100 pg/mL sebagai batas yang ditentukan, menunjukkan signifikansi terkait kadar vitamin D ( $p=0,003$ ). Nilai rata-rata FGF-23 pada kasus defisiensi dan insufisiensi sangat meningkat bila dibandingkan dengan pasien dengan kadar vitamin D yang suffisiensi ( $p=0,016$ ). Signifikansi tingkat FGF-23 menjadi lebih menonjol seiring bertambahnya stadium ( $p=0,060$ ).

**Kesimpulan :** Terdapat hubungan bermakna antara peningkatan kadar FGF-23 dengan penurunan kadar vitamin D pada PGK.

**Kata kunci :** Fibroblast growth factor 23, vitamin D, penyakit ginjal kronik



## ABSTRACT

**Introduction:** Complications arising from chronic kidney disease (CKD) contribute to heightened morbidity and mortality. Notably, in the initial stages of kidney damage, homeostasis and mineral balance remain undisturbed owing to the presence of the hormone fibroblast growth factor 23 (FGF-23). Furthermore, diminished kidney function adversely impacts the synthesis of vitamin D. Due to this background, we aim to scrutinize and comprehend the correlation between FGF-23 levels and vitamin D status in patients afflicted with chronic kidney disease.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted on 58 3-5 non-dialysis CKD patients in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, South Sulawesi, Indonesia. Relationships between FGF-23 level with vitamin D level status and CKD stage were analyzed by chi-square and Kruskal-Wallis test.

**Results:** The FGF-23 levels, with a median of 100 pg/mL as the designated cut-off, exhibit significance concerning the levels of vitamin D ( $p=0.003$ ). The average values of FGF-23 in cases of deficiency and insufficiency are markedly elevated when compared to patients with sufficient vitamin D levels ( $p=0.016$ ). The significance of FGF-23 levels becomes more prominent with advancing stages ( $p=0.060$ ).

**Conclusion:** A significant relationship was found between increasing FGF-23 levels and decreasing vitamin D levels in CKD.

**Keywords:** fibroblast growth factor 23, vitamin D, chronic kidney disease



## DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR TABEL .....	iv
DAFTAR GAMBAR .....	v
DAFTAR SINGKATAN.....	vi
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.4. Manfaat Penelitian .....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	4
2.1. Penyakit Ginjal Kronik .....	4
2.2. <i>Fibroblast Growth Factor 23</i> (FGF-23) Pada Penyakit Ginjal Kronik .....	4
2.3. Vitamin D Pada Penyakit Ginjal Kronik .....	5
2.4. Hubungan FGF-23 Dan Vitamin D Pada Penyakit Ginjal Kronik.....	8
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN VARIABEL PENELITIAN .....	9
3.1. Kerangka Teori .....	9
3.2. Kerangka Konsep.....	10
3.3. Hipotesis Penelitian .....	10
3.4. Metodologi Penelitian .....	11
3.5. Lokasi Penelitian .....	11
3.6. Waktu dan Tempat Penelitian.....	11



4.3. Populasi dan Sampel Penelitian .....	11
4.4. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi .....	11
4.5. Jumlah Sampel Penelitian .....	11
4.6. Metode dan Pengambilan Sampel.....	12
4.7. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	12
4.8. Analisis Data.....	13
4.9. Alur Penelitian .....	13
<b>BAB V HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>14</b>
5.1. Karakteristik Pasien .....	14
5.2. Kadar FGF-23 pada PGK.....	15
5.3. Kadar Vitamin D pada PGK.....	15
5.4. Hubungan Kadar FGF-23 dengan Kadar Vitamin D pada PGK.....	16
5.5. Hubungan jenis kelamin, umur, IMT, DM dan stadium PGK terhadap kadar Vitamin D.....	17
5.6. Hubungan kadar FGF-23 dengan kadar Vitamin D dengan mengontrol faktor perancu.....	19
<b>BAB VI PEMBAHASAN .....</b>	<b>21</b>
6.1 Karakteristik Pasien .....	21
6.2 Kadar FGF-23 pada PGK.....	21
6.3 Kadar Vitamin D pada PGK.....	21
6.4 Hubungan kadar FGF-23 dengan Kadar Vitamin D pada pasien PGK .....	22
6.5 Hubungan jenis kelamin, umur, IMT, DM dan stadium PGK terhadap kadar Vitamin D.....	22
6.6 Hubungan kadar FGF-23 dengan kadar Vitamin D dengan mengontrol faktor perancu.....	24



BAB VII PENUTUP .....	25
7.1 Ringkasan.....	25
7.2 Kesimpulan .....	25
7.2 Saran .....	25
DAFTAR PUSTAKA .....	26



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## DAFTAR TABEL

Tabel 1	Kategori LFG pada PGK.....	12
Tabel 2	Karakteristik Pasien.....	14
Tabel 3	Kadar FGF-23 pada PGK.....	15
Tabel 4	Kadar Vitamin D pada PGK.....	15
Tabel 5	Hubungan Kadar FGF-23 dengan Kadar Vitamin D pada PGK..	16
Tabel 6	Perbandingan Kadar FGF-23 pada Kategori Kadar Vitamin D...	17
Tabel 7	Hubungan Jenis Kelamin dengan Vitamin D.....	17
Tabel 8	Hubungan Umur dengan Vitamin D.....	18
Tabel 9	Hubungan IMT dengan Vitamin D.....	18
Tabel 10	Hubungan DM dengan Vitamin D.....	18
Tabel 11	Hubungan Stadium PGK dengan Vitamin D.....	19
Tabel 12	Hubungan FGF-23 dengan Vitamin D (Jenis Kelamin Dikontrol).....	19
Tabel 13	Hubungan FGF-23 dengan Vitamin D (DM Dikontrol).....	20
Tabel 14	Hubungan FGF-23 dengan Vitamin D (Stadium PGK Dikontrol)	20





## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Sintesis vitamin D3 .....	6
-------------------------------------	---



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

## DAFTAR SINGKATAN

KDOQI	: Kidney Disease Quality Outcome Initiative
PGK	: Penyakit Ginjal Kronik
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
FGF-23	: Fibroblast Growth Factor 23
PKV	: Penyakit Kardiovaskular
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronik merupakan masalah kesehatan penting oleh karena insiden dan prevalensinya yang semakin meningkat serta tingginya morbiditas dan mortalitas yang diakibatkannya, utamanya disebabkan oleh penyakit kardiovaskular.<sup>1</sup>

*Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI) mendefinisikan, penyakit ginjal kronis (PGK) sebagai kelainan struktur dan atau fungsi ginjal, selama > 3 bulan yang berdampak bagi kesehatan. Diagnosis dan penentuan stadium didasarkan pada laju filtrasi glomerulus estimasi (LFGe) dan penilaian albuminuria (atau proteinuria).<sup>2</sup> Penyakit ginjal kronik ditandai dengan adanya (1) satu atau lebih dari; albuminuria (*albumin excretion rate*  $\geq 30$  mg/24 jam; *albumin creatinin ratio*  $\geq 30$  mg/g [ $\geq 3$  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 atau (2) penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG)  $\leq 60$  ml/menit/1.73 m<sup>2</sup>.<sup>2</sup>

Perlangsungan PGK dibagi menjadi lima tahap berdasarkan penurunan LFG yaitu tahap 1 (LFG > 90 ml/menit/1,73m<sup>2</sup>), tahap 2 (LFG 60-89 ml/menit/1,73m<sup>2</sup>), tahap 3 (LFG 30-59 ml/menit/1,73m<sup>2</sup>), tahap 4 (LFG 15-29 ml/menit/1,73m<sup>2</sup>), dan tahap 5 (LFG <15 ml/menit/1,73m<sup>2</sup>).<sup>2</sup>

Pada saat terjadi penurunan LFG maka akan terjadi gangguan homeostasis mineral, dalam hal ini fosfat dan kalsium. Homeostasis fosfat utamanya diatur oleh ekskresi ginjal. Dengan menurunnya fungsi ginjal maka ekskresi fosfat akan menurun, yang selanjutnya menyebabkan peningkatan kadar fosfat dalam darah. Namun, kenyataannya pada penurunan fungsi ginjal ringan (tahap 2 dan 3) kadar fosfat tetap dalam batas normal. Hal ini disebabkan oleh mekanisme kompensasi



nana akan terjadi peningkatan suatu hormon yang disebut phosphonin. phosphonin ini yang paling banyak diteliti dalam kaitannya dengan PGK *fibroblast Growth Factor 23* (FGF-23).<sup>3</sup>

*fibroblast Growth Factor 23* disintesa oleh tulang, utamanya oleh osteosit dan sel-sel tulang kecil oleh osteoblast, juga dalam jumlah kecil di sintesa di berbagai

organ tubuh lainnya. *Fibroblast Growth Factor 23* disebut hormon fosfatik oleh karena fungsinya meningkatkan ekskresi fosfat bila terjadi peningkatan kadar fosfat, untuk mempertahankan kadar fosfat dalam kisaran normal. Efek fosfatik FGF23 dimediasi oleh penurunan ekspresi *NaPi-IIa* dan *NaPi-IIc co- transporter* di ginjal yang akan menyebabkan penurunan reabsorpsi fosfat di tubulus, sehingga terjadi peningkatan ekskresi fosfat. *Fibroblast Growth Factor 23* juga menurunkan ekspresi *NaPi-IIb co-transporter* di usus halus yang akan menyebabkan absorpsi fosfat di usus halus menurun.<sup>4</sup>

Sumber utama dari vitamin D dalam tubuh adalah sintesis oleh kulit dengan pengaruh ultraviolet yang dikenal sebagai vitamin D3 (*Cholecalciferol/Calsiol*) (80%) dan berasal dari asupan makanan dikenal sebagai vitamin D2 (*Ergocalciferol*) (20%). Di dalam hati, baik *Cholecalciferol* maupun *Ergocalciferol* mengalami hidroksilase membentuk 25 (OH)D/*Calcidiol* sebagai metabolik utama yang berada di sirkulasi yang dipakai atau yang digunakan untuk menentukan status vitamin D. *Calcidiol* ini secara biologis inaktif yang akan dirubah di ginjal menjadi bentuk aktif yaitu 1,25(OH)2D/*Calcitriol* oleh enzim  $1\alpha$ -hidroksilase.<sup>5</sup>

Dengan menurunnya fungsi ginjal, maka *calcitriol* juga menurun. Hal ini disebabkan oleh produksi  $\alpha 1$ -hidroksilase yang berkurang karena penurunan massa ginjal dan menurunnya aliran darah glomerulus yang mengakibatkan menurunnya jumlah *calcidiol* yang mencapai tubulus ginjal dimana  $\alpha 1$ -hidroksilase diproduksi. Selain mekanisme tersebut di atas, penurunan kadar *calcitriol* pada PGK juga disebabkan oleh pengaruh FGF-23. FGF-23 secara langsung menekan ekspresi dan aktifitas  $\alpha 1$ -hidroksilase. FGF-23 juga meningkatkan ekspresi dan aktifitas dari  $24$ -hidroksilase yang mendegradasi *calcitriol*.<sup>6</sup>

Nakatani dkk<sup>7</sup>, meneliti hubungan antara FGF-23 dengan *calcitriol* pada 20 subyek dengan LFG  $> 60$  ml/menit/1.73m<sup>2</sup>. Didapatkan bahwa FGF-23 serum berkorelasi negatif dengan *calcitriol* (R= -0.717, p=0,0004) dan rasio *calcitriol/calcidiol* (R= -0.518, p=0,019).

Defisiensi *calcitriol*, selain mempengaruhi metabolisme mineral, juga dengan peningkatan status pro-inflamasi dan pro-fibrotik serta aktifitas sistemik renin angiotensin, yang berperan pada progresi n PGK. Beberapa faktor yang mempengaruhi status vitamin D yaitu sinar matahari (pigmentasi kulit, waktu paparan, musim dan area kulit paparan), berat badan, makanan terkait asupan vitamin D, umur dan diabetes



mellitus.<sup>5,8</sup>

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas maka rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana hubungan kadar FGF-23 dengan kadar Vitamin D pada PGK.

## 1.3. Tujuan Penelitian

- Tujuan Umum
  1. Mengetahui hubungan kadar FGF-23 dengan kadar vitamin D pada PGK.
  
- Tujuan Khusus
  1. Menilai kadar FGF-23 pada PGK
  2. Menilai kadar vitamin D pada PGK
  3. Mengetahui hubungan kadar FGF- 23 dengan kadar vitamin D pada PGK
  4. Mengetahui pengaruh umur, berat badan dan status diabetes mellitus terhadap kadar vitamin D pada PGK

## 1.4. Manfaat Penelitian

- Memberikan informasi tentang tentang hubungan kadar FGF- 23 dengankadar Vitamin D pada PGK.
- Memberikan informasi tentang salah satu mekanisme terjadinya defisiensi *calcitriol* pada PGK.
- Pada penderita PGK yang terjadi defisiensi *calcitriol* seharusnya diberikan suplemen *calcitriol*.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Penyakit Ginjal Kronik

*Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI)* mendefinisikan, penyakit ginjal kronis (PGK) sebagai kelainan struktur dan atau fungsi ginjal, selama > 3 bulan yang berdampak bagi kesehatan. Diagnosis dan penentuan stadium didasarkan pada laju filtrasi glomerulus estimasi (LFG<sub>e</sub>) dan penilaian albuminuria (atau proteinuria).<sup>2</sup> Penyakit ginjal kronik ditandai dengan adanya (1) satu atau lebih dari; albuminuria (*albumin excretion rate* 30 mg/24 jam; *albumin creatinin ratio*  $\geq 30$  mg/g [ $\geq 3$  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, atau (2) penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG)  $\leq 60$  ml/menit/1.73 m<sup>2</sup>.<sup>2</sup> Perlangsungan PGK dibagi menjadi lima tahap berdasarkan penurunan LFG yaitu tahap 1 (LFG > 90 ml/menit/1,73m<sup>2</sup>), tahap 2 (LFG 60-89 ml/menit/1,73m<sup>2</sup>), tahap 3 (LFG 30-59 ml/menit/1,73m<sup>2</sup>), tahap 4 (LFG 15-29 ml/menit/1,73m<sup>2</sup>), dan tahap 5 (LFG <15 ml/menit/1,73m<sup>2</sup>).<sup>2</sup>

Penyakit Ginjal Kronik merupakan masalah kesehatan penting oleh karena insiden dan prevalensinya yang semakin meningkat serta tingginya morbiditas dan mortalitas yang diakibatkannya, utamanya disebabkan oleh penyakit kardiovaskular.<sup>1</sup> Prevalensi PGK seluruh derajat bervariasi antara 11 – 13% di berbagai wilayah di dunia. Prevalensi penyakit ginjal kronis di berbagai negara kian meningkat dan merupakan sebab tersering ke-18 kematian secara global pada *Global Burden of Disease Study* 2010 (meningkat dari peringkat ke-27 pada 1990).<sup>9</sup> Penyebab utama dari PGK adalah Diabetes Mellitus, disusul oleh hipertensi, glomerulonefritis, infeksi/ obstruksi, penyakit ginjal polikistik serta sebab-sebab lainnya.<sup>10</sup> Penyakit ginjal kronik merupakan penyakit kronik progresif yang memberidampak pada seluruh system dalam tubuh dengan angka morbiditas dan

syang tinggi, utamanya karena penyakit kardiovaskuler (PKV).<sup>1</sup>

#### ***Growth Factor 23 (FGF-23) Pada Penyakit Ginjal Kronik***

*ibroblast Growth Factor 23 (FGF-23)* merupakan protein yang utamanya oleh sel tulang, sebagian besar oleh *osteoclast* dan sebagian kecil oleh





osteoblast juga dalam jumlah kecil di sintesa di berbagai organ tubuh lainnya. Fungsi utama FGF-23 diginjal pada subjek sehat adalah mengatur ekskresi fosfat urin bila terjadi peningkatan asupan fosfat untuk mempertahankan kadar fosfat dalam kisarnormal yang stabil. Namun penelitian epidemiologi membuktikan bahwa tidak adabukti hubungan antara kadar FGF-23 dengan kadar fosfat serum 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 diginjal 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*. *Fibroblast growth factor 23* sirkulasi terdiri dari dua bentuk, yaitu *C-terminal fragment* dan *intact* FGF-23. Hormon FGF-23 *C-terminal enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) merupakan gabungan dari kedua bentuk tersebut.<sup>11</sup>

Selain peningkatan kadar fosfat, beberapa faktor juga menstimulasi FGF-23 yaitu adanya efek dari inflamasi, toksin uremik, proses *aging*, *oxidative stress*, dislipidemia, diabetes mellitus, dan hipertensi.<sup>12</sup>

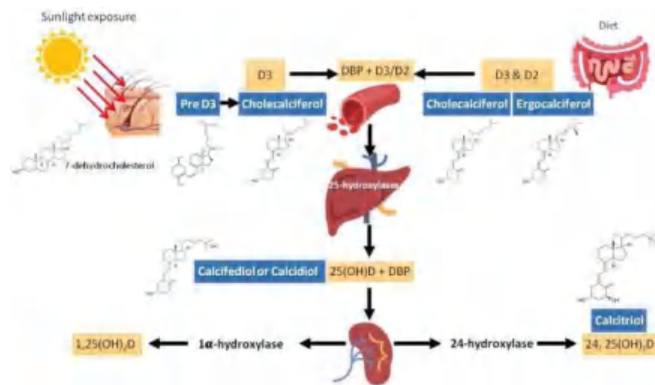
Efek dari FGF-23 terjadi bila FGF-23 berikatan dengan kompleks reseptor FGF-23 dengan klotho sebagai *co-receptor*. Peningkatan ekspresi FGF-23 di osteosit terjadi pada awal perjalanan PGK yang dimana kadar FGF-23 sirkulasi telah meningkat pada 30-40% subjek dewasa dengan LFGe 70-90 ml/menit/1.73 m<sup>2</sup>.<sup>13</sup> Pada subjek PGK, kadar FGF-23 meningkat secara linier seiring penurunan fungsi ginjal. Gutierrez dkk<sup>14</sup>, membagi subyek ke dalam 4 grup: (1) LFGe > 60, (2) 45-60, (3) 30-45, (4) < 30 ml/menit. Didapatkan kadar FGF-23 berturut-turut 86.2±61.4, 136.2±69.1, 224.6±200.1 dan 436.0±493.8 rU/ml. Flisser dkk<sup>15</sup>, meneliti 227 subyek PGK non-diabetes yang dibagi 4 kelompok, yaitu (1) LFGe > 90, (2) 60-89, (3) 30-59, (4) < 30 ml/menit. Didapatkan kadar FGF23 berturut-turut 54±43, 81±52, 187±194 dan 456±475 rU/ml.



### Pada Penyakit Ginjal Kronik

vitamin D merupakan salah satu mikronutrien yang larut dalam lemak. Pada vitamin D diketahui berperan penting dalam metabolisme kalsium dan

fosfat, kemudian diketahui berperan pada berbagai macam proses dalam tubuh seperti inflamasi, metabolisme tulang, fungsi paratiroid, regulasi sistem renin angiotensin, regulasi sistem imun, serta differensiasi dan pertumbuhan sel. Sumber utama dari vitamin D dalam tubuh adalah sintesis oleh kulit dengan pengaruh ultraviolet dikenal sebagai vitamin D3 (cholecalciferol/calsiol) (80%) dan berasal dari asupan makanan dikenal sebagai vitamin D2 (ergocalciferol) (20%). Di dalam hati, baik cholecalciferol maupun ergocalciferol mengalami hidrosilase membentuk 25 (OH)D/calsidiol sebagai metabolik utama yang berada di sirkulasi yang dipakai atau yang digunakan untuk menentukan status vitamin D. *Calcidiol* ini secara biologis inaktif yang akan dirubah diginjal menjadi bentuk aktif yaitu 1,25(OH)2D/*calcitriol* oleh enzim  $1\alpha$ -hidroksilase.<sup>5,16</sup>



Gambar 1. Sintesis vitamin D3.<sup>16</sup>

*Calcitriol* mencapai organ target melalui *vitamin D-binding protein* (VDBP) di sirkulasi sistemik yang selanjutnya akan berikatan dengan *vitamin D receptor* (VDR) yang ada di organ target. Untuk mencegah intoksikasi, *calcidiol* dan *calcitriol* juga di regulasi oleh 25(OH)D 24-hydroxylase (CYP24A1) yang merupakan *vitamin D inactivating enzyme*. Selain di ginjal, juga beberapa sel (makrofag, osteoblast, sel paratiroid, sel otot polos vaskuler, sel endotel) dan jaringan (pankreas, mammae, prostat dan colon) mensintesa  $1\alpha$ -hydroxylase sehingga punya kemampuan untuk mensintesa *calcitriol*.<sup>8,16</sup>

Dengan menurunnya fungsi ginjal, maka *calcidiol* dan *calcitriol* juga

Penurunan *calcidiol* disebabkan oleh penurunan konversi 7-*holesterol* menjadi *calcidiol* di kulit oleh karena pengaruh toksin uremik, atrisi yang jelek, keterbatasan pada paparan sinar matahari, dan hilangnya melalui urin pada pasien dengan proteinuria. Penurunan *calcitriol*



disebabkan oleh karena dengan menurunnya massa ginjal, maka produksi *α1-hydroxylase* menurun yang berakibat sintesis *calcitriol* menurun. Juga dengan menurunnya aliran darah glomerulus pada PGK akan mengakibatkan menurunnya jumlah *calcidiol* yang mencapai tubulus ginjal dimana *α1-hydroxylase* diproduksi.<sup>16</sup>

Hiperfosfatemia pada PGK juga menurunkan kadar kalsium serum melalui pengikatan fisikokimia dan menekan aktivitas 1 alfa-hidroksilase, menghasilkan penurunan kadar (kalsitriol) 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Penurunan kadar kalsitriol akan menyebabkan absorpsi kalsium di usus menurun yang akan menyebabkan hipokalsemia.<sup>17</sup> Pada PGK juga terjadi penurunan kalsitriol secara langsung akibat kerusakan/penurunan massa ginjal dan penurunan ekspresi dari vitamin D reseptor dimana kalsitriol akan berikatan untuk menghasilkan aktifitas biologis. Hal ini akan mengamplifikasi efek defisiensi kalsitriol.<sup>18,19</sup>

Defisiensi *calcitriol*, selain mempengaruhi metabolisme mineral, juga dikaitkan dengan peningkatan status pro-inflamasi dan pro-fibrotik serta peningkatan aktifitas sistemik renin angiotensin, yang berperan pada progresi perjalanan PGK.<sup>8</sup> Beberapa faktor yang mempengaruhi status vitamin D yaitu paparan sinar matahari (pigmentasi kulit, waktu paparan, musim dan area kulit yang terpapar), berat badan, makanan terkait asupan vitamin D, umur dan diabetes mellitus.<sup>5,20</sup>

*The Study for the Evaluation of Early Kidney disease (SEEK)* meneliti lebih dari 1800 pasien PGK pada berbagai tahapan PGK. Di dapatkan bahwa defisiensi *calcitriol* (<22.0 pg/mL) pada > 60% pasien dengan LFG estimasi/LFGe < 30 ml/menit/1.73 m<sup>2</sup> dan defisiensi *calcidiol* (<15 ng/mL) pada 12 % dari total pasien.<sup>20</sup>

Pada sebuah penelitian *cross sectional*, diperiksa 201 pasien dengan LFGe 27±11 mL/menit/1.73 m<sup>2</sup> (rentang GFR 6-69 mL/menit/1.73 m<sup>2</sup>). Secara keseluruhan rerata kadar *calcidiol* serum 19±14 ng/mL. Hanya 29% dari 65 pasien tahap 3 PGK dan hanya 17% dari 113 pasien tahap 4 PGK mempunyai kadar serum > 30 ng/mL. Selanjutnya, 14% pasien dengan tahap 3 PGK dan 26% di tahap 4 memiliki kadar *calcidiol* < 10 ng/mL.<sup>20</sup> Rekomendasi nilai vitamin D menurut *National Institute of Health (NIH)* dan *KDOQI* : < 20 ng/mL, insuffisiensi 21-29 ng/mL, suffisiensi >30 ng/mL,



sedangkan menurut *Vitamin D Society* : defisiensi < 25 ng/mL, insuffisiensi < 40 ng/mL, suffisiensi > 40 ng/mL.<sup>5</sup>

#### 2.4. Hubungan FGF-23 Dan Vitamin D Pada Penyakit Ginjal Kronik

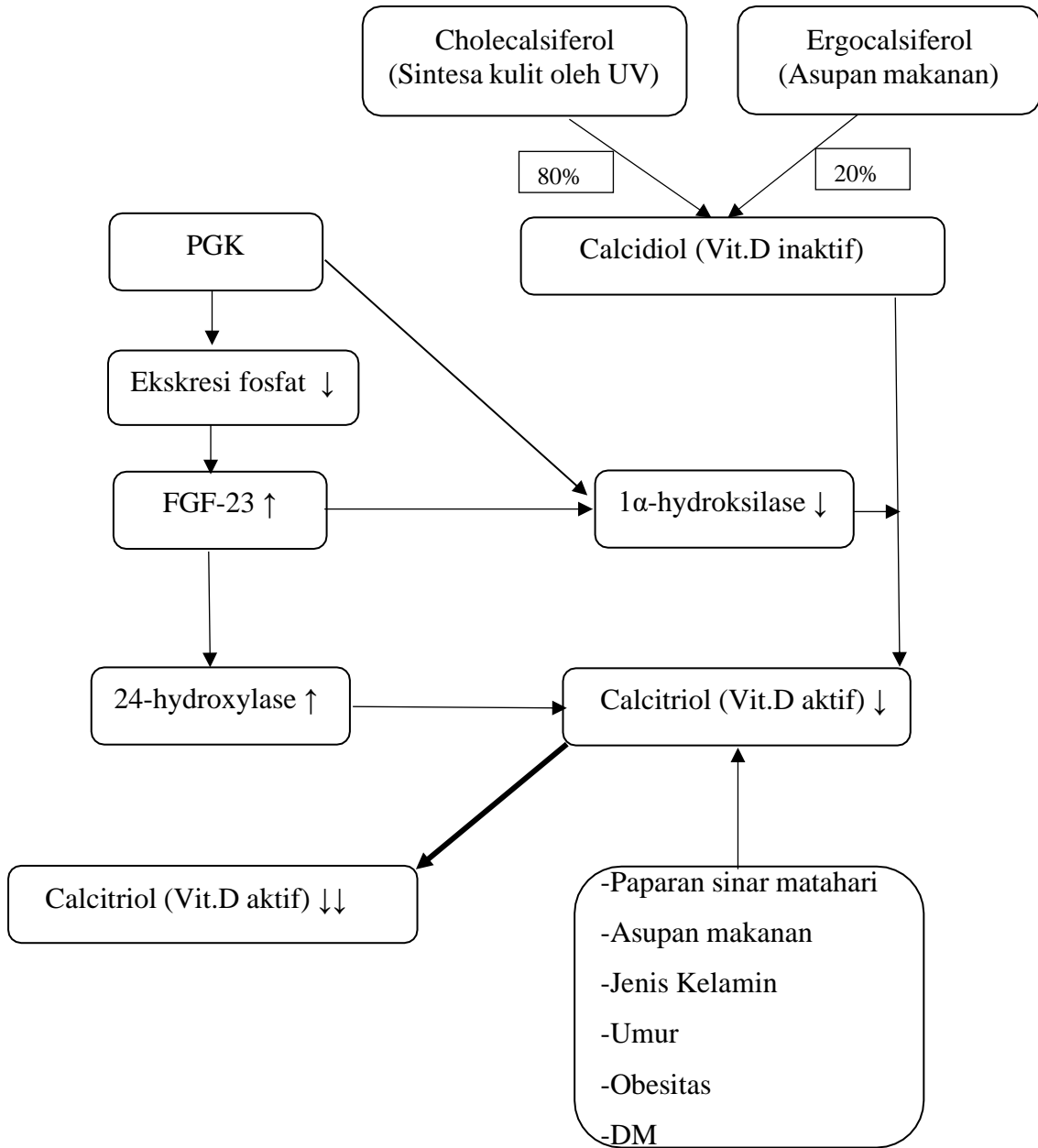
Selain mekanisme-mekanisme yang telah disebutkan sebelumnya, penurunan kadar *calcitriol* pada PGK jugadisebabkan oleh pengaruh FGF-23. FGF-23 secara langsung menekan ekspresi dan aktifitas *1- $\alpha$ -hydroxylase*. FGF-23 juga meningkatkan ekspresi dan aktifitas dari *24- hydroxylase* yang mendegradasi *calcitriol*.<sup>6</sup> Nakatani dkk<sup>7</sup>, meneliti hubungan antara FGF-23 dengan *calcitriol* pada 20 subyek dengan LFGe > 60 ml/menit/1.73m<sup>2</sup>. Didapatkan bahwa FGF-23 serum berkorelasi negatif dengan *calcitriol* (R= -0.717, p=0,0004) dan rasio *calcitriol/calcidiol* (R= -0.518, p=0,019).



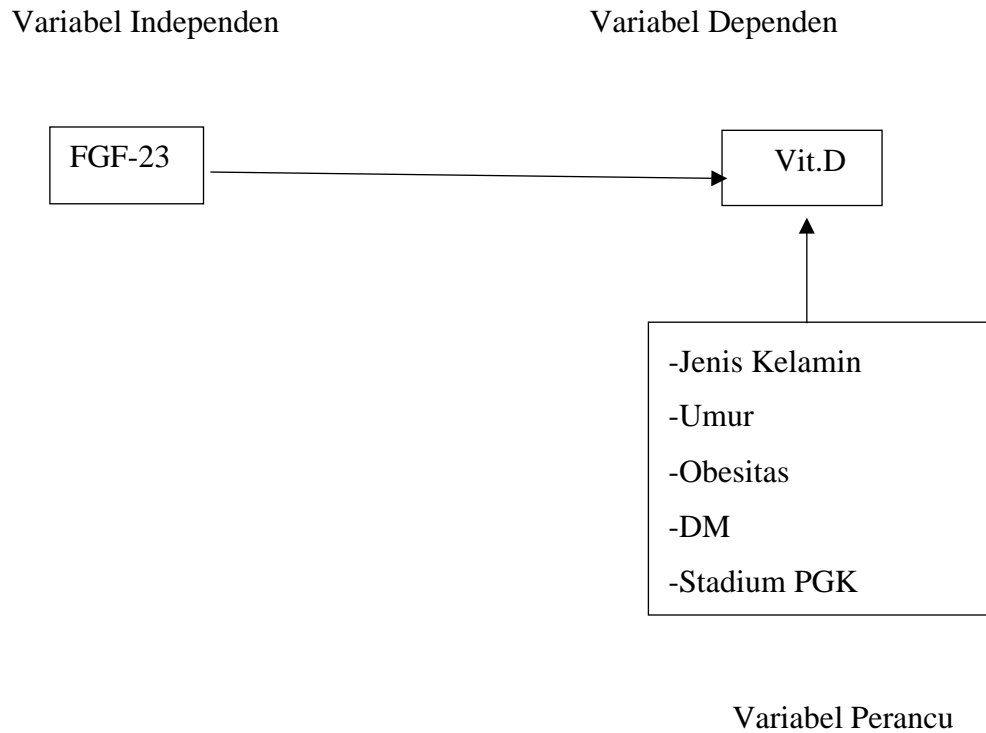
### BAB III

#### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN VARIABEL PENELITIAN

##### 3.1. Kerangka Teori



### 3.2. Kerangka Konsep



Keterangan :

FGF-23 : *Fibroblast Growth Factor 23*

Vit.D : Vitamin D

DM : Diabetes Mellitus

### 3.3. Hipotesis Penelitian



- Kadar FGF-23 meningkat seiring dengan penurunan fungsi ginjal.
- Vitamin D menurun seiring dengan penurunan fungsi ginjal.
- FGF-23 berbanding terbalik dengan vitamin D seiring dengan penurunan fungsi ginjal.