

TESIS

HUBUNGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN KADAR *FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 (FGF-23)* PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK

*CORRELATION OF GLOMERULUS FILTRATION RATE AND LEVELS OF
FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 (FGF-23) IN CHRONIC KIDNEY
DISEASE*

Disusun dan diajukan oleh

AKIKO SYAWALIDHANY TAHIR

C015171007



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2021

**HUBUNGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN KADAR
FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 (FGF-23) PADA PENYAKIT
GINJAL KRONIK**

*CORRELATION OF GLOMERULUS FILTRATION RATE AND LEVELS OF
FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 (FGF-23) 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:

AKIKO SYAWALIDHANY TAHIR

C015171007

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN KADAR
FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 (FGF-23) PADA
PENYAKIT GINJAL KRONIK

CORRELATION OF GLOMERULUS FILTRATION RATE LEVELS OF
FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 (FGF-223) IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Disusun dan diajukan oleh :

AKIKO SYAWALIDHANY TAHIR

Nomor Pokok : C015171007

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 11 November 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



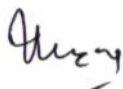
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, KGH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001

Pembimbing Pendamping



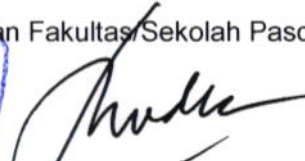
Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp. PD, KGH
NIP. 195103181978011001

Ketua Program Studi



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

Dekan Fakultas Sekolah Pascasarjana



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



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : dr. Akiko Syawalidhany Tahir

NIM : C015171007

Program studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Hubungan Laju Filtrasi Glomerulus dengan Kadar *Fibroblast Growth Factor-23* (FGF-23) pada Penyakit Ginjal Kronik” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, November 2021

Yang menyatakan,



dr. Akiko Syawalidhany Tahir

KATA PENGANTAR

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

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

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis 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 Terimakasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.

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

Penyakit Dalam.

9. 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.
10. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji: **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P; Dr.dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM; Dr. dr. A. Muh. Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH; dan Dr. dr .Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH**
12. **dr. Eliana Muis, Sp.PD, K-P; dr. St. Rabiul Zatalia Ramadhan, Sp.PD, K-GH; dr. Akhyar Albaar, Sp.PD, K-GH dan dr. Taha Albaar, Sp.PD** yang selalu saya reportkan selama ini dan memberikan nasehat-nasehat kepada saya selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak dok.
13. 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.
14. 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.
15. Kepada teman-teman angkatan saya tercinta dan terbaik, **Angkatan Juli 2017**. Berkat kalian semua, saya bisa menjadi saya yang sekarang, menjadi pribadi

yang lebih baik. Terima kasih karena telah percaya dan telah menjadi saudara saya selama ini, menjadi keluarga yang selalu mendukung saya. Terima kasih **dr. Febrian J. Gunawan, dr. Andika K. Hamdany, dr. Achmad Fausan Adiatma Umar, dr. Moh Rifal, dr. I Nyoman Yogi, dr. Rizal Fahly, dr. Andika Sulaiman, dr, Refi Yulistian, dr. Dwi R. Hendradianko.** Dan Ladies Juli 2017 **dr. Niza Amalya, dr. Ulfa Ansfolorita, dr. Roghaya Yudin, dr. A. Idfa Muidah, dan dr. A. Purnamasari** Kalian luar biasa, dan kita sudah sampai di titik mengenal satu sama lain hingga berakhir menjadi keluarga, dan semangat selalu menjalani ujian-ujian kehidupan.

16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FKUnhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
17. Kepada tim penelitian bersama **dr. Ayu Fitriani, 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 mencurahkan waktu dan tenaga agar penelitian ini bisa berjalan dengan lancar.
18. Kepada **dr. Sitti Rahmah, dr Siti Jamiatul Husna, dr. Irfan Adi Saputra, dr. Iswina Reniarti** terimakasih menjadi senior-senior yang selalu membimbing saya kearah yang lebih baik, dan **dr. Restu Olymviana Rantetondok** senantiasa selalu membantu saya.
19. Kepada sahabat-sahabatku Genk Avengers **dr. Dwi Putri Baso, dr. Achmad Fausan Adiatma Umar, dr. Akbar Iskandar.** Terimakasih selalu memberi saya semangat dan mendukung saya dalam senang maupun susah. Saya tidak mungkin sampai ke titik ini tanpa dukungan kalian.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada suami tercinta, **dr. Resha Dermawansyah** yang telah sabar, selalu mendukung, dan setia mendampingi dalam suka dan duka selama saya menjalani pendidikan dokter spesialis, dan anak saya **Ryuji Abqary Resha** yang 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 **Alm. Prof. dr. Hamid Tahir, Ph.D, Sp.PD - dr. Sutriani Syamsuddin, Sp.A**, serta **dr. Rusman, Sp.PD - Sofia Irawati**, yang tidak henti-hentinya memberikan cinta doa dan dukungannya selama ini, tante saya **dra. Sutrianida Syamsuddin** dan juga kepada saudara-saudara saya, **Akino Midhany Tahir S.T., M.T., Ph.D - Cahyo D. Martosudirjo, MBA, dr. Akima Ramadhany Tahir, Sp.A - dr. M. Jabal Nur, Sp.PD, dr. Akina Maulidhany Tahir - dr. M. Yusuf Sidang, Sp.An, dr. Fira Permata - dr. Iksan Ramadhan, dan dr. Sharifa Mutiara** serta keluarga besar atas dukungan moril serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

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

Makassar, November 2021

Akiko Syawalidhany Tahir

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
ABSTRAK	1
BAB I PENDAHULUAN	3
I.1. Latar Belakang	3
I.2. Rumusan Masalah	5
I.3. Tujuan Penelitian.....	5
I.4. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1. Penyakit Ginjal Kronik.....	7
II.2. Homestasis Fosfat pada PGK.....	8
II.3. <i>Fibroblast Growth Factor-23</i>	10
II.4. Kadar FGF-23 pada PGK	12
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN VARIABEL	
PENELITIAN	13
III.1. Kerangka Teori.....	13
III.2. Kerangka Konsep	14
III.3. Hipotesis	14
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	15
IV.1. Desain Penelitian	15
IV.2. Waktu dan Tempat Penelitian	15

IV.3.	Populasi Penelitian	15
IV.4.	Kriteria Inklusi	15
IV.5.	Jumlah Sampel Penelitian	16
IV.6.	Metode Pengambilan Sampel.....	16
IV.7.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	17
IV.8.	Analisis Data	19
IV.9.	Alur Penelitian.....	19
BAB V HASIL PENELITIAN		20
V.1.	Karakteristik Subjek Penelitian	20
V.2.	Rerata Kadar FGF-23 Berdasarkan Stadium PGK.....	21
V.3.	Korelasi antara LFGe dengan kadar FGF-23	22
V.4.	Hubungan antara Umur, IMT, DM, dan Hipertensi dengan rerata kadar FGF-23 pada PGK	23
BAB VI PEMBAHASAN.....		24
VI.1.	Analisis Kadar FGF-23 berdasarkan Stadium PGK.....	24
VI.2.	Analisis hubungan antara LFGe dengan kadar FGF-23	26
VI.3.	Analisis hubungan antara Umur, IMT, DM dan Hipertensi dengan rerata kadar FGF-23	26
BAB VII PENUTUP.....		29
VII.1.	Ringkasan	29
VII.2.	Kesimpulan.....	29
VII.3.	Saran	29

DAFTAR SINGKATAN

K/DOQI	: <i>Kidney Disease Quality Outcome Initiative</i>
PGK	: Penyakit ginjal kronik
LFGe	: Laju filtrasi glomerulus Estimasi
HPT	: Hormon Paratiroid
FGF-23	: <i>Fibroblast growth factor 23</i>
PTH	: <i>Parathyroid hormone</i>
CKD-MBD	: <i>Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder</i>
DM	: Diabetes mellitus
IMT	: Indeks massa tubuh
NKF-KDIGO	: <i>The National Kidney Foundation Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
CaSR	: <i>Calcium Sensing Receptor</i>
CKD-EPI	: <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
TDS	: Tekanan darah sistol
TDD	: Tekanan darah diastol
BB	: Berat Badan
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
BIA	: <i>Bio Impedance Analyser</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Stadium Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada PGK	6
Tabel 2. Kategori LFG pada PGK	15
Tabel 3. Karakteristik Subjek Penelitian	18
Tabel 4. Rerata Kadar FGF-23 Berdasarkan Stadium PGK	19
Tabel 5. Perbandingan rerata kadar FGF-23 berdasarkan stadium PGK.....	20
Tabel 6. Hubungan antara Umur, IMT, DM dan Hipertensi dengan rerata kadar FGF-23	21

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Distribusi fosfat	8
Gambar 2. Respon homeostatis normal terhadap hiperfosfatemia.....	8
Gambar 3. Rerata FGF-23 pada stadium PGK.....	19
Gambar 4. Korelasi antara LFGe dan kadar FGF-23 pada PGK	21

ABSTRAK

Akiko Syawalidhany Tahir: **Hubungan Laju Filtrasi Glomerulus dengan Kadar *Fibroblast Growth Factor-23* (FGF-23) pada Penyakit Ginjal Kronik** (dibimbing oleh Haerani Rasyid dan Syakib Bakri)

Latar belakang: Salah satu manifestasi Penyakit Ginjal Kronik (PGK) adalah gangguan mineral yaitu fosfat dan kalsium. Kadar fosfat diatur oleh hormon phosphatonin, hormon phosphatonin ini yang paling banyak dihubungkan dengan PGK adalah *fibroblast growth factor 23* (FGF-23), yang utamanya disintesa oleh sel tulang. Peningkatan FGF-23 pada subjek PGK merupakan respon fisiologis untuk menstabilkan kadar fosfat. Beberapa keadaan yang dapat meningkatkan kadar FGF-23, yaitu usia, index massa tubuh, diabetes melitus, dan hipertensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar FGF-23 pada berbagai tahapan LFGe pada PGK.

Metode: Penelitian observasional dengan pendekatan potong lintang di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakir Unhas Makassar sejak April - Agustus 2021. Subjek adalah pasien PGK yang memenuhi kriteria inklusi. Kadar FGF-23 yang utuh diukur menggunakan ELISA kit (Immutopics). Uji statistik menggunakan uji *Annova*, *Mann Whitney* dan *Spearman's correlation test*, dimana hasil uji statistik signifikan bila nilai $p < 0.05$.

Hasil: Penelitian ini mencakup 78 subjek PGK stadium 3, 4, dan 5 dengan distribusi pria 40 dan wanita 38 orang. Hasil analisa menemukan adanya peningkatan FGF-23 pada setiap peningkatan stadium PGK ($p < 0.05$). Uji korelasi menunjukkan bahwa makin rendah LFGe makin tinggi kadar FGF-23 ($p < 0.05$). Tidak didapatkan adanya hubungan signifikan antara antara umur, IMT, DM, dan hipertensi dengan FGF-23 ($p > 0.05$).

Kesimpulan : Didapatkan bahwa secara signifikan makin rendah LFGe, makin tinggi kadar FGF-23 pada PGK

Kata kunci : FGF-23; Laju filtrasi glomerulus; Penyakit Ginjal Kronik.

ABSTRACT

Akiko Syawalidhany Tahir: ***Correlation of Glomerular Filtration Rate and Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) Levels in Chronic Kidney Disease*** (Supervised by Haerani Rasyid and Syakib Bakri)

Background: One of the manifestations of Chronic Kidney Disease (CKD) is mineral disorder, phosphate and calcium. Phosphatonin levels are regulated by the hormone phosphatonin, this phosphatonin hormone which is most commonly associated with CKD is fibroblast growth factor-23 (FGF-23), is mainly synthesized by bone cells. The increase in FGF-23 in CKD subjects is a physiological response to stabilize phosphate levels. Several conditions can increase FGF-23 levels, age, body mass index, diabetes mellitus, and hypertension. This study aims to knowing the relationship between FGF-23 levels at various stages of Glomerular Filtration Rate (GFR) in CKD.

Methods: Observational research with a cross sectional approach at Wahidin Sudirohusodo Hospital and Unhas Hospital Makassar since April - Agustus 2021. Subjects is CKD patients which meet inclusion criteria. Intact serum FGF-23 levels were measured using an ELISA kit (Immutopics). Statistical analysis using Annova test, Mann Whitney and Spearman's correlation test, Statistical results are considered significant if p value < 0.05

Results: The research was conducted on 78 subjects with CKD stages 3, 4, and 5, which consisted of 40 men and 38 women. Correlation test showed that the lower the LFG_e, the higher the FGF-23 level ($p < 0.05$). No significant relationship between age, BMI, DM, and hypertension with FGF-23 ($p > 0.05$).

Conclusion: The lower the LFG_e, the higher the FGF-23 level in CKD.

Key Words : FGF-23; Glomerular filtration rate; Chronic Kidney Disease.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Kidney Disease Quality Outcome Initiative (K/DOQI) mendefinisikan penyakit ginjal kronik (PGK) sebagai kelainan struktur dan/atau fungsi ginjal, selama > 3 bulan yang berdampak bagi kesehatan.¹ Kelainan struktur dan fungsi ginjal tersebut dapat berupa adanya satu atau lebih dari; albuminuria (*albumin excretion rate* 30 mg/24 jam; *albumin creatinin ratio* ≥ 30 mg/g [≥ 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 laju filtrasi glomerulus (LFG).¹

Salah satu manifestasi PGK adalah gangguan mineral yaitu fosfat dan kalsium. Cadangan fosfor pada subjek dewasa 700 gr, dimana 85% terdapat di tulang dalam bentuk *hydroxyapatite* [$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$]. Sisanya, 14% terdapat dalam intraseluler dan hanya 1% di ekstraseluler. Dari fosfor ekstraseluler, 70% dalam bentuk organik dan 30% inorganik. 15% dari fosfor ekstraseluler terdapat dalam sirkulasi, ini disebut fosfat dan dapat diukur kadarnya.²

Terdapat tiga organ yang berperan dalam homeostatis fosfor (regulasi fosfor intra dan extra seluler) yaitu usus halus, ginjal, dan tulang. Kadar fosfat di kontrol oleh vitamin D dan hormon paratiroid (HPT). Dalam 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). Fosfor inorganik hampir seluruhnya di filtrasi di glomerulus dimana 70-89% di reabsorpsi di tubulus proximalis dan 20-30% di reabsorpsi di tubulus distalis. Faktor yang meningkatkan ekskresi fosfat adalah peningkatan konsentrasi fosfat plasma, sebaliknya bila terjadi deplesi fosfat akan terjadi penurunan ekskresi. Pada LFG sekitar 50 cc/menit, kemampuan ginjal mengeksresikan fosfat mulai menurun, namun kadar fosfat tetap dalam kisaran normal yaitu 2.5-4.5 mg/dl. Hal ini disebabkan oleh peningkatan kadar fosfat akan merangsang sekresi HPT dan meningkatkan sintesis dan sekresi kadar FGF-23 yang berasal dari tulang. 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 m².³ Selanjutnya FGF-23 akan meningkatkan ekskresi fosfat sehingga kadar fosfat kembali normal. Hal ini menyebabkan hiperfosfatemi baru terjadi pada tahap lanjut dari PGK (LFGe <30 ml/menit/1.73 m²).²

Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) merupakan protein yang utamanya disintesa 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 di ginjal pada subjek sehat adalah mengatur ekskresi fosfat urin bila terjadi peningkatan asupan fosfat untuk mempertahankan kadar fosfat dalam kisaran normal yang stabil. Namun penelitian epidemiologi membuktikan bahwa tidak ada bukti 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* 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- α *hydroxylase* dan penurunan kadar *calcitriol*.^{4,5}

Efek dari FGF-23 terjadi bila FGF-23 berikatan dengan klotho sebagai *co-receptor* membentuk kompleks *co-receptor* FGF-23 klotho.³

Penelitian oleh Gutierrez dkk⁶, Marsel dkk⁷, dan Flisser dkk⁸ didapatkan bukti bahwa kadar FGF-23 meningkat seiring penurunan fungsi ginjal. Peningkatan kadar FGF-23 juga dihubungkan dengan kejadian kardiovaskuler, hipertrofi ventrikel kiri, dan progresi dari PGK.^{4,5}

Pada pasien non PGK beberapa kondisi dapat meningkatkan kadar FGF-23, yaitu usia, obesitas, hipertensi, dan diabetes melitus (DM).⁹⁻¹²

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka diajukan rumusan masalah, yaitu bagaimana hubungan antara LFGe dengan kadar FGF-23.

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kadar FGF-23 pada berbagai tahapan LFGe.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis korelasi LFGe dengan kadar FGF-23 pada PGK.
2. Mengukur kadar FGF-23 pada setiap tahapan PGK.
3. Menganalisis pengaruh usia, indeks massa tubuh (IMT), DM, dan hipertensi terhadap kadar FGF-23.

I.4. Manfaat Penelitian

Diharapkan dengan mengetahui hubungan LFGe dengan kadar FGF-23 dan faktor-faktor yang mempengaruhi kadar dari FGF-23, diharapkan dapat menjadi referensi dalam salah satu parameter prognostik untuk perjalanan PGK dan dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia yang mempengaruhi jutaan orang dari berbagai jenis ras dan etnis. Pasien dengan PGK berada pada peningkatan risiko untuk kejadian kardiovaskular dibandingkan dengan individu dengan fungsi ginjal normal.^{13,5} Menurut *The Global Burden of Disease study* pada tahun 2015, bahwa sekita 1,2 juta orang meninggal karena PGK.¹⁴ Di negara-negara berkembang lainnya, insiden ini diperkirakan sekitar 40-60 kasus perjuta penduduk per tahun. Oleh karena itu, penyakit ginjal berkontribusi lebih banyak pada kematian.¹⁵

Menurut data *Indonesian Renal Registry* pada tahun 2017, etiologi PGK pada pasien hemodialisis baru di Indonesia adalah glomerulopati primer 12%, nefropati diabetika 29%, nefropati lupus 1%, penyakit ginjal hipertensi 36%, ginjal polikistik 1%, nefropati asam urat 1%, nefropati obstruksi 4%, pielonefritis kronik 7%, lain-lain 8%, dan tidak diketahui sebesar 1%. Penyebab terbanyak adalah penyakit ginjal hipertensi dengan persentase 36%.¹⁶

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.¹⁵

The National Kidney Foundation Kidney Disease Improving Global Outcomes (NKF-KDIGO) tahun 2012, mengklasifikasikan PGK menjadi 5 tahap berdasarkan LFGe, yaitu:¹

Tabel 1: Stadium LFG pada PGK.¹

Kategori LFG	LFG (ml/min/1.73m²)	Batasan
G1	90	Normal atau tinggi
G2	60 – 89	Penurunan ringan
G3	30-49	Penurunan ringan sampai berat
G4	15 – 29	Penurunan berat
G5	<15	Gagal ginjal

Tahap 5 (gagal ginjal) adalah tahap dimana sudah perlu 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.¹⁵

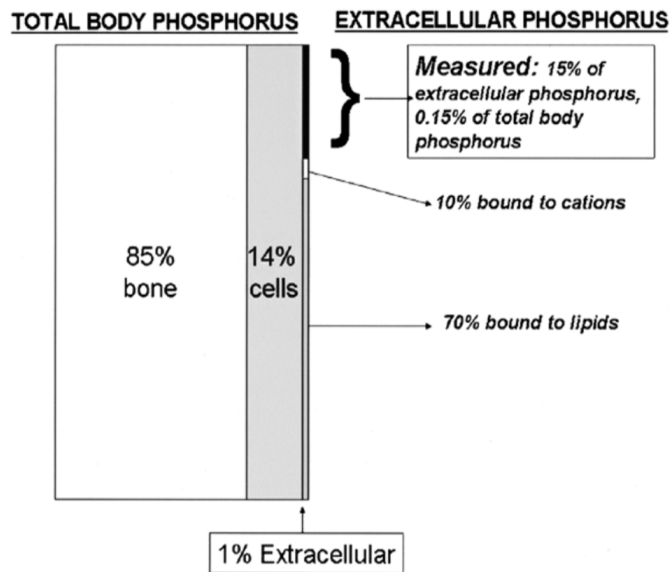
II.2. Homestasis Fosfat pada PGK

Cadangan fosfor pada subjek dewasa 700 gr, dimana 85% terdapat tulang dalam bentuk *hydroxyapatite* [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂]. Sisanya, 14% terdapat dalam intraseluler dan hanya 1% di ekstraseluler. Dari fosfor ekstraseluler 70% dalam

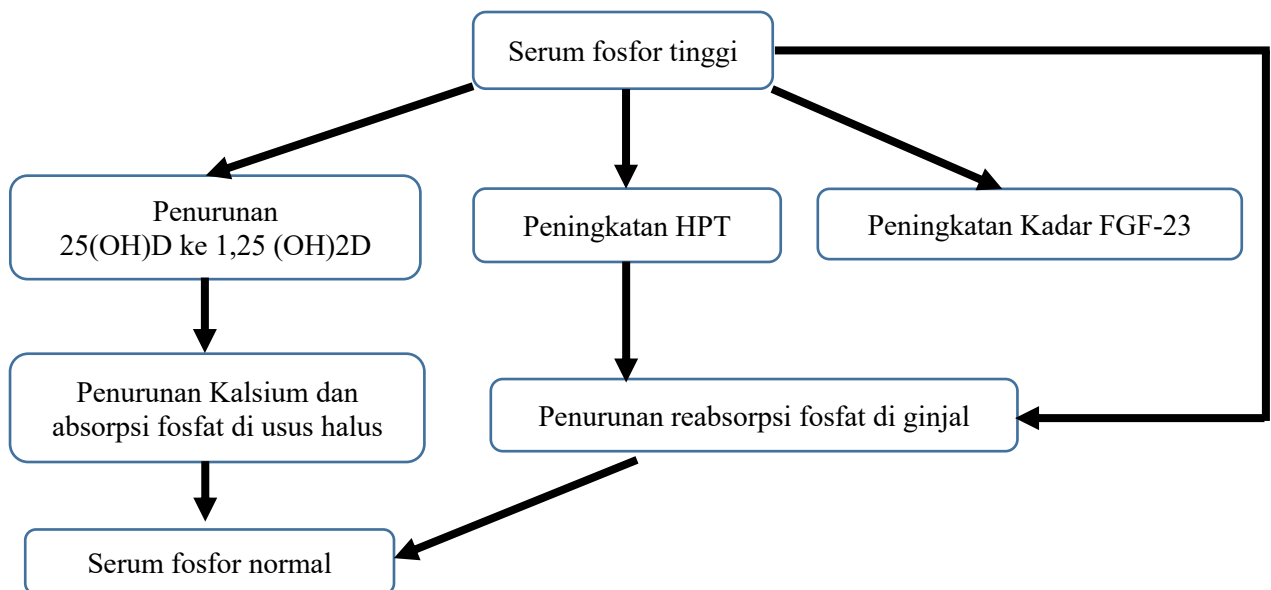
bentuk organik dan 30% inorganik. 15% dari fosfor ekstraseluler terdapat dalam sirkulasi, ini disebut fosfat dan dapat diukur kadarnya.²

Terdapat tiga organ yang berperan dalam homeostatis fosfor (regulasi fosfor intra dan extra seluler) yaitu usus halus, ginjal, dan tulang. Kadar fosfat di kontrol oleh vitamin D dan HPT. Dalam beberapa penelitian terdapat bukti bahwa kadar fosfat diatur oleh hormon phosphatonin. Dari hormon phosphatonin ini yang paling banyak dihubungkan dengan PGK adalah FGF-23. Fosfor inorganik hampir seluruhnya di filtrasi di glomerulus dimana 70-89% di reabsorpsi di tubulus proximalis dan 20-30% di reabsorpsi di tubulus distalis. Faktor yang meningkatkan ekskresi fosfat adalah peningkatan konsentrasi fosfat plasma, sebaliknya bila terjadi depleksi fosfat akan terjadi penurunan ekskresi. Pada LFG sekitar 50 cc/menit, kemampuan ginjal mengekskresikan fosfat mulai menurun, namun kadar fosfat tetap dalam kisaran normal yaitu 2.5-4.5 mg/dl. Hal ini disebabkan oleh peningkatan kadar fosfat akan merangsang sekresi HPT dan meningkatkan kadar FGF-23 yang selanjutnya meningkatkan ekskresi fosfat sehingga kadar fosfat kembali normal. Hal ini menyebabkan hiperfosfatemi hanya terjadi pada tahap lanjut dari PGK (LFG <30 ml/menit/1.73 m²).^{2,17}

Transpor fosfat diatur oleh 3 *transporter* yaitu tipe 1 *sodium phosphate co-transporters* NPT1, tipe 2 *sodium phosphate co-transporters* yang terdiri dari 3 tipe NPT2a, NPT2b, NPT2c dan tipe 3 *phosphate transporters* PiT1 dan PiT2. Dari ketiga reseptor tersebut, NPT2a dan NPT2c *co-transporters* yang berperan pada reabsorpsi fosfat di tubulus proksimal.^{4,17}



Gambar 1. Distribusi fosfat.²



Gambar 2. Respon homeostatis normal terhadap hiperfosfatemia.²

II.3. *Fibroblast Growth Factor-23*

Fibroblast growth factor 23 merupakan protein yang utamanya disintesa 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 kisaran normal yang stabil. Namun penelitian epidemiologi membuktikan bahwa tidak ada bukti 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* 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*.⁴ *Fibroblast growth factor 23* sirkulasi terdiri dari dua bentuk, yaitu *C-terminal fragment* dan *intact* FGF-23. FGF-23 *C-terminal enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) merupakan gabungan dari kedua bentuk tersebut.¹⁷

Selain peningkatan kadar fosfat, beberapa faktor juga menstimulir peningkatan FGF-23 yaitu adanya efek dari inflamasi, toksin uremik, proses *aging*, *oxidative stress*, dislipidemia, diabetes mellitus, dan hipertensi.^{11,12,18-22}

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 LFG_e 70-90 ml/menit/1.73 m².³

II.4. Kadar FGF-23 pada PGK

Pada subjek PGK, kadar FGF-23 meningkat secara linier seiring penurunan fungsi ginjal. Gutierrez dkk⁶ meneliti terhadap 80 subjek PGK dan membagi ke dalam 4 grup: (1) LFG_e > 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. Didapatkan juga bahwa peningkatan FGF-23 terjadi sebelum adanya gangguan mineral (fosfat dan kalsium). Hal ini dibuktikan juga pada penelitian Marsell dkk⁷ terhadap 3016 subjek yang berumur 70-80 tahun dengan LFG_e > 60 ml/menit. Didapatkan bahwa terdapat hubungan yang negatif lemah antara kadar FGF-23 dengan LFG_e.

Fliser dkk⁸ meneliti 227 subjek PGK non-diabetes yang dibagi 4 kelompok, yaitu (1) LFG_e > 90, (2) 60-89, (3) 30-59, (4) < 30 ml/menit. Didapatkan kadar FGF-23 berturut-turut 57±43, 81±52, 187±194 dan 456±475 rU/ml. Dari subjek yang diteliti ini, 177 diamati selama rata-rata 53 bulan untuk menilai progresi PGK dan dibagi kelompok progresi dan kelompok non-progresi. Didapatkan bahwa kelompok progresi mempunyai kadar FGF-23 yang secara bermakna (P<0.001) dibanding non-progresi (351±394 vs 92±113 rU/ml).