

**HUBUNGAN KADAR *FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23*
(FGF-23) DENGAN HIPERTROFI VENTRIKEL KIRI PADA
PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK**

RELATIONSHIP BETWEEN *FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23* (FGF-23)
LEVELS WITH LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN CHRONIC
KIDNEY DISEASE PATIENTS

Disusun Dan Diajukan oleh :

ABDUL MUBDI ARDIANSAR ARIFUDDIN KARIM

C015172009



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

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2022

**HUBUNGAN KADAR *FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23*
(FGF-23) DENGAN HIPERTROFI VENTRIKEL KIRI PADA
PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK**

RELATIONSHIP BETWEEN *FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23* (FGF-23)
LEVELS WITH LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY 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 :

ABDUL MUBDI ARDIANSAR ARIFUDDIN KARIM

C015172009

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

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN KADAR FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 (FGF-23)
DENGAN HIPERTROFI VENTRIKEL KIRI PADA PASIEN
PENYAKIT GINJAL KRONIK**

*RELATIONSHIP BETWEEN FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 (FGF-23) LEVELS
WITH LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS*


Disusun dan diajukan oleh :

ABDUL MUBDI ARDIANSAR ARIFUDDIN KARIM

Nomor Pokok : C015172009

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 24 Agustus 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui



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


Dr.Pendrik Tandean, Sp.PD,KKV
NIP.19600325198101001

Ketua Program Studi Spesialis

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


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


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

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Abdul Mubdi Ardiansar Arifuddin Karim

No. Stambuk : C01512009

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan inibahwa Tesis dengan judul HUBUNGAN KADAR FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 (FGF-23) DENGAN HIPERTROFI VENTRIKEL KIRI PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK adalah hasil karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian 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, Agustus 2022



Yang menyatakan,

Abdul Mubdi Ardiansar AK

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian 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 mengikuti 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 penasehat akademik yang senantiasa memberikan bimbingan, ilmu, motivasi, nasehat berharga, kasih sayang dan bantuannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.

3. **Dr.Uleng Bahrun,SpPK(K), PhD.** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Prof.Dr.dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH** 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 kami yang sangat kami Hormati dan Banggakan, yang banyak membantu selama saya dalam proses Pendidikan ini 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 bagaimana 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 saran dan kemudahan selama pendidikan.

7. **Dr.dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH, FINASIM** 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 sebagai pembimbing karya akhir ini dan senantiasa memberikan dukungan moril dan nasehat.

8. **dr. Pendrik Tandean, Sp.PD, K-KV** selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.

Terima kasih pula saya ucapkan kepada Beliau karena selama ini selain sebagai pembimbing dan guru terbaik di bidang kardiovaskuler.

9. **Dr. dr. A. Fachruddin Benyamin, Sp.PD, K-HOM** selaku guru terbaik dan mentor yang sangat hangat senantiasa memberikan petunjuk dan nasehat selama masa pendidikan spesialis.

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 konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
12. Para penguji: **Prof.Dr.dr.Syakib Bakri, SpPD-KGH, Dr.dr.Tutik Harjianti, Sp.PD,K-HOM, FINASIM, Dr.dr.Erwin Arief,Sp.PD(K-P), Sp.P(K), dr.Risna Halim, SpPD,K-PTI, dan Dr.dr. Arifin Seweng, MPH.**
13. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja dan RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islarn Faisal., RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RS. Penajam Paser Utara atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Mbak Vira, Tri, Maya, Ayu, dan Pak Aca**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini
15. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia menghibur yang sudah seperti saudara kandung **dr.Fahrul (alumni maharani), dr.Febriyani(mace), dr.Sheila(sista), dr.Jori(broder), dr.Rizik(frenkoe), dr.Sanrio(racun), dr.Ronald(wibu),dr.Akbar(theLeader),dr.Nadya(lagege), r.Gledis(smile),**

dr.Arni(BigBoss),dr.Fikry(Afgan),dr.Rhesa(Mr.Simple),dr.Sudarman(becktengah) dan dr.Wahdiyat(genius), atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK- UNHAS

16. Kepada senior dan teman-teman yang membantu penelitian Tim Ginjal yaitu **dr. dr. Taha Albar,Sp.PD,KGH, dr.Akiko,Sp.PD, dr.Ayu Fitriani,Sp.PD, dr.Andi Purnamasari, dr. Adeh Mahardika, dr.Puspa, dr.Endang, dr. Wahyudi, dr.Irham** atas kerjasamanya dalam menyelesaikan penelitian berkelompok ini.
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 saya yang Terkasih Ir. Arifuddin Karim dan Hj. Gamaria Pattiiha,SE,MSi, Istri saya Tercinta Nurjannah,AMd.RMIK dan si buah hati Arzayn Alfarezel Mubdi, Saudara Saya Tersayang dr.Nuraria, dan Nurfika,SKM** terima kasih atas kasih atas dukungan, dan Doa agar saya dapat menjadi manusia yang bermanfaat, serta 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 Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 24 Agustus 2022

Abdul Mubdi Ardiansar AK

DAFTAR ISI

JUDUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
ABSTRAK	xviii
ABSTRACT	xix
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3

1.4. Manfaat Penelitian.....	4
------------------------------	---

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Penyakit Ginjal Kronik.....	5
----------------------------------	---

2.2. Homeostasis Fosfat dan FGF-23 pada PGK.....	6
--	---

2.3. Hipertrofi Ventrikel Kiri.....	8
-------------------------------------	---

2.4. Efek FGF-23 Terhadap Jantung.....	10
--	----

BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori.....	14
--------------------------	----

3.2. Kerangka Konsep.....	15
---------------------------	----

3.3. Hipotesis.....	15
---------------------	----

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian.....	16
-----------------------------	----

4.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	16
---------------------------------------	----

4.3. Populasi Penelitian.....	16
-------------------------------	----

4.4. Kriteria Inklusi Dan Kriteria Eksklusi.....	16
--	----

4.5. Besar Sampel.....	17
------------------------	----

4.6. Metode Pengumpulan Sampel.....	17
-------------------------------------	----

4.7. Alat dan Bahan Penelitian.....	17
4.8. Prosedur Penelitian.....	17
4.9. Definisi Operasional.....	18
4.10. Analisis Data	21
4.11 Izin dan Etik Penelitian.....	21
4.11. Alur Penelitian	22

BAB V HASIL PENELITIAN

5.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	22
5.2. Hubungan Kadar FGF-23 dengan Kejadian HVK	24
5.3. Hubungan Kadar FGF-23 dan HVK dengan Disfungsi Diastolik	26
5.4. Hubungan Variabel Perancu dengan HVK pada PGK.....	26

BAB VI PEMBAHASAN

6.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	28
6.2. Analisis Hubungan Variabel Perancu dengan Kejadian HVK	28
6.2. Analisis Hubungan Kadar FGF-23 dan HVK dengan Disfungsi Diastolik	30
6.3. Analisis Hubungan Variabel Perancu dengan Kejadian HVK	31

BAB VI PEMBAHASAN

7.1. Ringkasan.....	32
7.2. Simpulan.....	32
7.3. Saran.....	33
DAFTAR PUSTAKA.....	34

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Stadium Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada PGK	6
Tabel 4.1 Kategori LFGe pada PGK.....	18
Tabel 5.1 Karakteristik subjek penelitian.....	23
Tabel 5.2 Sebaran HVK menurut Umur, Jenis Kelamin, IMT, DM dan Hipertensi	23
Tabel 5.3 Hubungan Nilai Rerata Kadar FGF-23 dengan HVK	24
Tabel 5.4 Hubungan Titik Potong Optimal Kadar FGF-23 dengan HVK ..	25
Tabel 5.3 Hubungan Nilai Rerata Kadar FGF-23 dan HVK dengan disfungsi diastolik.....	26
Tabel 5.4 Sebaran HVK menurut Umur, Jenis Kelamin, IMT, DM dan Hipertensi	27

DAFTAR GAMBAR

Gambar 5.1 Grafik ROC antara Kadar-FGF-23 dengan HVK	25
--	----

DAFTAR SINGKATAN

AT1R	: <i>Angiotensin II type 1 receptor</i>
BSA	: <i>Body Surface area</i>
FGF23	: <i>Fibroblast growth factor 23</i>
HPT	: <i>Hormon paratiroid</i>
HVK	: <i>Hipertrofi Ventrikel Kiri</i>
IMVK	: <i>Indeks Massa Ventrikel Kiri</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 β</i>
IVSd	: <i>interventricular septal wall dimension – diastole</i>
LFG _e	: <i>Laju filtrasi glomerulus estimasi</i>
LV	: <i>Left Ventricle</i>
LVID	: <i>LV diastolic diameter</i>
LVIDd	: <i>LV internal dimension – diastole</i>
LVMI	: <i>Left Ventricle Mass Index</i>
LVPWd	: <i>LV posterior wall dimension – diastole</i>
PGK	: <i>Penyakit ginjal kronik</i>
PWT	: <i>Posterior Wall Thickness</i>
RAA	: <i>Renin Angiotensin Aldosteron</i>
RWT	: <i>Relative wall Thickness</i>
TGF- β 1	: <i>Transforming Growth Factor Beta 1</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>

ABSTRAK

Abdul Mubdi Ardiansar : Hubungan Antara Kadar Serum FGF-23 dengan Hipertrofi Ventrikel Kiri Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Di bimbing oleh Hasyim Kasim dan Pendrik Tandean

Latar belakang: Pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK) terjadi hiperfosfatemia yang merangsang salah satu hormon fosfatonin yaitu *Fibroblast Growth Factor-23* (FGF-23). Hormon FGF-23 dikaitkan dengan remodeling jantung yang mengakibatkan hipertrofi ventrikel kiri (HVK).

Metode: Penelitian potong lintang melibatkan 74 subjek PGK dengan distribusi PGK stadium 3 (n=18), stadium 4 (n=17), stadium 5 non dialisa (n=19) dan stadium 5 dialisa (n=20) di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Unhas Makassar sejak April-November 2021. Kadar FGF-23 diukur dengan metode kit ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Pemeriksaan ekokardiografi oleh kardiologis untuk menentukan HVK bila indeks massa ventrikel kiri $>115 \text{ g/m}^2$ (pria) dan $>95 \text{ g/m}^2$ (wanita) serta untuk menilai fungsi diastolik

Hasil: Didapatkan rerata kadar FGF-23 pada subjek HVK lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan subjek Tidak HVK ($443,27 \pm 437,047 \text{ RU/ml}$ vs $172,68 \pm 185,56 \text{ RU/ml}$). Titik potong FGF-23 terhadap kejadian HVK dengan menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristics* (ROC) adalah $123,95 \text{ RU/ml}$. Kadar FGF-23 $\geq 123,95 \text{ RU/ml}$ memiliki risiko 3,6 kali terjadinya HVK dibandingkan kadar FGF-23 $< 123,95 \text{ RU/ml}$. Tidak terdapat hubungan kadar FGF-23 dengan disfungsi diastolik ventrikel kiri. HVK menjadi faktor risiko disfungsi diastolik ventrikel kiri (OR 8,59, IK95% 1,80-40,91). Faktor risiko Jenis Kelamin, Usia, Obesitas, Hipertensi, dan Diabetes melitus tidak berhubungan terhadap kejadian HVK pada PGK.

Kesimpulan : Pada pasien PGK, peningkatan kadar FGF-23 merupakan faktor risiko kejadian HVK, independen dari faktor risiko usia, jenis kelamin, IMT, hipertensi dan DM, dimana HVK menjadi faktor risiko terjadinya disfungsi diastolik ventrikel kiri.

Kata kunci : Fibroblast Growth Factor-23; Hipertrofi Ventrikel Kiri; Penyakit Ginjal Kronik.

ABSTRACT

Abdul Mubdi Ardiansar : Relationship Between FGF-23 Level and Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease Patients. (Supervised by Hasyim Kasim and Pendrik Tandean)

Background: : Hyperphosphatemia may occur in chronic kidney disease (CKD) patients, which leads to stimulation of one phosphatonin hormone, the Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23). This hormone is associated with cardiac remodeling resulting in left ventricular hypertrophy (LVH).

Methods: Cross-sectional study involved 74 CKD subjects, classified CKD stage 3 (n=18), stage 4 (n=17), non-dialysis stage 5 (n=19) and dialysis stage 5 (n=20) at Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin University Hospital Makassar from April to November 2021. FGF-23 levels were measured by using the ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kit method. Echocardiography examination was performed by a cardiologist to determine LVH if the left ventricular mass index is $>115 \text{ g/m}^2$ (men) and $>95 \text{ g/m}^2$ (women) and to assess diastolic function

Results: There was a significant difference in the mean value of FGF-23 which was found higher in LVH than without LVH ($443.27 \pm 437.047 \text{ RU/ml}$ vs $172.68 \pm 185.56 \text{ RU/ml}$). Cut off point of FGF-23 on the incidence of LVH using the Receiver Operating Characteristics (ROC) curve is 123.95 RU/ml . FGF-23 levels $>123.95 \text{ RU/ml}$ had a 3.6 times risk of LVH compared to FGF-23 levels $\leq 123.95 \text{ RU/ml}$. There is no relationship between FGF-23 levels and left ventricular diastolic dysfunction. LVH was risk factor for left ventricular diastolic dysfunction (OR 8.59, 95% CI 1.80-40.91). LVH risk factors, for example gender, age, obesity, hypertension, and diabetes mellitus were not associated with the incidence of LVH in CKD..

Conclusion: In CKD patients, elevated FGF-23 levels is risk factor of LVH, independent of risk factors for age, gender, obesity, hypertension and diabetes mellitus, while LVH is the risk factor of left ventricular diastolic dysfunction.

Keywords : *fibroblast growth factor-23, left ventricle hypertrophy, chronic kidney disease*

BAB I

PENDAHULUAN

1. 1. Latar Belakang Masalah

Penyakit ginjal kronis (PGK) didefinisikan sebagai kelainan struktur dan atau fungsi ginjal, selama >3 bulan yang berdampak bagi kesehatan oleh *Kidney Disease Quality Outcome Initiative* (K/DOQI). Diagnosis dan penentuan stadium didasarkan pada laju filtrasi glomerulus estimasi (LFG_e) dan penilaian albuminuria (atau proteinuria). Penyakit ginjal kronis ditandai dengan adanya satu atau lebih kelainan berupa albuminuria (30 mg/24 jam; *Albumin Creatine 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 LFG_e.¹

Salah satu manifestasi PGK adalah gangguan mineral yang berdampak pada hiperparatiroidisme sekunder yang ditandai dengan hiperfosfatemia. Kondisi tersebut merupakan gangguan mineral tulang. 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). Pada LFG_e 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 hormon paratiroid (HPT) dan meningkatkan kadar FGF-23 yang selanjutnya meningkatkan ekskresi fosfat sehingga kadar fosfat kembali

normal. Hal ini menyebabkan hiperfosfatemia hanya terjadi pada tahap lanjut dari PGK (LFG <30 ml/menit/1.73m²). Efek dari FGF-23 terjadi bila FGF-23 berikatan dengan kompleks reseptor FGF-23 dan klotho sebagai *co-receptor*. Semakin menurunnya laju filtrasi glomerulus atau beratnya stadium PGK dihubungkan dengan kadar FGF-23 yang meningkat.²

Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) merupakan hormon yang utamanya disintesa oleh tulang, sebagian besar oleh osteoklas dan sebagian kecil oleh osteoblas juga dalam jumlah kecil disintesa 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-c *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 secara tidak langsung melalui penghambatan 1-alpha *hydroxylase* dan penurunan kadar kalsitriol.^{3,4}

Scialla dkk,⁵ melakukan penelitian kohort dengan melibatkan 3860 sampel. Setiap kenaikan dua kali kadar FGF-23 maka 75% berpengaruh terhadap kejadian kardiovaskuler terutama gagal jantung kongestif. Meningkatnya kadar FGF-23 berisiko 2,64 kali terjadinya hipertrofi ventrikel kiri (HVK) dan gagal jantung. Beberapa penelitian lainnya yang dilakukan oleh Shibata⁶, Sharma⁷, Sheeherunvong⁸, Tanaka⁹, dan Mitsnefes¹⁰ membuktikan adanya pengaruh FGF-23 terhadap perubahan struktur jantung atau remodelling sehingga terjadi HVK dan gagal jantung terutama disfungsi diastolik.

Peningkatan kadar FGF-23 akibat hiperfosfatemia bukan satu-satunya faktor terjadinya HVK pada pasien PGK. Sebuah Studi di Jepang oleh Nitta dkk, mengemukakan faktor risiko yang turut berperan terjadinya HVK pada pasien PGK antara lain usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, hipertensi, dan diabetes melitus.¹¹

1. 2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang diajukan adalah :
Bagaimana hubungan antara kadar FGF-23 dengan Hipertrofi Ventrikel Kiri pada pasien PGK.

1. 3. Tujuan Penelitian

Mengetahui hubungan antara kadar FGF-23 dengan kejadian HVK pada pasien PGK

1. 4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan antara FGF-23 dengan kejadian HVK pada pasien PGK serta faktor-faktor yang memengaruhinya, sehingga dapat menjadi parameter pemeriksaan rutin dalam gangguan jantung pada PGK dan dapat dijadikan acuan untuk penelitian yang lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1. Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronis (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.¹² Menurut *The Global Burden of Disease study* pada tahun 2015, bahwa sekita 1,2 juta orang meninggal karena PGK.¹³ 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.¹⁴

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/SLE 1%, penyakit ginjal hipertensi 36%, ginjal polikistik 1%, nefropati asam urat 1%, nefropati obstruksi 4%, pielonefritis kronik (PNC) 7%, lain-lain 8%, dan tidak diketahui sebesar 1%. Penyebab terbanyak adalah penyakit ginjal hipertensi dengan persentase 36 % .¹⁵

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.¹⁴

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

Tabel 2.1 : Stadium (LFG) pada PGK.¹

Kategori	LFG (ml/min/1.73m ²)	Batasan
G1	≥ 90	Normal atau tinggi
G2	60 – 89	Penurunan ringan
G3a	45-49	Penurunan ringan sampai sedang
G3b	30 – 44	Penurunan sedang sampai berat
G4	15 - 29	Penurunan berat
G5	<15	Gagal ginjal

2.2. Homeostasis Fosfat dan FGF-23 pada PGK

Gangguan cadangan fosfat 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 fosfat ekstraseluler 70% dalam bentuk organik dan 30% inorganik. 15% dari fosfat ekstraseluler terdapat dalam sirkulasi, ini disebut fosfat dan dapat diukur kadarnya.²

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 hiperfosfatemia hanya terjadi pada tahap lanjut dari PGK (LFG <30 ml/menit/1.73m²).²

Fibroblast Growth Factor-23 merupakan protein yang utamanya disintesa oleh sel tulang utamanya osteoklas dan sebagian kecil oleh osteoblas juga dalam jumlah kecil 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 yang stabil. Peningkatan FGF-23 pada subjek PGK merupakan respon fisiologis untuk menstabilkan kadar fosfat melalui peningkatan ekskresi fosfat di urin, dan memerlukan reabsorpsi di usus halus sehingga reabsorpsi fosfat di usus halus menurun.^{16,17} Efek dari FGF-23 terjadi bila FGF-23 berikatan dengan ikatan reseptor FGF-23 dengan klotho *co-receptor*.²

Kondisi inflamasi kronik pada PGK berupa respon inflamasi lokal di ginjal toksin uremik sistemik, dan toksisitas fosfat secara sistemik juga mencetuskan juga dihasilkannya FGF-23 pada tulang. Sitokin yang berperan yaitu *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) dan interleukin-1 β (IL-1 β). FGF-23 yang bersirkulasi menstimulasi sitokin-sitokin proinflamasi pada sel organ tubuh lain seperti makrofag di peritoneal, hepatosit, dan sel epitel bronkial di paru untuk menghasilkan kembali TNF- α , IL-6, dan IL-1 β yang akan merangsang kembali produksi FGF-23.¹⁸

2.3. Hipertrofi Ventrikel Kiri

Hipertrofi ventrikel kiri adalah suatu kondisi dimana terjadi penebalan dan penambahan massa ventrikel kiri, dimana otot jantung mengalami hipertrofi karena adanya beban hemodinamik berupa beban tekanan (pressure overload) atau beban volume (volume overload). Pada tingkat seluler, kardiomyosit berkembang dalam ketebalan dan panjang, tetapi dengan sedikit atau tidak ada peningkatan pada jumlah sel, untuk mengimbangi stres hemodinamik pada dinding ventrikel yang meningkat. Selain pertumbuhan otot jantung dijumpai juga penambahan struktur kolagen berupa fibrosis pada jaringan interstisial dan perivaskular.¹⁹

Otot jantung akan melakukan kompensasi pada kondisi tersebut dengan cara meningkatkan formasi kontraksi, meningkatkan massa otot jantung dan mengaktifkan mekanisme neurohormonal.²⁰

Hipertrofi ventrikel kiri terdapat pada 20% dari seluruh populasi, dimana prevalensinya lebih tinggi pada ras kulit hitam, usia tua dan hipertensi. Hipertrofi ventrikel kiri merupakan faktor resiko independen terhadap peningkatan morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler melalui infark miokard, gagal jantung, aritmia dan kematian jantung mendadak.²¹

Hipertrofi Ventrikel Kiri dapat berupa hipertrofi adaptasi (fisiologis) atau hipertrofi maladaptif (patologi). Hipertrofi fisiologis dapat berkembang karena beban hemodinamik seperti selama kehamilan dan respon terhadap latihan reguler, Hipertrofi fisiologis ditandai dengan gambaran dinding ventrikel dan septum interventrikel yang seragam tanpa adanya fibrosis dan disfungsi jantung.²²

sedangkan hipertrofi patologis disebabkan beban hemodinamik persisten. Patogenesis HVK patologis dapat diinduksi oleh berbagai keadaan yaitu hipertensi sistemik, infark miokard, penyakit jantung koroner, mutasi pada gen, diabetes melitus, kardiomiopati metabolik, miokarditis viral dan bakterial, insufisiensi katup serta penyakit jantung kongenital.²³

Ekokardiografi adalah alat pemeriksaan jantung yang menggunakan gelombang suara. Gelombang suara frekuensi tinggi dihasilkan dari kristal piezoelektrik pada transduser dan dipantulkan kembali ke transduser setelah itu gelombang diproses oleh mikro-komputer. Frekuensi gelombang suara yang dihasilkan antara 1-10 MHz dengan kecepatan 1540 m/detik. Secara umum Alat ini terbagi dalam 3 mode yaitu M-mode atau mode *motion* untuk pergerakan jantung, mode 2 dimensi untuk morfologi jantung, dan doppler untuk aliran darah dalam jantung.²⁴

Pemeriksaan menggunakan ekokardiografi merupakan pilihan pertama dalam pemeriksaan jantung non-invasif dengan risiko yang minimal. Pemeriksaan dapat dilakukan pada pasien dengan posisi berbaring, atau lateral dekubitus kiri. Transduser diletakkan pada posisi apikal, subkostal, parasternal kiri, parasternal kanan dan suprasternal agar dapat melihat anatomi jantung menyeluruh. Pemeriksaan ini dapat menilai morfologi jantung termasuk otot, massa, katup, pembuluh darah besar, dan ruang jantung, fungsi sistolik dan diastolik, dan pergerakan jantung. Sensitivitas dan spesifitas mendekati 90% namun pemeriksaan ini sangat tergantung juga oleh keahlian dari pemeriksa.²⁵

Hipertrofi ventrikel kiri (HVK) pada ekokardiografi dapat dinilai melalui *left ventricle mass index* (LVMI) atau Indeks Massa ventrikel Kiri (IMVK) dan *relative wall thickness* (RWT). Derajat LVMI diperoleh dari *left ventricle mass* (LV Mass) dibagi dengan luas permukaan tubuh dengan nilai normal laki-laki 49-115 g/m² dan perempuan 43-95 g/m². Penebalan otot jantung ventrikel kiri dapat dinilai dengan RWT yang nilai normal pada laki-laki 0,24 – 0,42 cm dan perempuan 0,22-0,42. Berdasarkan LVMI dan RWT maka ada 4 tipe dari remodeling jantung yaitu, normal, konsentrik remodeling, konsentrik hipertrofi, dan eksentrik hipertrofi.^{25,26}

Gagal jantung dapat dinilai dari fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri. Fungsi sistolik tergambar pada eaksi fraksi dengan nilai normal 52-72 % pada laki-laki dan 54-74% pada wanita. Gagal jantung menurut eaksi fraksi terbagi dua yaitu *preserved ejection fraction* (HFpEF), dan *with reduced ejection fraction* (HFrEF). Pada penilaian fungsi diastolik ventrikel kiri diklasifikasi menjadi; normal, ringan (relaksasi abnormal), moderat (pseudonormal), dan berat (*restrictive filling*). Pada ukuran jantung yang membesar fungsi diastolik dapat terlihat melalui ekokardiografi.^{25,26}

2.4. Efek FGF-23 Terhadap Jantung

Angka kejadian dan kematian penyakit kardiovaskular pada pasien dengan PGK sangat tinggi dibandingkan dengan populasi normal. Pada PGK terjadi remodeling massa ventrikel kiri dan peningkatan indeks massa ventrikel kiri yang dapat menimbulkan disfungsi diastolik ventrikel kiri, PJK, HVK, maupun aritmia. Hipertrofi ventrikel kiri merupakan diagnosis gangguan kardiovaskular terbanyak pada pasien PGK. Hipertrofi ventrikel kiri merupakan penyebab terpenting dari

kejadian dan kematian pada pasien PGK karena dapat berkembang menjadi gagal jantung, aritmia, dan kardiomiopati.^{17,27}

Fibroblast Growth Factor 23 dapat menyebabkan hipertrofi jantung patologi dengan cara merangsang perubahan ekspresi gen yang serupa dengan kejadian pada *chronic pressure overload*,^{28,29} dimana kondisi ini melibatkan *Phospholipase C- γ* (PLC γ), *calcineurin-Nuclear Factor of Activated T-cells* (NFAT) dan *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) yang merupakan regulator sentral dari hipertrofi patologis dimana terjadi peningkatan deposit matriks ekstraseluler, hipertrofi dan apoptosis dari sel miosit yang berakhir dengan hipertrofi jantung.^{30,31} Selain itu Efek FGF-23 juga mempengaruhi aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAA) pada jantung, dimana sistem RAA ini bersifat proinflamasi, prohipertrofi dan profibrotik pada sel jantung. FGF-23 akan mengaktivasi sistem RAA lokal pada sel miosit jantung melalui induksi angiotensinogen dan menekan angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2) pada jantung, sehingga meningkatkan kadar Angiotensin II (Ang II). Selanjutnya Ang II ini berikatan dengan reseptor *Angiotensin II type 1 receptor* (AT1R). Ikatan Ang II dengan AT1R menginduksi *transforming growth factor* β (TGF- β) di sel fibroblas jantung sehingga terjadi perubahan matriks jaringan serta peningkatan fibrosis yang berakhir dengan hipertrofi patologi. Ang II dan aldosteron juga dianggap stimulator ekspresi FGF-23 di otot jantung.³²

Abnormalitas jantung sudah terlihat pada PGK stadium 2 dan 3. Kelainan remodeling jantung pada PGK yang biasa didapatkan melalui ekokardiografi berupa kelainan penebalan dinding ventrikel kiri (disfungsi diastolik), gangguan

kontraktilitas miokard (disfungsi sistolik) atau keduanya, kalsifikasi dan fibrosis miokard serta kalsifikasi katup valvular. Gangguan fungsi diastolik lebih umum diperhatikan pada pasien hemodialisa dibandingkan gangguan sistolik.^{33,34,35}

Hubungan antara PGK dengan adanya temuan abnormalitas ekokardiografi telah diteliti. Penelitian yang dilakukan oleh Mavrkanas dkk³⁶, menilai 29.219 pasien PGK mengalami kelainan struktural dan fungsional baik itu ventrikel kanan dan ventrikel kiri. Korelasi negatif pada laju glomerulus terhadap ejeksi fraksi ventrikel kiri, fungsi sistolik ventrikel kanan dan LVM. Penelitian ini juga menyarankan pemeriksaan awal ekokardiografi sebagai deteksi dini kelainan jantung pada pasien PGK. Penelitian yang sama oleh Nardi, dkk³⁷, menerangkan bahwa temuan terbanyak kelainan ekokardiografi pada pasien PGK berupa peningkatan LVMI, peningkatan *relative wall thickness* (RWT), dan terutama gangguan fungsi diastolik.

Studi kohort dan sekaligus ekeperimental yang dilakukan oleh Faul, dkk²⁷ menunjukkan kadar FGF-23 berhubungan dengan hipertrofi ventrikel kiri jantung. Sampel kohort sebanyak 3.070 individu dengan gangguan ginjal memperlihatkan peningkatan LVMI seiring meningkatnya kadar FGF-23 serum. Peningkatan FGF-23 berpotensi 2,5 kali berisiko hipertrofi eksentrik dan konsentrik. Percobaan eksperimental pada tikus memperlihatkan bahwa tikus yang telah diinjeksi dengan FGF-23, defisiensi klotho, dan dilakukan nefrektomi menunjukkan kenaikan tekanan darah, sel miosit jantung yang membesar, dan pembesaran dinding jantung ventrikel kiri.

Penelitian yang dilakukan Canziani, dkk³⁸ mengamati pasien PGK yang belum hemodialisa sudah menunjukkan adanya peningkatan kadar FGF-23 diikuti dengan hasil ekokardiografi menunjukkan adanya HVK. Selain itu marker lain seperti serum hormon paratiroid dan serum fosfat berkorelasi positif dengan kadar FGF-23. Pada penelitian ini mengemukakan peningkatan serum FGF-23 diikuti dengan peningkatan LVMI hanya pada sampel wanita.

Penelitian kohort oleh Seeherunvong, dkk⁸ melibatkan pasien anak yang telah menjalani hemodialisis kemudian dilakukan pengukuran kadar FGF-23 dan pemeriksaan ekokardiografi. Konsentrasi kadar serum FGF-23 berkorelasi terhadap peningkatan LVMI. Dalam penelitian ini mengkhususkan adanya hubungan positif kadar FGF-23 dengan pembesaran *left ventricle end diastolic diameter* (LVEDD) yang berhubungan dengan fungsi diastolik dan HVK tipe eksentrik pada pasien anak.

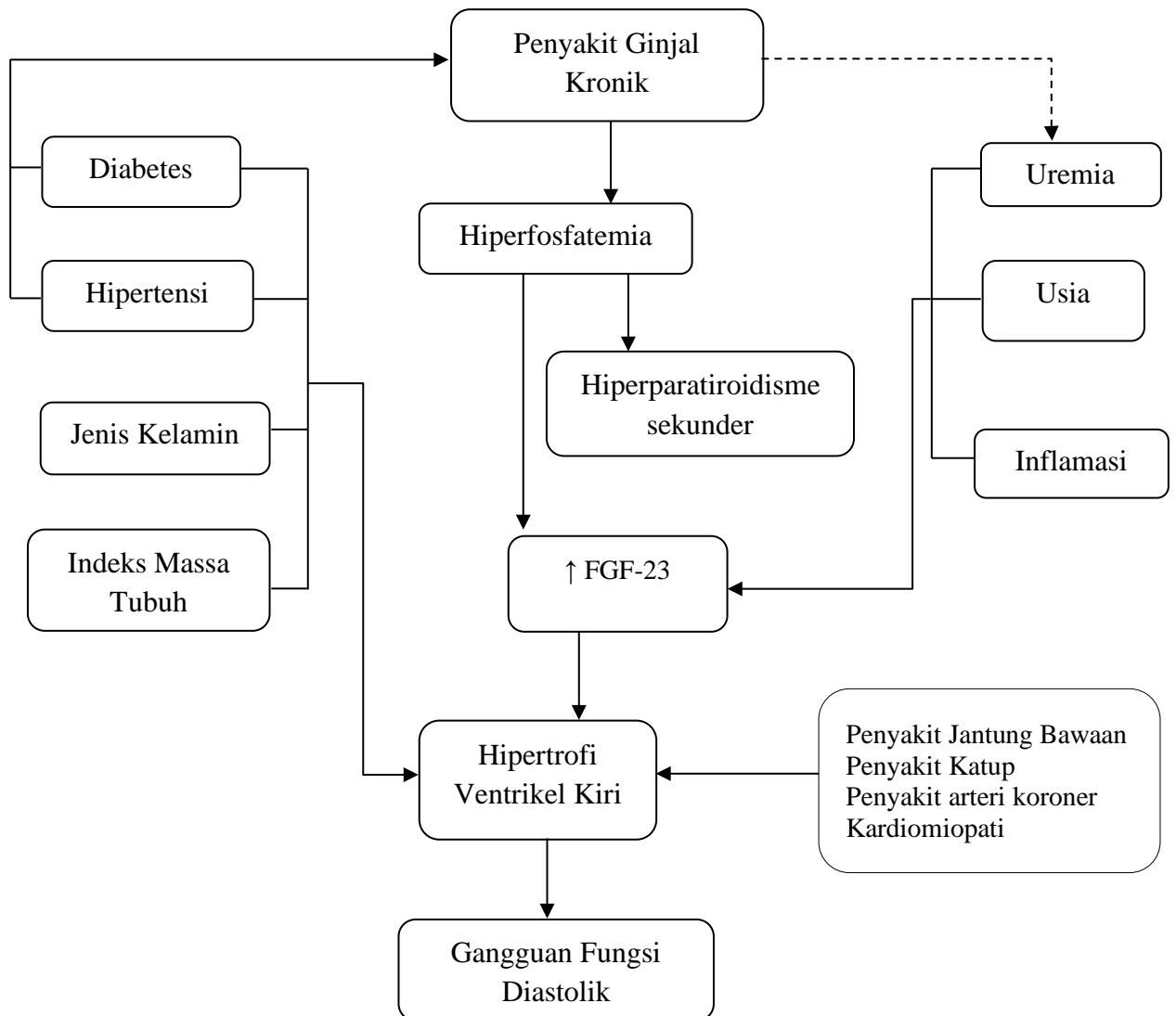
Seiring bertambahnya usia maka diikuti juga penurunan laju filtrasi glomerulus. Jovanovich, dkk³⁹ meneliti tentang kadar FGF-23 dan ekokardiografi pada pasien dengan usia >65 tahun dan mengalami penurunan fungsi ginjal. Hasilnya adanya peningkatan kadar FGF-23 pada partisipan usia tua dengan penurunan fungsi ginjal diikuti peningkatan angka LVMI baik dengan ekokardiografi dan elektrokardiogram.

BAB III

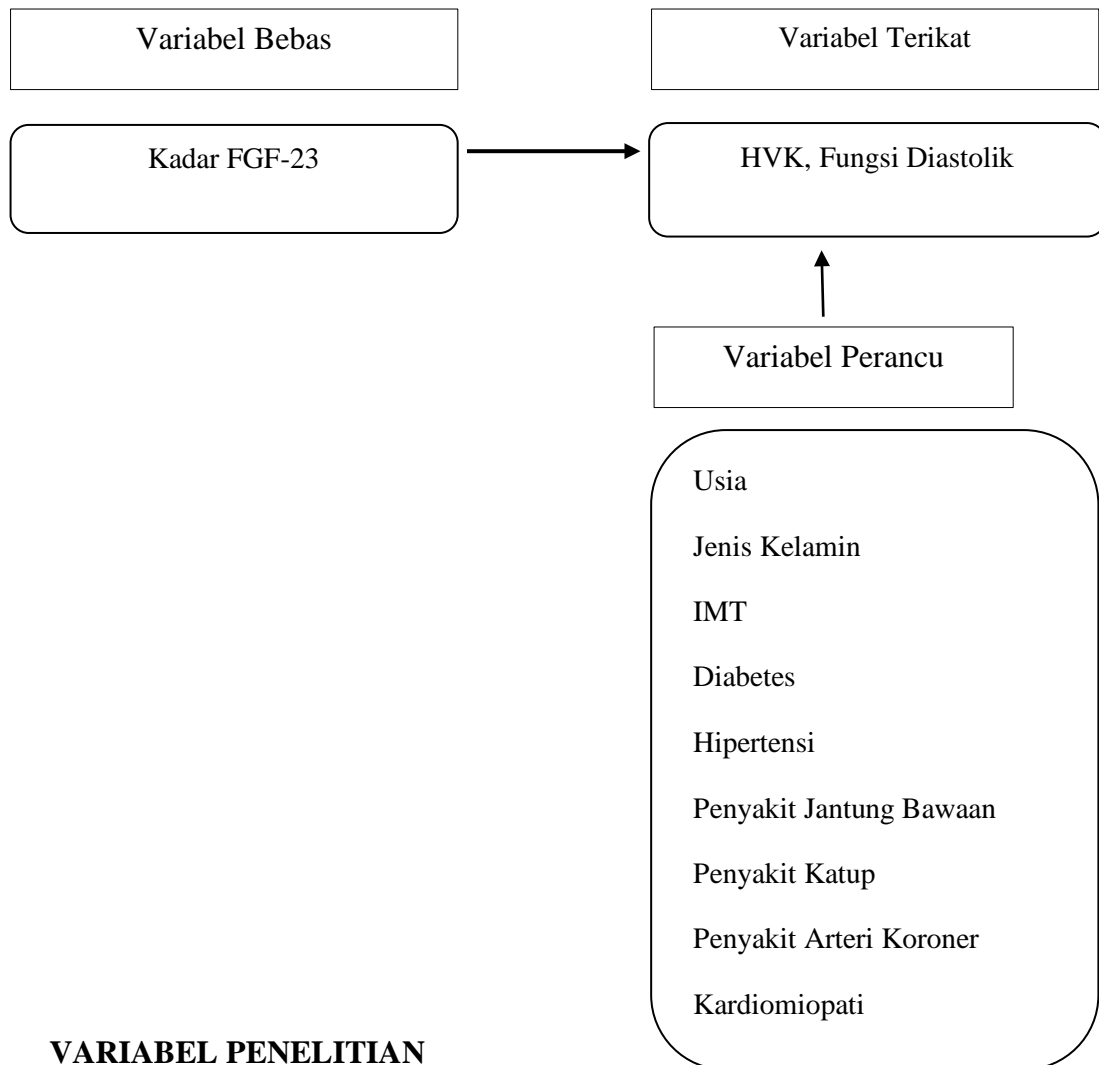
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN

HIPOTESIS

3.1. KERANGKA TEORI



3.2. KERANGKA KONSEP



VARIABEL PENELITIAN

- Variabel bebas : Kadar FGF-23
- Variabel tergantung : HVK, Ejeksi fraksi
- Variabel Perancu : Usia, Jenis Kelamin, IMT, Diabetes, Hipertensi, Penyakit Jantung Bawaan, Penyakit Katup, Penyakit Arteri Koroner, Kardiomiopati

3.3. HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah: terdapat hubungan kadar FGF-23 dengan kejadian HVK pada PGK.