

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan istilah yang mencakup semua level penurunan fungsi ginjal, mulai dari yang berisiko hingga gagal ginjal ringan, sedang, dan berat. Seiring dengan penurunan Laju Filtrasi Glomerulus / *Glomerulus Filtration Rate* (GFR), perkembangan PGK menyertai perubahan histologis yang khas pada ginjal. Perubahan struktural ini umumnya melibatkan seluruh bagian ginjal. Bagian glomeruli dapat menunjukkan berbagai derajat pembentukan adherensi ekstrakapilari, sklerosis, dan penghapusan kapiler. Tubulus mengalami atrofi, interstitium membesar akibat infiltrasi sel mononuklear dan matriks ekstraseluler, serta pembuluh darah ginjal menunjukkan sklerosis dan penurunan jumlah kapiler di interstitium kortikal. Pengaruh pada nefron bersifat heterogen dan asinkron. Pada tubulus yang mengalami atrofi, glomeruli mengalami sklerosis, dan di tengah interstitium yang membesar, terdapat nefron yang mengalami hipertrofi dan mungkin berfungsi lebih aktif. Penurunan progresif dalam fungsi ginjal pada PGK mencerminkan akumulasi kehilangan fungsional akibat cedera dan penurunan fungsi nefron yang semakin besar. (Agarwal & Nath, 2020)

Penyakit ginjal kronis ditandai dengan penurunan Laju Filtrasi Glomerulus / *Glomerulus Filtration Rate* (GFR) menjadi kurang dari 60 mL/menit/1,73 m² selama setidaknya 3 bulan tanpa memandang penyebabnya. Ketika terjadi kerusakan nefron dan penurunan massa ginjal fungsional mencapai titik tertentu,



nefron yang tersisa mengalami proses sklerosis yang irreversibel, menyebabkan penurunan GFR secara progresif. (Cheung et al., 2021)

Penyakit ginjal kronis merupakan salah satu penyebab utama kematian dan kesakitan di abad ke-21. Hal ini sebagian disebabkan oleh peningkatan faktor risiko, seperti obesitas dan diabetes mellitus. Penderita PGK terus meningkat, mencapai sekitar 843,6 juta orang di seluruh dunia pada tahun 2017. (*A Single Number for Advocacy and Communication-Worldwide More than 850 Million Individuals Have Kidney Diseases - PubMed*, n.d.). Meskipun terjadi penurunan angka kematian pada pasien Gagal Ginjal Tahap Akhir / *End Stage Renal Disease* (ESRD), namun Studi oleh *Global Burden of Disease* (GBD) menunjukkan bahwa PGK telah menjadi penyebab utama kematian global. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengidentifikasi, memantau, dan mengobati PGK (Sapra & Bhandari, 2023).

Langkah-langkah pencegahan dan pengobatan yang sistematis untuk mengatasi PGK perlu diterapkan secara luas di seluruh dunia (Kovesdy, 2022). Orang dewasa berusia 18 tahun ke atas yang mengidap diabetes pada tahun 2014 sebanyak 8,5%. Pada tahun 2019, diabetes menjadi penyebab langsung dari 1,5 juta kematian dan 48% dari seluruh kematian akibat diabetes terjadi sebelum usia 70 tahun. Sebanyak 460.000 kematian penyakit ginjal disebabkan oleh diabetes, dan kadar glukosa darah tinggi menyebabkan sekitar 20% kematian penyakit kardiovaskular (Sapra & Bhandari, 2023).

Penyakit ginjal kronis dapat menimbulkan dampak seperti gangguan mineralisasi tulang, deformitas dan patah tulang, kegagalan pertumbuhan, kelemahan otot, serta kalsifikasi pembuluh darah dan jaringan lunak. Kondisi ini dikenal sebagai gangguan mineral dan tulang pada PGK / PGK-



Mineral And Bone Disorder (PGK-MBD). Peningkatan kadar hormon fosfatik endokrin, yaitu *Fibroblast Growth Factor* (FGF) 23, menjadi perubahan pertama yang dapat terdeteksi pada metabolisme mineral.(Leifheit-Nestler & Haffner, 2021) *Fibroblast Growth Factor-23* (FGF 23) merupakan hormon endokrin yang berperan dalam mengatur metabolisme fosfor. Kadar FGF 23 dalam peredaran darah cenderung meningkat seiring penurunan fungsi ginjal dan penurunan maksimal pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Peningkatan kadar FGF 23 pada penyakit ginjal kronis adalah respons fisiologis untuk menjaga keseimbangan fosfat dan kadar fosfat serum normal, hal tersebut terjadi karena kapasitas ginjal untuk mengeluarkan fosfat berkurang. Upaya mencegah peningkatan kadar fosfat serum dapat memberikan manfaat pada pasien dengan penyakit ginjal kronis, demi mengurangi risiko yang lebih tinggi terhadap masalah ginjal dan kardiovaskular.(Isakova et al., 2011)

Penyakit ginjal kronis seringkali dikaitkan dengan tingginya kadar albuminuria, yang berhubungan dengan peningkatan risiko kehilangan fungsi ginjal secara bertahap. Albuminuria tidak hanya dianggap sebagai indikator kerusakan ginjal. Albuminuria menyebabkan kerusakan pada struktur tubulointerstitial melalui aktivasi mediator Inflamasi. Meskipun awalnya dilihat hanya sebagai tanda kerusakan glomerulus, albuminuria yang meningkat juga dapat langsung merusak jaringan ginjal. Studi terbaru menunjukkan bahwa kebocoran albuminuria tidak hanya menjadi hasil dari kerusakan glomerulus, tetapi juga memainkan peran penting dalam mempercepat kerusakan ginjal. (Lambers Heerspink & Gansevoort, 2015; Pasternak et al., 2022)

Albuminuria dianggap sebagai indikator kerusakan ginjal, terutama pada tahap awal PGK. Albuminuria menjadi penanda yang sensitif terhadap



progresifitas PGK. Kondisi albuminuria ditandai dengan *Urine albumin creatinin ratio* (UACR) lebih dari 30 mg/g. *Urine Albumin Creatinin Ratio* merupakan suatu pemeriksaan yang digunakan untuk membandingkan jumlah albumin terhadap jumlah kreatinin di dalam urin. *Urine albumin creatinin ratio* bersama *Estimated Glomerular Filtration Rate* (eGFR) digunakan secara rutin untuk menilai tingkat keparahan PGK. Baik eGFR maupun albuminuria membantu dalam merancang strategi stratifikasi risiko untuk menyesuaikan manajemen PGK tatalaksana pasien dengan risiko progresi PGK yang lebih tinggi.(Pasternak et al., 2022).

Fibroblast Growth Factor 23, UACR, dan PGK saling terkait dalam konteks patofisiologi dan progresi penyakit ginjal. Pada kondisi PGK, peningkatan FGF23 terjadi sebagai respons terhadap gangguan metabolisme fosfat dan vitamin D, yang juga berkontribusi pada peningkatan albuminuria. *Fibroblast Growth Factor 23* meningkat sebagai upaya untuk mengurangi kadar fosfat darah dengan mempengaruhi reabsorpsi fosfat ginjal, sementara albuminuria, sebagai marker kerusakan ginjal, dapat memperberat kerusakan ginjal yang mendasari. Hubungan antara keduanya dianggap perlu dikaji lebih lanjut untuk memperoleh pemahaman yang lebih baik sehingga diharapkan dapat membantu dalam manajemen penyakit ginjal kronis dan penanganan komplikasinya.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

“Bagaimanakah hubungan FGF 23 dan UACR pada pasien PGK?”



C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan FGF 23 dan UACR pada penderita PGK

2. Tujuan Khusus

- a. Menganalisis kadar FGF 23 serum pada penderita PGK
- b. Menganalisis UACR pada penderita PGK
- c. Menganalisis hubungan antara kadar FGF 23 dan UACR pada pasien PGK.

D. Hipotesis

Kadar FGF 23 serum berbanding lurus dengan UACR pada penderita PGK.

E. Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi aplikasi klinis

- a. Penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi dalam menilai hubungan FGF 23 serum dan UACR pada penderita PGK
- b. Dapat menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam manajemen penyakit ginjal kronis dan penanganan komplikasinya.
- c. Dapat digunakan sebagai bahan rujukan untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

2. Manfaat bagi pengembangan penelitian

Bagi peneliti sendiri khususnya, proses serta hasil penelitian ini telah memberikan masukan dan pembelajaran berharga terutama untuk perkembangan keilmuan peneliti.



BAB II

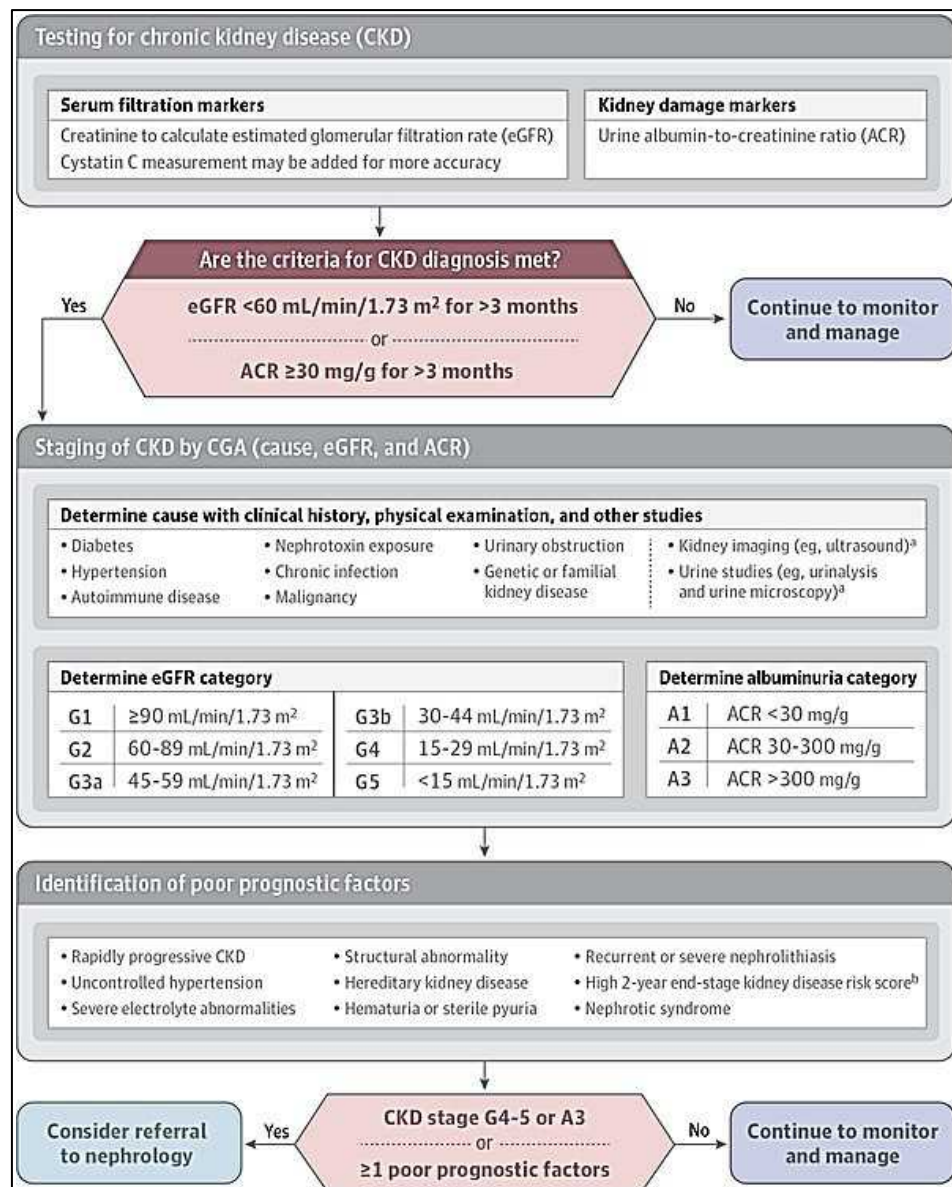
TINJAUAN PUSTAKA

A. Penyakit Ginjal Kronis

1. Definisi

Penyakit ginjal kronis didefinisikan sebagai kelainan pada struktur atau fungsi ginjal yang bersifat persisten selama lebih dari 3 bulan. Kondisi ini dapat mencakup penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) kurang dari 60 mL/menit/1,73 m², keberadaan albuminuria dengan kadar albumin dalam urine ≥ 30 mg per 24 jam atau rasio albumin terhadap kreatinin (ACR) ≥ 30 mg/g, kelainan dalam sedimen urine, histologi, atau hasil gambaran yang menunjukkan adanya kerusakan ginjal, gangguan tubulus ginjal, atau bahkan riwayat transplantasi ginjal. Pada kondisi di mana durasi penyakit ginjal tidak jelas, perlu dilakukan penilaian ulang untuk membedakan antara penyakit ginjal kronis dengan cedera ginjal akut (perubahan fungsi ginjal dalam waktu 2–7 hari) dan penyakit ginjal akut (kerusakan ginjal atau penurunan fungsi ginjal yang hadir selama ≤ 3 bulan). Evaluasi etiologi penyakit ginjal kronis sebaiknya dipandu oleh riwayat klinis pasien, pemeriksaan fisik, dan temuan urin (Gambar 1). ("Chapter 1," 2013; *KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of PGK* - PubMed, n.d.; Chen et al., 2019; Vaidya & Aeddula, 2024).





Gambar 1. Pertimbangan dalam Diagnosis, Pengelompokan Tahap Penyakit Ginjal Kronis. (Chen et al., 2019)

Diagnosis PGK ditegakkan, langkah berikutnya adalah menentukan tahap penyakit, yang didasarkan pada GFR, albuminuria, dan penyebab PGK (Gambar 2). Tahap GFR dikelompokkan menjadi G1 (GFR ≥90 mL/menit/1,73 m²), G2 (GFR 60–89 mL/menit/1,73 m²), G3a (45–59 mL/menit/1,73 m²), G3b (30–44 mL/menit/1,73 m²), G4 (15–29 mL/menit/1,73 m²), dan G5 (<15 mL/menit/1,73 m²).



				Persistent albuminuria categories, description, and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
GFR categories, description, and range (mL/min/1.73 m ²)	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Gambar 2. Definisi dan Prognosis Penyakit Ginjal Kronis berdasarkan Kategori GFR dan Albuminuria, KDIGO 2024. (Chen et al., 2019)

Pengukuran albuminuria sebaiknya dilakukan melalui UACR. Tingkatan albuminuria dibagi menjadi A1 (ACR urin <30 mg/g), A2 (30–300 mg/g), dan A3 (>300 mg/g). Lebih disarankan untuk menggunakan UACR dalam mengelompokkan PGK dibandingkan dengan rasio protein terhadap kreatinin, mengingat uji untuk UACR lebih terstandarisasi dan memiliki tingkat ketelitian yang lebih baik pada albuminuria. Pengukuran yang paling akurat dapat diperoleh dari sampel urin pagi pertama atau koleksi selama 24 jam, sebab mempertimbangkan variasi biologis yang tinggi dalam ekskresi albumin urin sepanjang hari. Walaupun demikian, sampel acak juga dapat diterima dalam skrining awal. *Urine albumin creatinine ratio* dibandingkan dengan rasio protein terhadap kreatinin urin, dianggap sebagai penanda yang lebih sensitif dan spesifik dari patologi glomerulus karena beberapa protein urin seperti uromodulin hadir (dan bahkan dapat bersifat protektif) dalam fisiologi normal.

Jika dikhawatirkan adanya proteinuria tubular atau overflow, maka reforesis protein urin atau pengujian untuk protein tertentu seperti oglobulin berat dan ringan, α1- mikroglobulin, dan β2-mikroglobulin dapat dilakukan. Selain itu pemeriksaan ultrasonografi ginjal untuk menilai morfologi



dan mengesampingkan obstruksi saluran kemih perlu dipertimbangkan pada semua pasien yang menerima diagnosis PGK. (Chen et al., 2019)

2. Epidemiologi

Angka kejadian dan prevalensi PGK sulit ditentukan secara pasti karena PGK bersifat asimtomatik pada tahap awal hingga sedang. Prevalensi PGK berkisar antara 10% hingga 14% pada populasi umum. Begitu pula, albuminuria (mikroalbuminuria atau A2) dan GFR kurang dari 60 ml/menit/1,73 m² memiliki prevalensi masing-masing sekitar 7% dan 3% hingga 5%. (Coresh et al., 2003; Vaidya & Aeddula, 2024)

Penyakit Ginjal Kronik secara global menyumbang sebanyak 2.968.600 (1%) tahun hidup yang disesuaikan dengan ketidakmampuan dan 2.546.700 (1% hingga 3%) tahun hidup yang hilang pada tahun 2012. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) menetapkan bahwa untuk menetapkan kronisitas dan PGK, pasien harus diuji dalam tiga kali tes selama 3 bulan, dengan 2 dari 3 hasil yang secara konsisten positif. (National Kidney Foundation, 2002; Vaidya & Aeddula, 2024; Webster et al., 2017)

Studi tentang PGK berbasis komunitas oleh Kshirsagar et al., menunjukkan hanya 1% dan 20% dari pasien dengan PGK pada tahap G3 dan G4 membutuhkan terapi penggantian ginjal / *Renal Replacement Therapy* (RRT). Namun 24% dan 45% masing-masing meninggal karena penyakit kardiovaskular / *Cardiovascular Disease* (CVD), menunjukkan bahwa peristiwa kardiovaskular lebih dominan daripada progresi ke ESRD pada PGK



berbasis komunitas. Sebaliknya, pasien dengan PGK dirujuk umumnya muncul pada usia dini karena faktor keturunan (penyakit ginjal polikistik autosomal dominan / *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease* (ADPKD) atau nefropati yang diperoleh (glomerulonefritis, nefropati diabetes, atau penyakit tubulointerstitial) yang menyebabkan kerusakan ginjal progresif dan kehilangan fungsi (Kshirsagar et al., 2008; Vaidya & Aeddula, 2024).

Tingkat progresi dalam PGK dirujuk bervariasi tergantung pada proses penyakit yang mendasarinya dan antara pasien individu. Nefropati diabetes terbukti memiliki laju penurunan GFR yang cepat, rata-rata sekitar 10 ml/menit/tahun. Pada nefropati non-diabetes, laju progresi biasanya lebih cepat pada pasien dengan glomerulonefritis proteinurik kronis dibandingkan dengan mereka yang memiliki kadar proteinuria rendah. Pasien dengan ADPKD dan gangguan ginjal, pada tahap PGK G3b dan seterusnya, mungkin memiliki laju progresi yang lebih cepat dibandingkan dengan nefropati lainnya. Pada pasien dengan nefrosklerosis hipertensi, pengendalian tekanan darah yang baik dan proteinuria minimal berkaitan dengan progresi yang sangat lambat (Vaidya & Aeddula, 2024).

Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan menunjukkan bahwa prevalensi PGK di Indonesia sebesar 0,38 % atau 3,8 orang per 1000 penduduk, dan sekitar 60% penderita gagal ginjal tersebut harus menjalani dialisis. Angka ini lebih rendah dibandingkan prevalensi PGK di negara-negara lain, juga hasil penelitian Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) tahun 2006, yang mendapatkan prevalensi PGK sebesar 12,5%.



Prevalensi penyakit ginjal tertinggi terdapat di provinsi Kalimantan Utara sebesar 0,64% dan terendah di Sulawesi Barat 0,18%. Belum ada data insidensi dan prevalensi PGK pada anak secara keseluruhan di Indonesia, tetapi didapatkan 220 anak PGK tahap akhir (PGTA) pada anak yang menjalani dialisis sebagai terapi pengganti ginjal dan 13 anak menjalani transplantasi ginjal dari 16 RS Pendidikan di Indonesia tahun 2017.

Data dari *Indonesian Renal Registry* (IRR) tahun 2020, prevalensi penyakit dasar dari PGK yang menjalani dialisis terbanyak adalah penyakit ginjal hipertensi diikuti oleh nefropati diabetik dan diikuti oleh glomerulopati. Penyebab yang mendasari PGK pada anak berkaitan erat dengan usia pasien saat PGK pertama terdeteksi. PGK pada anak yang berusia kurang dari 5 tahun umumnya disebabkan oleh abnormalitas kongenital seperti hipoplasia atau displasia ginjal, dan/atau uropati obstruktif. Penyebab lain adalah sindrom nefrotik kongenital, sindrom Prune Belly, glomerulosklerosis fokal segmental, penyakit ginjal polistikistik, trombosis vena renalis, dan sindrom hemolitik uremik. Setelah usia 5 tahun, penyakit ginjal didapat (berbagai bentuk glomerulonefritis termasuk lupus nefritis) lebih mendominasi (Kemenkes RI, 2023).

Angka kematian akibat ginjal kronis di Indonesia telah mencapai lebih dari 42 ribu jiwa, dengan kasus tertinggi tercatat di provinsi-provinsi seperti Kalimantan Utara, Maluku, Sulawesi Utara, Gorontalo, Sulawesi Tenggara, NTB, Aceh, Jawa Barat, Maluku, DKI Jakarta, Bali, dan Yogyakarta. Prevalensi penyakit ginjal kronis pada individu berusia lebih dari 15 tahun, berdasarkan diagnosis dokter pada tahun 2018, mencapai 739.208 jiwa, mengalami peningkatan dari 2 permil pada 2013 menjadi 3,8 permil.



Prevalensi tertinggi terjadi pada kelompok usia 65-74 tahun dengan angka sebesar 8,23 permil, diikuti oleh kelompok usia 75 tahun ke atas sebanyak 7,48 permil, usia 55-64 tahun sebesar 7,21 permil, dan usia 45-54 tahun sebesar 5,64 permil. Selain itu, prevalensi lebih tinggi pada laki-laki, terutama di wilayah perkotaan (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

3. Etiologi

Penyakit Ginjal Kronik adalah suatu kondisi kompleks yang melibatkan kerusakan dan penurunan fungsi ginjal yang berlangsung secara kronis. Beberapa faktor etiologis berperan dalam perkembangan dan progresi PGK, yang dapat bervariasi secara global. (Vaidya & Aeddula, 2024; Webster et al., 2017).

Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan salah satu penyebab utama PGK, yang menyumbang sekitar 30-50% dari kasus PGK. Diabetes Mellitus tipe 1, meskipun lebih jarang, juga menjadi faktor penyebab PGK sekitar 3,9%. Hipertensi atau tekanan darah tinggi juga menjadi kontributor signifikan, menyebabkan sekitar 27,2% dari kasus PGK. Selain itu, penyakit glomerulonefritis primer, yang melibatkan peradangan pada glomerulus ginjal, menyumbang sekitar 8,2% dari kasus PGK. Chronic Tubulointerstitial Nephritis, suatu kondisi yang melibatkan peradangan pada tubulus dan interstitium ginjal, juga menjadi penyebab PGK sekitar 3,6%. Aspek genetik juga dapat memainkan peran, dengan penyakit turunan atau kistik seperti *Polycystic Kidney Disease* (PKD) menyumbang sekitar 3,1% dari kasus PGK. Selain itu, penyakit vaskulitis atau peradangan pembuluh darah ginjal dan glomerulonefritis sekunder dapat menyebabkan PGK pada sekitar 2,1%

s. Faktor-faktor lain termasuk *plasma cell dyscrasias* atau neoplasma



(2,1%) dan *Sickle Cell Nephropathy* (SCN) yang menyumbang kurang dari 1% dari pasien ESRD di Amerika Serikat. (Vaidya & Aeddula, 2024; Webster et al., 2017).

Penyakit ginjal kronik dapat berasal dari berbagai proses penyakit, termasuk prerenal (berkurangnya tekanan perfusi ginjal), intrinsik renal (patologi pembuluh darah, glomeruli, atau tubulus-interstitium), atau postrenal (obstruksi saluran kemih). (Vaidya & Aeddula, 2024; Webster et al., 2017).

Kasus prerenal *disease*, PGK dapat berkembang pada pasien dengan gagal jantung kronis atau sirosis, yang mengakibatkan penurunan perfusi ginjal yang berkelanjutan dan menyebabkan kerusakan ginjal intrinsik, seperti *Acute Tubular Necrosis* (ATN). Pada kasus intrinsik renal, nefrosklerosis menjadi penyebab kronis yang umum, merusak pembuluh darah, glomeruli, dan tubulointerstitium. Penyakit vaskular ginjal lainnya, seperti stenosis arteri ginjal atau fibro-muscular dysplasia, dapat menyebabkan iskemik nefropati dengan glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointerstitium. Penyakit glomerular intrinsik, baik yang bersifat nefritik atau nefrotik, melibatkan kerusakan pada glomerulus ginjal. Contohnya, glomerulonefritis post-streptokokus, lupus nephritis, atau sindrom *Goodpasture* termasuk dalam penyakit ini. Aspek tubular dan interstitial intrinsik dapat melibatkan kondisi seperti *polycystic kidney disease*, nefrokalsinosis, dan penyakit-tubulus interstitial seperti sarkoidosis. Pada akhirnya, kondisi postrenal atau obstruktif *nephropathy* dapat terjadi akibat obstruksi kronis, seperti pada penyakit prostat, nefrolitiasis, atau tumor abdomen atau panggul (Aeddula & Baradhi, 2024; Vaidya & Aeddula, 2024).

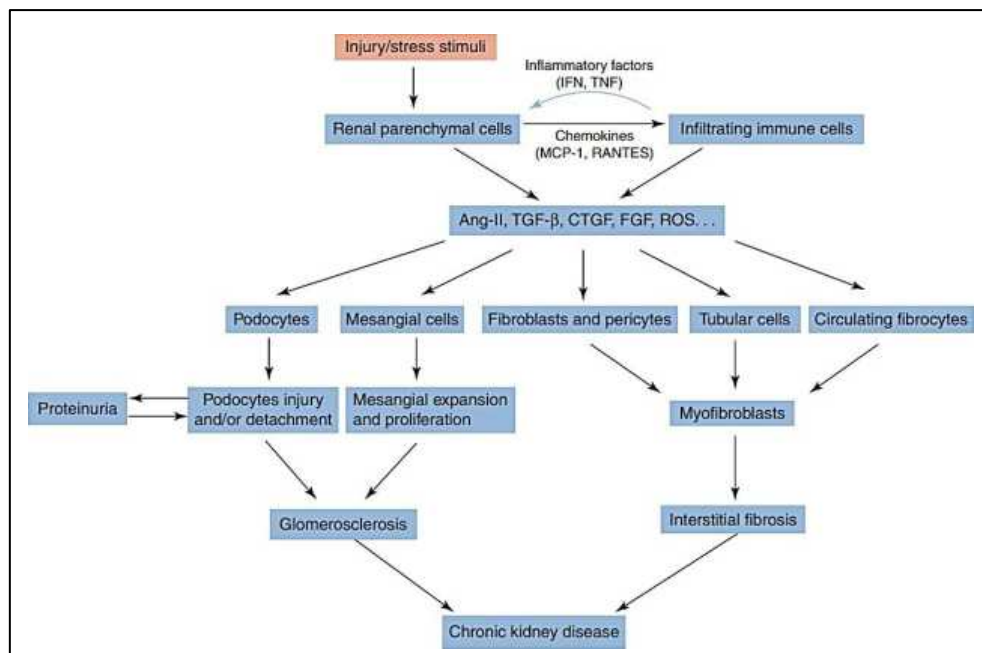


4. Patofisiologi

Etiologi PGK sangat beragam, tetapi mekanisme utama PGK diyakini sangat bergantung pada disfungsi mikrovaskular. Pada kenyataannya, hipertensi, dislipidemia, dan merokok berpengaruh pada endotelium di glomerulus dan interstitium, akhirnya menyebabkan infiltrasi makrofag dan sel inflamasi lainnya. Makrofag mengaktifkan sel mesangial di glomerulus, memfasilitasi ekspansi mesangial dan produksi matriks ekstraseluler, yang mengakibatkan substitusi kapiler dengan matriks, sehingga mengurangi permukaan tempat terjadinya filtrasi darah dan mengakibatkan penurunan filtrasi bersih serta akumulasi toksin uremik. (Humphreys, 2018; Webster et al., 2017; Wilson et al., 2021).

Glomerulosklerosis terbentuk akibat proses di atas, disertai dengan disfungsi podosit. Akibatnya proteinuria berkembang dan epitel tubular menjadi terpapar oleh protein seperti albumin, komponen sistem komplemen, dan sitokin yang lebih memperparah respons inflamasi. Akumulasi matriks ekstraseluler yang tidak terkendali mengurangi kepadatan kapiler, sehingga menghambat pasokan oksigen dan nutrisi ke sel tubular. Pada akhirnya jaringan ginjal berakhir dengan atrofi tubular dan fibrosis yang merata. (Humphreys, 2018; Webster et al., 2017; Wilson et al., 2021).





Gambar 3. Gambaran skematis untuk peristiwa seluler yang terlibat dalam progresi penyakit ginjal kronis. (Ren & Dai, 2020; Yang & He, 2020)

Manifestasi patologis dari PGK adalah hilangnya sel ginjal dan penumpukan matriks ekstraseluler / *Extracellular Matrix* (ECM). Terlepas dari insiden awalnya, penyakit ginjal progresif ditandai oleh perubahan morfologis yang melibatkan peradangan ginjal, glomerulosklerosis, atrofi tubular, fibrosis tubulointerstisial, dan penurunan kepadatan kapiler (Gambar 3). Patogenesis fibrosis ginjal, termasuk glomerulosklerosis dan fibrosis interstisial, adalah proses progresif yang pada akhirnya mengarah ke gagal ginjal stadium akhir, kondisi yang berat dan memerlukan terapi penggantian ginjal (misalnya, dialisis atau transplantasi). (Ren & Dai, 2020; Yang & He, 2020)



a. Glomerulosklerosis

Glomerulus normal merupakan kelompok kecil pembuluh darah yang disebut kapiler yang terletak di dalam kapsul Bowman pada ginjal. Kelompok ini didukung secara struktural oleh sel mesangial, yang membangun organisasi struktural dan integritas kapiler glomerulus. Sel endotel yang melapisi kapiler memiliki banyak pori-pori, juga disebut sel endotel berfenestrasi. Membran dasar glomerulus / *Glomerular Basalis Membran* (GBM) memisahkan sel endotel berfenestrasi dari podosit dan menjadi lapisan lamina basal glomerulus. tonjolan podosit, GBM, dan sel endotel membentuk *barrier* filtrasi glomerulus. Disfungsi *penghalang* filtrasi glomerulus dan ekspansi atau proliferasi sel mesangial diyakini berkontribusi pada perkembangan glomerulosklerosis. (Ren & Dai, 2020)

Glomerulosklerosis ditandai oleh peningkatan akumulasi matriks mesangial dan obliterasi kapiler glomerulus. Mekanisme patogenik dasar glomerulosklerosis kompleks dan dapat dibagi menjadi beberapa fase. Pertama, di bawah pengaruh faktor risiko seperti hipertensi, dislipidemia, dan/atau deposisi kompleks imun, sel-sel di glomerulus mengalami cedera dan aktivasi, diikuti oleh pelepasan sitokin dan kemokin. Kondisi ini menarik sel inflamasi untuk bermigrasi dan mengakumulasi di lokasi cedera. Kedua, sel-sel yang meresap bersama sel-sel intrinsik memproduksi sitokin dan faktor pertumbuhan seperti angiotensin, *Transforming Growth Factor B1* (TGF- β 1), *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), *Fibroblast Growth Factor* (FGF), *Tumor Necrosis Factor* (TNF), dan *Interferon Gamma* (IFN- γ), yang

sebabkan kolaps dan obliterasi kapiler, hilangnya podosit, dan aktivasi sel I parietal. Proses terakhir adalah fibrogenesis, dengan produksi



komponen ECM baru untuk menggantikan jaringan yang rusak, memberikan landasan untuk penutupan luka, *remodeling*, dan perbaikan. Dengan demikian, glomerulosklerosis mencerminkan cedera podosit, proliferasi dan produksi matriks oleh sel mesangial, serta kerusakan dan disfungsi sel endotel. .(Ren & Dai, 2020)

Cedera podosit adalah manifestasi kunci glomerulopati proteinurik, meliputi *Focal Segmental Glomerulosclerosis* (FSGS), *Minimal Change Disease* (MCD), *Membranous-Proliferative Glomerulonephritis* (MPGN), *Amyloid Nephropathy* (AN), dan *Diabetic Nephropathy* (DN). Sebagai respon terhadap insiden, podosit mengalami perubahan adaptif, bergantung pada keparahan dan durasi insiden. (Ren & Dai, 2020)

b. Cedera Podosit

Podosit adalah salah satu jenis sel paling penting dalam *barrier* filtrasi glomerulus. Podosit beserta *slit diaphragm* adalah struktur utama dari *barrier* filtrasi glomerulus. Podosit menjaga kestabilan penghalang filtrasi glomerulus melalui produksi molekul GBM, menjaga struktur *slit diaphragm*, dan menjaga viabilitas sel endotel. (Ren & Dai, 2020)

Podosit yang terluka oleh berbagai faktor risiko mengalami pelepasan atau apoptosis, hal ini bersifat *irreversible* dan menyebabkan ketidakefisienan permanen podosit. Karena podosit adalah sel yang sudah berdiferensiasi secara terminal dan tidak dapat berkembang lagi, area GBM yang awalnya ditutupi oleh podosit menjadi terbuka. Pada area GBM yang terbuka ini, sel epitel parietal dapat melekat. Skenario ini menyebabkan terbentuknya adhesi

sinikiae antara GBM dan sel-sel parietal, yang dianggap sebagai arpa tanda awal glomerulosklerosis segmenal. Interaksi yang tidak



sesuai berkembang antara GBM dan sel epitel parietal. Perluasan sinikiae menyebabkan kebocoran protein ke dalam ruang Bowman, kolaps dan hilangnya sel endotel, yang mengindikasikan pembentukan kresen dan sklerosis. (Ren & Dai, 2020)

d. Ekspansi / Proliferasi sel Mesangial

Peran sel mesangial dalam glomerulopati dapat dianalisis melalui akibat berbahaya dari penumpukan kompleks imun mesangial yang menyebabkan aktivasi komplement dan produksi mediator inflamasi. Kompleks ini, terutama melibatkan IgA, terakumulasi di mesangium dengan aktivasi komplemen yang bersamaan. Sebagai tanggapan terhadap kompleks imun yang tidak normal ini, sel mesangial teraktivasi dan menghasilkan mediator inflamasi seperti kemokin, sitokin, dan faktor pertumbuhan seperti FGF, PDGF, dan TGF- β . Hal ini mengakibatkan proliferasi sel mesangial dan ekspansi matriks, menciptakan siklus yang merugikan antara mediator inflamasi dan endotel, memungkinkan masuknya lebih banyak makromolekul ke dalam mesangium, dan mempercepat produksi mediator inflamasi. Pada akhirnya menyebabkan adhesi, aktivasi, dan penyebaran leukosit secara lokal, berkontribusi pada perubahan permeabilitas glomerulus dan, akhirnya, menyebabkan proteinuria. (Ren & Dai, 2020)

Sel mesangial tidak hanya diaktifkan oleh kompleks imun, tetapi juga oleh produk akhir glikasi lanjut / *Advanced Glycated* (AGEs) melalui ikatan dengan reseptor di permukaan sel mesangial pada kondisi diabetes. Selain itu, sel-sel mesangial merespon hipertensi glomerulus pada tahap awal diabetes, bahkan meskipun tanpa adanya hipertensi sistemik. Manifestasi patologis nefropati diabetes ditandai oleh pembentukan glomerulosklerosis nodular, yang



pertama kali dijelaskan oleh Kimmelstiel dan Wilson. Pada akhirnya, aktivasi sel mesangial oleh hiperglikemia dengan segala konsekuensinya juga menghasilkan kemokin yang terlibat dalam infiltrasi leukosit, memicu respons pro-apoptotik dan profibrotik yang merusak. Dengan demikian, sel mesangial memiliki peran penting dalam perjalanan inisiasi dan progresi glomerulopati diabetes. Perubahan fungsi biologis sel mesangial juga dapat diamati dalam berbagai penyakit glomerulus, termasuk amiloidosis dan penyakit deposisi rantai ringan. (Ren & Dai, 2020)

e. Fibrosis Interstisial Ginjal

Proses fibrosis interstisial ginjal merupakan kegagalan penyembuhan luka yang terjadi setelah kerusakan awal, ditandai oleh penumpukan berlebihan matriks ekstraseluler (ECM) di kompartemen interstisial. Hampir semua jenis sel (baik yang merupakan sel *resident* atau *non-resident* ginjal) bertanggung jawab dalam beberapa cara terhadap patogenesis fibrosis interstisial ginjal. Peristiwa seluler dan molekuler utama melibatkan infiltrasi sel inflamasi, aktivasi fibroblas dan pengembangan miofibroblas dari berbagai jenis sel, pembentukan dan penumpukan molekul ECM, serta atrofi tubular dengan penurunan kepadatan mikrovaskular. (Ren & Dai, 2020)

Proses fibrosis interstisial ginjal dapat dibagi secara artifisial menjadi empat fase, yaitu:

- 1) Setelah cedera berkelanjutan (misalnya, proteinuria, konsentrasi glukosa tinggi, atau hipoksemia), sel-sel yang berada di ginjal rusak dan melepaskan faktor-faktor kemoatraktan memberikan sinyal yang menarik sel inflamasi untuk berinfiltrasi ke lokasi cedera.



- 2) Sel inflamasi memproduksi berbagai senyawa termasuk ROS dan beberapa faktor protein seperti MCP-1, TNF- α , IL-1, TGF- β 1, CTGF, dan angiotensin II (Ang II), yang memperburuk cedera sel ginjal. Serangkaian peristiwa ini merangsang fibroblas dan jenis sel lainnya, termasuk sel epitel tubular, perisit, dan sel endotel, untuk mengalami aktivasi atau transisi fenotipik dan menghasilkan sejumlah besar komponen ECM.
- 3) Miofibroblas yang diaktifkan dari berbagai sumber menghasilkan ECM, serta mempromosikan penumpukan berlebihan ECM di interstisial ginjal yang menyebabkan apoptosis dan atrofi tubular ginjal.
- 4) Produksi berlebih matriks ekstraseluler dan cacat degradasi bertanggung jawab atas penumpukan matriks yang berlebihan di interstisium ginjal. Pada tahap awal fibrosis interstisial ginjal, fibrosis mungkin dapat dibalik karena matriks ekstraseluler rentan terhadap proteolisis. Namun, seiring berlanjutnya cedera dan progresi fibrosis, terjadi perekatan silang dengan transglutaminase jaringan dan lisil oksidase yang diyakini mengubah matriks pada tahap akhir fibrosis ginjal, akhirnya membuat matriks menjadi kaku dan sangat tahan terhadap proteolisis. Penumpukan berlebihan ECM mengakibatkan kerusakan akhir parenkim ginjal, penurunan kepadatan mikrovaskular, dan hilangnya fungsi ginjal.

5. Komplikasi

a. Kardiovaskular

Penyakit kardiovaskular / *Cardiovascular Disease* (CVD) termasuk penyakit arteri koroner / *Coronary Artery Disease* (CAD), gagal jantung kongestif / *Congestive Heart Failure* (CHF), aritmia, dan kematian jantung mendadak merupakan



penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Arteriosklerosis dan gangguan struktur dan fungsi ventrikel kiri / *Left Ventricle* (LV) umum terjadi pada pasien dengan PGK. Selain faktor risiko tradisional yang diamati pada populasi umum, banyak faktor risiko terkait CVD yang secara khusus relevan pada pasien dengan PGK dan terkait dengan perkembangan CVD. Pasien dengan PGK menunjukkan prevalensi faktor risiko tradisional untuk CVD yang sangat tinggi, seperti diabetes dan hipertensi. Namun, mereka juga terpapar pada faktor risiko kardiovaskular yang tidak tradisional terkait uremia, termasuk metabolisme kalsium-fosfor yang abnormal dan peradangan.

b. Anemia pada PGK

Anemia merupakan manifestasi klinis penting dari komplikasi penyakit ginjal kronis, dapat terjadi pada pasien dengan PGK tahap 1 dan semakin memberat sejalan dengan keparahan penyakit. Anemia yang diinduksi oleh PGK terutama disebabkan oleh produksi eritropoietin (EPO) yang berkurang oleh ginjal, serta kekurangan zat besi, yang menghasilkan keadaan eritropoiesis yang hipoproliferatif. Anemia menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas, dengan demikian mengurangi kualitas hidup pada pasien PGK. Sejak akhir tahun 1980-an, penggunaan agen penginduksi eritropoiesis eksogen (ESA) telah sangat meningkatkan pengelolaan anemia ginjal, secara signifikan mengurangi kebutuhan transfusi darah, dan meningkatkan kualitas hidup banyak pasien dengan PGK. Pilihan terapi paling umum untuk koreksi anemia melibatkan pemberian ESA, suplementasi zat besi, dan transfusi sel darah merah.



c. Gangguan PGK-MBD

Gangguan pada kalsium, fosfor, dan hormon paratiroid / *Paratyroid Hormones* (PTH) umum terjadi pada penyakit ginjal kronis. Pada tahun 2006, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) menerbitkan pernyataan yang mengusulkan pendekatan baru untuk klasifikasi gangguan tulang dan mineral, yang disebut "*Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder*" (PGK-MBD). *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* menganggap PGK-MBD sebagai gangguan sistemik yang ditandai oleh satu atau lebih dari hal berikut: (1) kelainan metabolisme kalsium, fosfor, hormon paratiroid (PTH), atau vitamin D, (2) kelainan patologi tulang dan histomorfometri ditandai oleh perubahan dalam perputaran tulang, mineralisasi, volume, pertumbuhan linear, atau kekuatan (sistem TMV), dan (3) keberadaan kalsifikasi pembuluh darah atau jaringan lunak lainnya.

6. Diagnosis

a. Penentuan Kronisitas

Perhitungan eGFR kurang dari 60 ml/menit/1,73 m² terdeteksi pada seorang pasien, Langkah selanjutnya adalah melihat pada hasil tes darah dan urin sebelumnya serta riwayat klinis untuk menentukan apakah ini merupakan hasil dari AKI atau PGK yang telah ada tetapi tanpa gejala. Faktor-faktor berikut yang dapat membantu:

- 1) Riwayat hipertensi kronis, proteinuria, mikrohematuria, dan gejala penyakit prostat.
- 2) Pigmentasi kulit, lesi garukan, dan hipertrofi ventrikel kiri.



- 3) Hasil tes darah untuk kondisi lain seperti *multiple myeloma* dan vaskulitis sistemik dapat membantu.
- 4) Kadar kalsium serum rendah dan kadar fosfor tinggi memiliki nilai diskriminatif yang sedikit, tetapi kadar hormon paratiroid normal menunjukkan AKI daripada PGK.
- 5) Pasien yang memiliki nilai nitrogen urea darah (BUN) yang sangat tinggi lebih dari 140 mg/dL dan kreatinin serum lebih dari 13,5 mg/dL, yang terlihat relatif sehat dan masih mengeluarkan volume urin normal, lebih mungkin PGK daripada penyakit ginjal akut.

b. Penilaian Laju Filtrasi Glomerulus

Laju filtrasi glomerulus digunakan sebagai ukuran untuk mengetahui besarnya kerusakan ginjal karena filtrasi glomerulus merupakan tahap awal dari fungsi nefron. Besarnya laju filtrasi glomerulus sama dengan klirens suatu bahan yang difiltrasi secara bebas oleh glomerulus, tidak direabsorpsi dan tidak disekresi oleh tubulus ginjal (Rahmawati F, 2018). Penderita yang belum jelas perbedaan antara AKI dan PGK, tes fungsi ginjal harus diulang dalam 2 minggu setelah temuan awal eGFR rendah di bawah 60 ml/menit/1,73 m². Penyakit ginjal kronis dikonfirmasi jika tes sebelumnya mengkonfirmasi bahwa eGFR rendah bersifat kronis atau jika hasil tes darah yang diulang selama 3 bulan konsisten. Jika eGFR berdasarkan kreatinin serum diketahui kurang akurat, maka penanda lain seperti cystatin-c atau pengukuran klirens isotop dapat dilakukan. Beberapa rumus yang digunakan untuk memperkirakan LFG melalui kadar kreatinin serum adalah :

1) Rumus Cockcroft-Gault :

$$\text{LFG(ml/mnt)} : \frac{(140 - \text{umur}) \times \text{berat badan(kg)} \times 1,73}{72 \times \text{kreatinin serum(mg/dl)}} \times (0,85 \text{ jika wanita})$$

2) Rumus Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinin :²³

$$\begin{aligned} \text{LFG (ml/menit/1,73m}^2) \\ = 141 \times \min(\text{SCr/k}, 1)^\alpha \times \max(\text{SCr/k}, 1)^{-1,209} \times (0,993)^{(\text{usia})} \\ [\times 1,018 \text{ (bila wanita)}] [\times 1,159 \text{ (ras negro)}] \end{aligned}$$

α : ketepatan untuk wanita (-0,329) dan untuk pria (-0,411) k
: ketetapan wanita (0,7) dan pria (0,9)



3) Rumus *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Cystatin C* :²³

$$\begin{aligned} & \text{LFG (ml/menit/1,73m}^2\text{)} \\ &= 133 \times \min(\text{SCysC}/0,8, 1) - 0,499 \times \max(\text{SCysC}/0,8, 1) - 1,328 \\ & \quad \times (0,996)^{(\text{usia})} [\times 0,932 \text{ (bila wanita)}] \end{aligned}$$

c. Penilaian Albuminuria

Rekomendasi KDIGO bahwa proteinuria dinilai dengan mendapatkan sampel urin pagi hari dan mengkuantifikasi rasio UACR. Tingkat albuminuria dinilai dari A1 hingga A3, normoalbuminuria, mikroalbuminuria, dan makroalbuminuria. Beberapa pasien mungkin mengeluarkan protein selain albumin, dan rasio protein-kreatinin urine mungkin lebih berguna untuk kondisi tertentu.

d. Pencitraan Ginjal

Jika pemeriksaan ultrasonografi ginjal menunjukkan ginjal kecil dengan ketebalan korteks yang berkurang, echogenicity meningkat, jaringan parut, atau kista multipel, ini menunjukkan proses kronis. Hal ini juga dapat membantu mendiagnosis hidronefrosis kronis dari obstruksi uropati dan pembesaran kistik ginjal pada ADPKD. *Doppler* ultrasonografi ginjal dapat digunakan dalam kecurigaan stenosis arteri ginjal untuk mengevaluasi aliran vaskular ginjal.

Tomografi Komputer: Dosis rendah CT tanpa kontras digunakan untuk mendiagnosis penyakit batu ginjal. Ini juga digunakan untuk mendiagnosis obstruksi ureter yang dicurigai, yang tidak dapat terlihat dengan ultrasonografi. Angiografi ginjal memiliki peran dalam diagnosis poliarteritis nodosa, di mana terlihat aneurisma ganda dan area konstiksi yang tidak beraturan. Sistoureterogram *cystourethrography* utama digunakan ketika diduga adanya refleks vesikoureteral kronis sebagai penyebab PGK. Ini digunakan untuk konfirmasi diagnosis dan memperkirakan tingkat keparahan refleks.



e. Penetapan Diagnosis yang Akurat

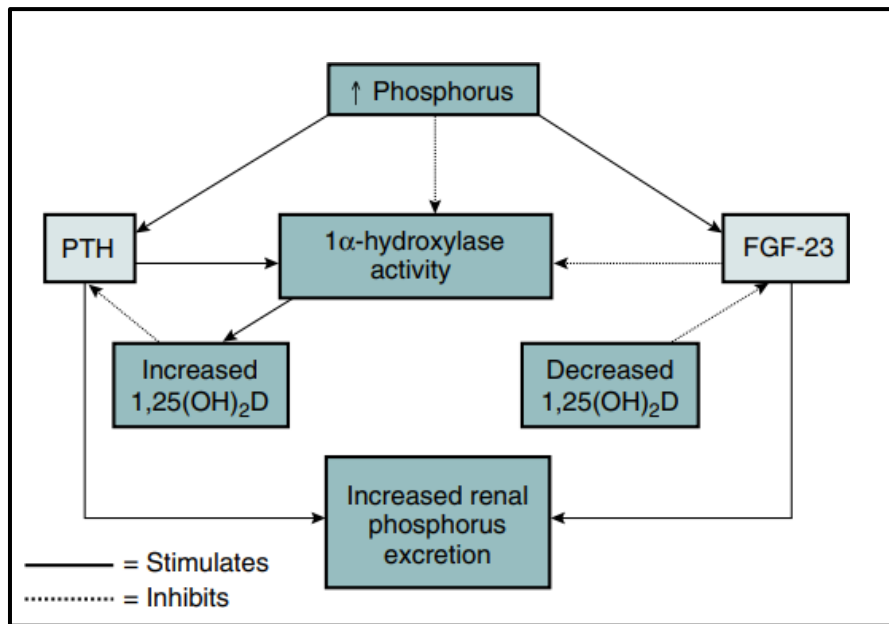
Penyebab akurat PGK perlu ditetapkan seperti pada kasus ketika ada kondisi yang dapat diobati yang memerlukan manajemen yang sesuai, misalnya, nefritis lupus, vasculitis ANCA, dan lainnya. Selain itu, beberapa penyakit membawa frekuensi tinggi kekambuhan ginjal setelah transplantasi, dan diagnosis yang akurat akan memengaruhi manajemen selanjutnya. Biopsi ginjal digunakan untuk mendiagnosis etiologi PGK dan juga memberikan informasi tentang sejauh mana fibrosis di ginjal.

B. FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 (FGF 23)

1. Fisiologi FGF 23

Penyakit Ginjal Kronis meningkatkan risiko kematian dan penyakit kardiovaskular. Pada PGK, gangguan metabolisme mineral tulang dan hormon pengatur diyakini menjadi faktor utama penyebab morbiditas dan mortalitas yang berlebihan. Normalnya tiga hormon paratiroid (PTH), 1,25(OH)₂D (kalsitriol, metabolit aktif vitamin D), dan faktor pertumbuhan fibroblas 23 (FGF-23) berinteraksi untuk menjaga kadar serum fosfor dan kalsium (Gambar 4). Ginjal, tulang, dan usus berperan sebagai organ target utama. Gangguan ini muncul pada tahap awal PGK dan berkembang seiring penurunan fungsi ginjal. Progresi penyakit ginjal akhirnya terkait dengan perubahan kadar serum kalsium, fosfor, PTH, FGF 23, dan vitamin D, serta gangguan dalam pemodelan tulang, patah tulang, dan kalsifikasi di luar tulang. Keseluruhan ketidaknormalan ini dikenal sebagai gangguan mineral tulang kronis penyakit ginjal (PGK-MBD). (Kendrick et al., 2019)





Gambar 4. Regulasi Kadar Fosfat Serum (Kendrick et al., 2019)

Kadar fosfat meningkat (atau terdapat beban fosfat kronis), baik PTH maupun FGF 23 meningkat. Kedua hormon tersebut meningkatkan ekskresi fosfat dalam urin. Kedua hormon ini berbeda dalam hal efek mereka pada sumbu vitamin D. PTH merangsang aktivitas 1 α -hidroksilase, sehingga meningkatkan produksi 1,25(OH)₂D, yang pada gilirannya memberikan umpan balik negatif pada kelenjar paratiroid untuk mengurangi sekresi PTH. Sebaliknya, FGF 23 menghambat aktivitas 1 α -hidroksilase, sehingga mengurangi produksi 1,25(OH)₂D dan memberikan umpan balik untuk merangsang sekresi lebih lanjut dari FGF 23. (Kendrick et al., 2019)

Fibroblast Growth Factor-23 adalah hormon fosfat yang berasal dari tulang (Gambar 5) yang berinteraksi dengan ginjal melalui *down* regulasi dan internalisasi sodium-fosfat cotransporters NaPi2a dan NaPi2c melalui reseptor FGF (FGFR) 1/Klotho, sehingga mengurangi reabsorpsi fosfat dan akhirnya

urunkan kadar fosfat serum. FGF 23 menekan sintesis 1,25-dihidroksi vitamin D (1,25OHD) di ginjal, yang mengakibatkan penurunan penyerapan zat makanan di usus dan lebih lanjut menurunkan konsentrasi fosfat serum.

Ini FGF 23 menghambat ekspresi dan sekresi hormon paratiroid (PTH)



di kelenjar paratiroid(Martin et al., 2012).

2. Penyakit Ginjal Kronis dan FGF 23

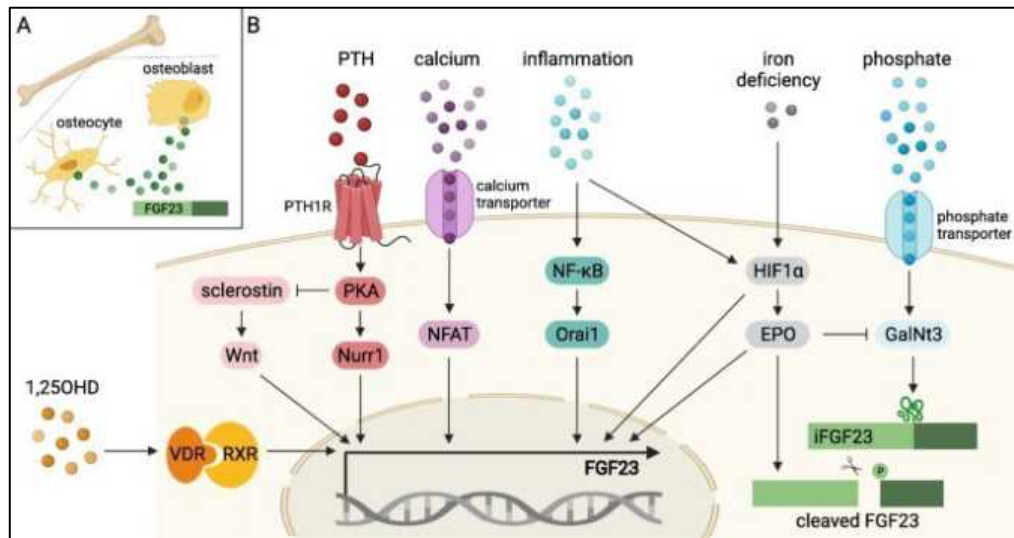
Penyakit ginjal kronis adalah kondisi yang kompleks dan memengaruhi lebih dari 70 juta orang di seluruh dunia. Pada PGK, parameter-parameter metabolisme mineral mengalami disregulasi dengan FGF 23 menjadi parameter biokimia pertama yang mengalami perubahan. Kadar FGF 23 yang meningkat sudah dicatat pada pasien dengan PGK tahap 2. Bertambah seiring penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR), FGF 23 bertanggung jawab dalam menjaga homeostasis fosfat. Jika ekspresi Klotho sebagai faktor pendukung FGF 23 di ginjal menurun selama progresi PGK, resistensi renal terhadap FGF 23 berkembang. Dalam kombinasi dengan jumlah nefron yang berkurang, kapasitas ekskresi fosfat ginjal tidak lagi memadai meskipun tingginya FGF 23, dan akibatnya kadar fosfat serum meningkat. Peningkatan fosfat dengan penurunan simultan kadar 1,25OHD menyebabkan hipokalsemia yang merangsang sekresi PTH sehingga menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder (sHPT). PTH merangsang resorpsi tulang dan dengan demikian meningkatkan kadar fosfat dan kalsium dalam serum. Mekanisme terakhir ini diyakini berkontribusi pada kalsifikasi pembuluh darah. (Leifheit-Nestler & Haffner, 2021)

Fibroblast Growth Factor 23 yang sudah meningkat pada tahap awal PGK, memainkan peran sentral perubahan kompleks dalam metabolisme mineral selama penurunan progresif fungsi ginjal yang mengarah pada penyakit tulang dan peningkatan morbiditas kardiovaskular (CV) yang dijelaskan dalam istilah gangguan mineral dan tulang PGK (CKD-MBD). Selain manfaat penting FGF-



lam merangsang ekskresi fosfat pada PGK, bahkan pada anak-anak, t FGF 23 yang tinggi juga terkait dengan progresi PGK dan penyakit der yang merugikan, seperti perubahan patologis pada jantung. (Leifheit-

Nestler & Haffner, 2021)



Gambar 5. Regulasi FGF 23 dalam kondisi normal (A) dan pada kondisi PGK (B) (Leifheit-Nestler & Haffner, 2021)

Gambar diatas (Gambar 5) menunjukkan regulator-regulator FGF 23 pada PGK. a *Fibroblast growth factor* (FGF) 23 diekspresikan dan disekresikan di tulang oleh osteosit dan osteoblas. b Pada CKD, peningkatan kadar hormon paratiroid (PTH) merangsang transkripsi FGF 23 dengan mengikat reseptor PTH 1 (PTH1R) yang mengaktifkan jalur sinyal *protein kinase A* (PKA) / *nuclear receptor related-1* (Nurr1). Selain itu, aktivasi PKA oleh PTH menghambat sklerostin yang mengakibatkan induksi jalur Wnt setelah ekspresi mRNA FGF-23. Selain itu, transkripsi FGF 23 distimulasi oleh jalur sinyal *nuclear factor of activated T cells* (NFAT) yang tergantung pada kalsium, mengakibatkan induksi elemen respons NFAT pada promotor FGF 23. Fosfat tinggi menginduksi polipeptida *n-acetylgalactosaminyltransferase 3* (GalNt3), sehingga menstabilkan protein FGF 23 utuh (iFGF23) pada tingkat post-translational. Kekurangan zat besi dan peradangan menstabilkan *hypoxia-inducible factor 1*

1α) yang berikatan dengan situs pengikatan HIF dalam promotor FGF 23 yang meningkatkan aktivitas transkripsionalnya. Selain itu, HIF1α memediasi



pemotongan protein FGF 23 melalui *erythropoietin* (EPO), sedangkan EPO sendiri meningkatkan transkripsi FGF 23. Peningkatan faktor inflamasi terkait CKD merangsang *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B) yang memediasi transkripsi FGF 23 melalui aktivasi Orai1. (Leifheit-Nestler & Haffner, 2021)

Konsentrasi plasma FGF 23 meningkat sangat awal sebelum fosfat dan PTH pada PGK. Belum diketahui apakah peningkatan awal ini sebagai respon terhadap retensi fosfat, perubahan pada tulang, atau secara langsung terkait dengan progresi PGK. Pada pasien dengan PGK tahap 2, sampel biopsi tulang menunjukkan peningkatan ekspresi FGF 23 pada osteosit meskipun parameter metabolisme mineral serum normal. Telah diyakini bahwa kerusakan ginjal bahkan dengan GFR yang terjaga mengirimkan sinyal ke tulang yang merangsang sekresi FGF 23. Ini didasarkan pada studi pada pasien dengan penyakit ginjal polikistik dan GFR terjaga serta pada donor ginjal sehat setelah donasi yang menunjukkan peningkatan kadar plasma FGF 23.

Pasien dengan PGK banyak yang mengalami keseimbangan fosfat negatif pada awal perkembangan penyakit ginjal karena kekurangan gizi dan peningkatan FGF 23. Data epidemiologis menunjukkan bahwa konsentrasi fosfat plasma turun pada tahap awal PGK (eGFR 60 hingga 69 mL/min/1,73 m²) ketika kadar plasma FGF 23 tinggi. Peningkatan kadar FGF 23 juga berkontribusi signifikan pada perkembangan hiperparatiroidisme sekunder melalui penekanan sintesis kalsitriol (Gambar 4). Kadar FGF 23 meningkat secara progresif seiring penurunan fungsi ginjal untuk menstabilkan kadar fosfat serum. Pada pasien yang menjalani dialisis, kadar FGF 23 dapat mencapai hingga 1000 kali lipat dari rentang normal. (Kendrick et al., 2019; Pavik et al., 2011)

Studi epidemiologi banyak telah menunjukkan keterkaitan antara tingkat FGF 23 yang tinggi dan hasil yang merugikan pada pasien PGK. Tingkat FGF-23 yang meningkat secara independen terkait dengan risiko kematian, penyakit kardiovaskular, dan progresi penyakit ginjal baik pada pasien yang menjalani

hemodialisis maupun yang belum memulai dialisis PGK. Selain itu, tingkat FGF 23 yang tinggi juga terkait dengan peningkatan kehilangan graft setelah transplantasi ginjal. (Kendrick et al., 2019)



C. Urine Albumin Creatinine Ratio

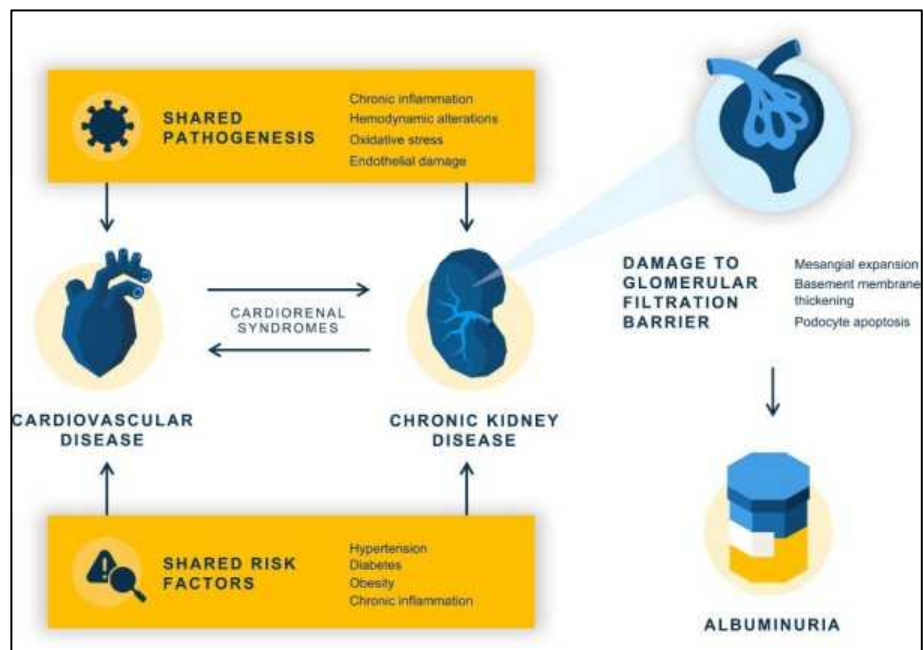
Albuminuria ditandai dengan UACR lebih dari 30 mg/g. *Urine Albumin Creatinin Ratio* merupakan suatu pemeriksaan yang digunakan untuk membandingkan jumlah albumin terhadap jumlah kreatinin di dalam urin. (Ren F 2021). Pemeriksaan UACR sebagai penanda biologis urin dikoreksi terhadap kreatinin urin untuk memperhitungkan perbedaan konsentrasi urin karena status hidrasi dan penggunaan obat-obatan seperti diuretik. (ADA 2010a). *Urine Albumin Creatinin Ratio* dapat memperkirakan ekskresi urin dalam 24 jam, sehingga tidak diperlukan pengumpulan urin dalam 24 jam. (ADA 2010a).

Urine Albumin Creatinin Ratio ditetapkan dengan rumus:

$$UACR \text{ (mg/g)} = \frac{\text{Albumin Urin (mg/dL)}}{\text{Kreatinin Urin (g/dL)}}$$

Albumin adalah protein kecil yang bermuatan negatif dan menyumbang sekitar 10% dari total protein dalam tubuh, serta 50% dari total protein dalam plasma. Fungsi fisiologis albumin adalah untuk menjaga tekanan onkotik plasma dan mengangkut berbagai senyawa endogen dan eksogen melalui aliran darah menuju sel-sel target. Pada individu yang sehat, lapisan endotel glomerulus berperan sebagai *barrier* yang mengurangi pergerakan albumin dari darah ke dalam urine. Kadar albumin dalam urine kurang dari 30 mg dalam sampel urine selama 24 jam dianggap normal. Albuminuria yang bersifat patologis (≥ 30 mg dalam sampel urine selama 24 jam) menunjukkan adanya kerusakan struktural pada glomerulus, yang berhubungan dengan peningkatan risiko hasil kardiovaskular dan ginjal yang tidak diinginkan. (Barzilay et al., 2024)





Gambar 6. Mekanisme timbal balik penyakit jantung dan ginjal yang menyebabkan albuminuria. (Barzilay et al., 2024)

Hormon-hormon termasuk glukokortikoid dan insulin, merupakan regulator utama homeostasis albumin. Pada diabetes, kadar hormon-hormon ini tidak teratur, sehingga menyebabkan metabolisme albumin yang abnormal. Pemecahan albumin terjadi di sebagian besar organ tubuh, tetapi terutama di otot dan kulit. Tingkat laju katabolik fraksional albumin juga merupakan faktor regulasi penting dari konsentrasi albumin dalam kondisi patofisiologis seperti diabetes. Pada individu sehat, sel epitel tabung ginjal menyerap kembali sebagian besar albumin yang difiltrasi oleh glomerulus, dan sel tubular juga dapat mendegradasi albumin melalui proteolisis lisosom. Sebaliknya, penelitian lain melaporkan bahwa albumin dilindungi dari degradasi lisosom di sel epitel tabung dan didaur ulang utuh ke sirkulasi melalui transsitosis tubular. (Raja et al., 2021; Tojo, 2013)

Penyakit kardiovaskular dan ginjal memiliki banyak faktor risiko dan proses patofisiologis serupa, yang dapat menyebabkan terjadinya albuminuria (Gambar 6). Albuminuria sering terdeteksi pada penderita hipertensi dan diabetes, yang keduanya juga merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular. Meskipun albuminuria dikaitkan dengan penyakit ginjal diabetik, albuminuria memiliki komponen yang kuat dan independen dengan hipertensi. (Barzilay et



al., 2024) Perubahan hemodinamik yang disebabkan oleh hiperglikemia dan hipertensi menyebabkan regangan mekanis dan tekanan geser pada sel endotel, memulai proses yang merusak barier filtrasi glomerulus. Barier ini terdiri dari lapisan permukaan endotel (glikalikos), sel endotel berfenestrasi, membran basalis glomerulus, dan sel epitel glomerulus (podosit). Albuminuria mencerminkan kerusakan pada struktur ini dan ditandai oleh ekspansi mesangial (proliferasi sel mesangial dan produksi berlebihan protein matriks di wilayah tengah glomerulus yang memberikan kerangka pendukung untuk kapiler glomerulus), penebalan membran basalis, dan apoptosis podosit. Cedera dan pelepasan podosit berikutnya lebih lanjut meningkatkan albuminuria, mengurangi permukaan filtrasi kapiler, dan pada akhirnya menyebabkan glomerulosklerosis. (Barzilay et al., 2024)

Peningkatan marker inflamasi juga terkait dengan keberadaan albuminuria, ada juga interaksi kuat antara sistem kardiovaskular dan ginjal di mana disfungsi salah satu sistem dapat menyebabkan disfungsi yang lain, yang disebut sindrom kardirenal. Dalam disfungsi jantung kronis, mekanisme kompensasi untuk meningkatkan curah jantung dan mengurangi kekakuan vena dapat menyebabkan hipoperfusi ginjal dan kerusakan ginjal, sehingga terjadi albuminuria. (Barzilay et al., 2024)

Fungsi ginjal biasanya diukur melalui laju filtrasi glomerulus (GFR), dan PGK didiagnosis jika GFR berada di bawah 60 mL/menit/1,73 m² selama 3 bulan atau lebih. Laju filtrasi glomerulus membantu membedakan keparahan fungsi ginjal, mulai dari normal hingga gagal ginjal. Laju filtrasi glomerulus tidak selalu dapat memprediksi prognosis secara baik, kadar albuminuria yang tinggi menjadi salah satu penanda utama risiko progresi PGK ke gagal ginjal, dialisis, risiko kardiovaskular, dan kematian prematur. (Murton et al., 2021)

Kadar albuminuria tinggi dianggap lebih spesifik dalam mendeteksi pasien dengan PGK derajat 3/4 yang berisiko tinggi progresi dan lebih baik dalam menghindari pasien yang kemungkinan progresnya lebih rendah. Begitu juga pasien tanpa penurunan GFR tetapi dengan albuminuria tinggi juga dapat

ko tinggi terhadap komplikasi ginjal dan kardiovaskular yang buruk. Oleh karena itu, mempertimbangkan albuminuria memberikan manfaat besar untuk identifikasi dini pasien, mengelola penyakit dengan lebih proaktif. (Murton



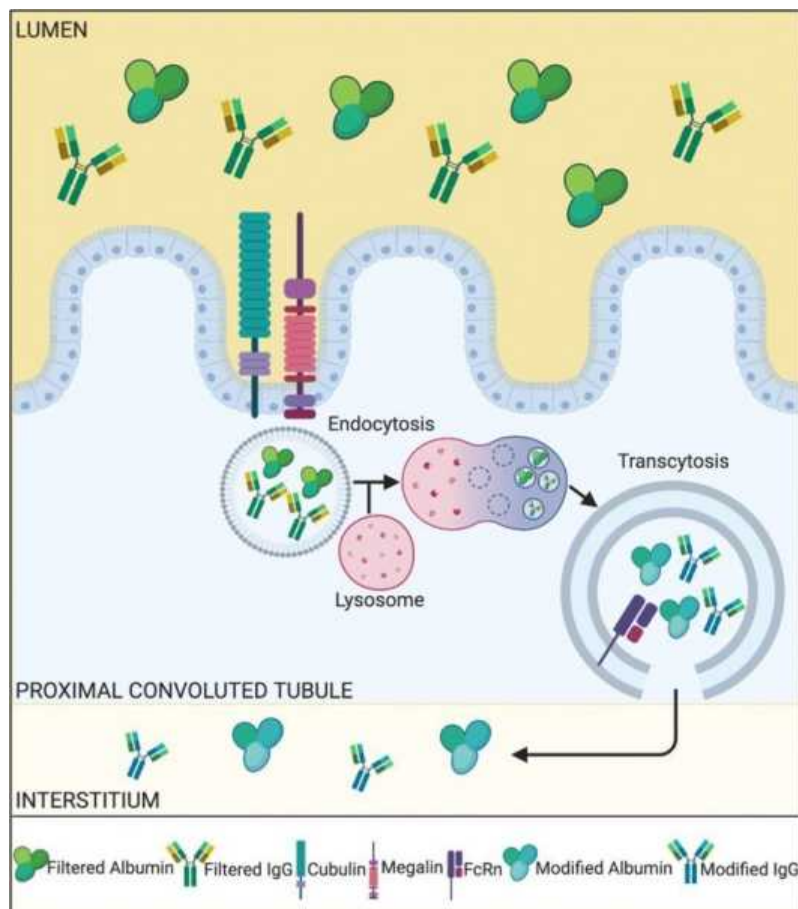
et al., 2021)

Pedoman KDIGO 2012 merekomendasikan klasifikasi individu berdasarkan enam kategori GFR dan tiga kategori albuminuria. Dengan mengevaluasi kombinasi GFR dan status albuminuria, seorang pasien dapat dievaluasi dengan lebih akurat, menentukan risiko rendah, sedang meningkat, tinggi, atau sangat tinggi terhadap penurunan fungsi ginjal dan komplikasi lainnya, membantu pengambilan keputusan yang lebih baik dalam pemantauan dan manajemen pasien. (Murton et al., 2021)

D. Hubungan antara FGF 23 dan UACR pada PGK

Struktur nefron lainnya yang terlibat dalam mengatur ekskresi albumin adalah tubulus ginjal (Gambar 7). Dalam kondisi sehat, sejumlah kecil albumin difiltrasi oleh glomerulus, dan sebagian besar albumin yang difiltrasi diabsorpsi kembali oleh tubulus proksimal dan distal. Proses transportasi seluler seperti endositosis dan transositosis memungkinkan sel epitel tubulus mengambil kembali albumin dari cairan filtrat glomerulus. Di tubulus konvolus proksimal, albumin berikatan dengan reseptor megalin-kubilin, menghasilkan endositosis protein ke dalam vesikel yang bisa disimpan atau diuraikan dalam sitoplasma. Sebuah studi awal juga mencatat bahwa gangguan oleh proteinuria terhadap fungsi tubulus ginjal dapat mempengaruhi sinyal FGF 23, yang kemudian dapat mengakibatkan peningkatan produksi FGF 23 sebagai respons kompensasi. Dengan demikian, nefron memegang peran penting dalam menjaga keseimbangan albumin dalam tubuh melalui mekanisme ini. (Raja et al., 2021)





Gambar 7. Deskripsi infiltrasi albumin dari pembuluh darah ke dalam urin melalui sel epitel tubulus proksimal. (Raja et al., 2021)

Inflamasi sistemik merupakan salah satu ciri khas Penyakit Ginjal Kronis (PGK). Patogenesis inflamasi pada PGK belum sepenuhnya dipahami dengan jelas. Beberapa kondisi komorbid, seperti infeksi dan penyakit autoimun sistemik, dapat menjadi penyebab inflamasi pada beberapa kasus PGK. Baru-baru ini, translokasi bakteri dan toksin uremik melalui peredaran darah diusulkan sebagai mekanisme alternatif dari inflamasi kronis uremik. Terakhir, Singh et al., mendemonstrasikan bahwa FGF 23 merangsang hepatosit untuk meningkatkan sekresi penanda inflamasi IL-6 dan C-reactive protein (CRP). (Sharaf El Din et al., 2017; Singh et al., 2016)

Penanda inflamasi dan mediator dapat mempromosikan kalsifikasi vaskular pada pasien PGK. Faktor-faktor ini melibatkan interleukin 1 (IL-1), IL-6, CRP, tumor necrosis factor α (TNF α). Selain itu, inflamasi menyebabkan abnormalitas struktural dan fungsional pada *High-Density Lipoprotein* (HDL), yang merupakan antioksidan penting yang melindungi endotel dari efek inflamasi. Inflamasi juga terkait erat dengan stres oksidatif dalam PGK. Secara keseluruhan, inflamasi terkait dengan peningkatan tingkat kematian pada



pasien PGK pra-dialisis dan dialisis. *High sensitivity* CRP telah terbukti dapat secara independen memprediksi mortalitas pada pasien PGK. (Sharaf El Din et al., 2017; Singh et al., 2016)

Hubungan patofisiologis antara FGF 23 dan albuminuria melibatkan serangkaian mekanisme yang kompleks, meliputi pengaturan keseimbangan fosfat, interaksi dengan sistem hormonal, dan dampak langsung pada struktur dan fungsi ginjal serta pembuluh darah.

Fibroblast Growth Factor 23 berperan penting dalam regulasi keseimbangan fosfat. Ketika terjadi peningkatan fosfat darah, FGF 23 diproduksi untuk menekan reabsorpsi fosfat di tubulus ginjal, yang mengarah pada ekskresi fosfat melalui urin. Namun peningkatan FGF 23 juga telah terkait dengan perubahan patofisiologis yang lebih luas.

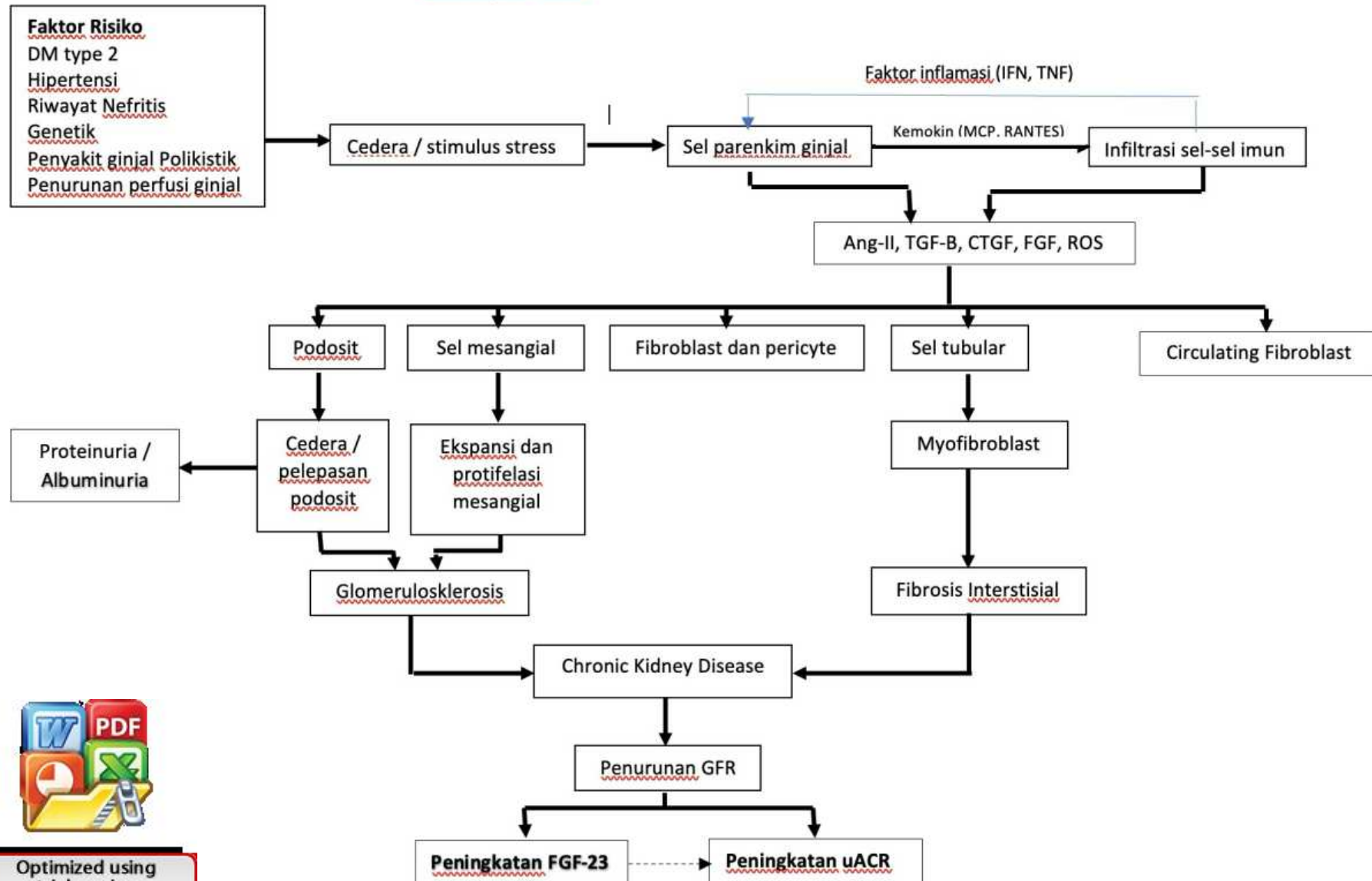
Penelitian telah menunjukkan bahwa FGF 23 dapat memicu aktivasi jalur inflamasi dan merangsang pelepasan sitokin proinflamasi. Selain itu, FGF 23 dapat berinteraksi dengan reseptor pada sel endotel, menyebabkan disfungsi endotel dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Disfungsi endotel ini dapat menjadi landasan bagi perkembangan albuminuria, dengan kebocoran albumin melalui glomerulus ginjal.

Fibroblast Growth Factor 23 juga dapat mempengaruhi sistem hormonal, terutama sistem *Renin-Angiotensin-Aldosterone* (RAAS). Peningkatan FGF 23 telah terkait dengan aktivasi RAAS, yang dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah dan stres oksidatif, faktor-faktor yang berkontribusi pada disfungsi ginjal dan perubahan vaskular.

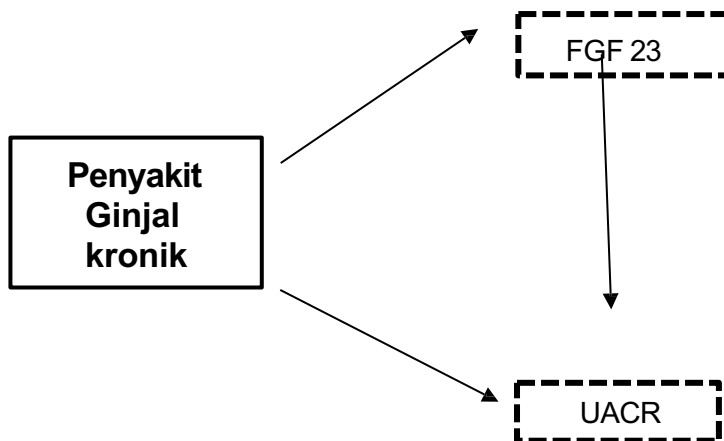
Peran FGF 23 dalam mengatur keseimbangan fosfat, memicu inflamasi, dan mempengaruhi sistem hormonal, menyebabkan dampak kompleks pada integritas ginjal dan pembuluh darah. Interaksi ini membentuk kerangka kerja patofisiologis yang menjelaskan hubungan antara peningkatan FGF 23 dan perkembangan albuminuria. Oleh karena itu, pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme ini dapat memberikan wawasan yang diperlukan untuk pengembangan strategi terapeutik yang lebih spesifik dalam mengelola kondisi yang melibatkan FGF 23 dan albuminuria



A. Kerangka Teori



B. Kerangka Konsep



Keterangan:



: Variabel Tergantung



: Variabel Bebas



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional*.

B. Tempat dan Waktu Penelitian

1. Tempat Penelitian

- a. Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS Wahidin Sudirohusodo Makassar untuk pengambilan sampel penelitian dan pemeriksaan UACR.
- b. Poliklinik Penyakit dalam dan ruangan rawat inap, IGD RS Wahidin Sudirohusodo untuk pengambilan sampel serum dan urin
- c. Laboratorium Unit Penelitian FKUH/RSPTN Universitas Hasanuddin untuk pemeriksaan FGF 23.

2. Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan mulai bulan Juni sampai Agustus 2024.

C. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah semua pasien dewasa yang melakukan pemeriksaan di RS. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang dinyatakan sebagai penderita PGK *stage* 3-5 non dialisis.

D. Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian (kriteria inklusi).

E. Perkiraan Besaran Sampel

Penentuan besarnya sampel menggunakan teknik Nomogram Harry King. Cara menentukan sampel menggunakan Teknik Nomogram Harry King adalah dengan cara



lurus dari sebelah kanan yang merupakan garis besarnya populasi, tengah yang merupakan garis tingkat kesalahan yang dikehendaki dan ada garis di sebelah kiri yang menunjukkan persentase besarnya sampel. Sampel yang telah diketahui selanjutnya dikalikan dengan jumlah populasi dan Hasil pengalian selanjutnya dilakukan pembulatan angka agar dalam

menentukan jumlah sampel penelitian (Gambar 8) (Sugiyono, 2010).



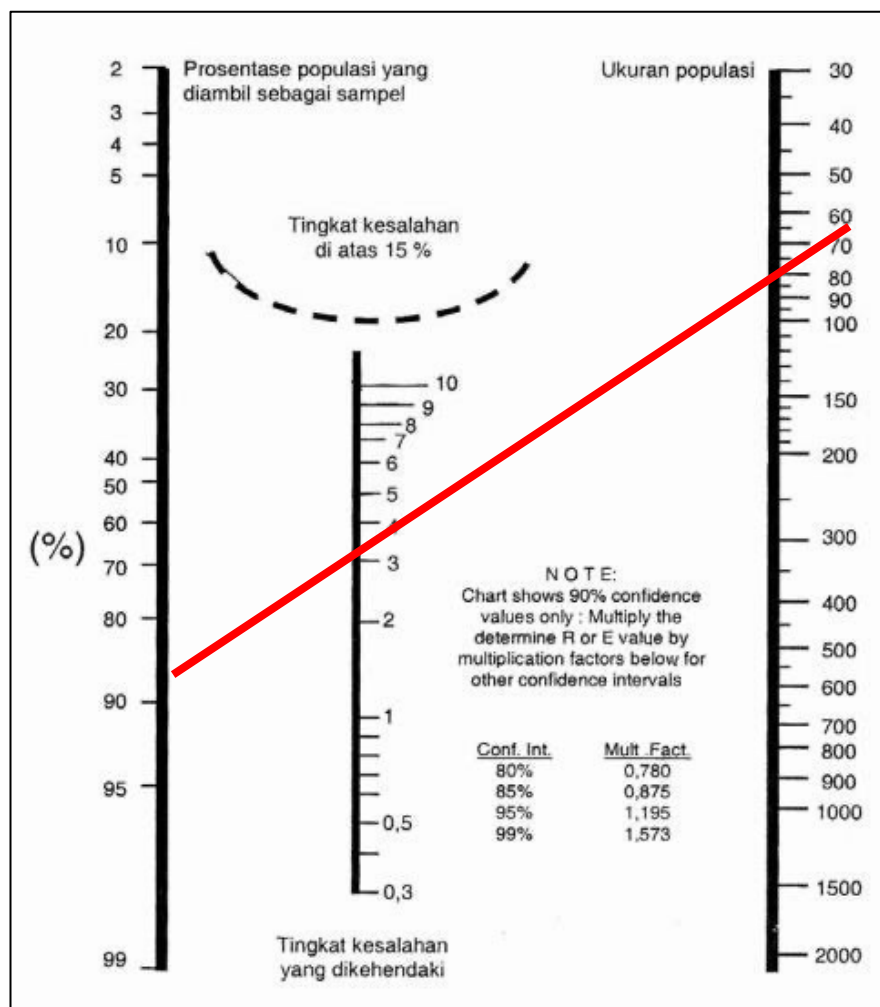
Populasi pada penelitian ini jika besarnya 60 dan tingkat kesalahan yang digunakan adalah 5% (tingkat kepercayaan 95%), diperoleh persentase besar sampel pada penelitian ini adalah 80%. Jumlah minimal sampel dalam penelitian ini adalah 32 sampel untuk semua kelompok (normoalbuminuria, mikroalbuminuria, makroalbuminuria). Perhitungan untuk jumlah besar sampel diperoleh dengan rumus sebagai berikut:

$$N = \% \text{ Besar Sampel} \times \text{Jumlah Populasi} \times \text{Faktor Pengali}$$

$$N = 80\% \times 60 \times 1,195$$

$$N = 57,36 \text{ atau dibulatkan menjadi } 59 \text{ sampel}$$

Keterangan: Faktor pengali untuk tingkat kepercayaan 95% = 1,195



Gambar 8. Nomogram Harry King. (Sugiyono, 2010)



F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

1. Kriteria Inklusi

- a. Pria dan wanita dewasa diagnosis penyakit ginjal kronik stage 3-5 non dialisis
- b. Subyek yang tidak sedang mengalami inflamasi/ infeksi berat.
- c. Subyek tanpa riwayat atau sedang menderita keganasan.
- d. Subyek yang tidak sedang mengkonsumsi obat kortikosteroid.
- e. Bersedia ikut dalam penelitian dengan mengisi dan menandatangani *informed consent*.

2. Kriteria Eksklusi

Sampel serum ikterik dan lipemik.

G. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Pelaksanaan penelitian ini setiap tindakan dilakukan seizin dan sepengetahuan penderita yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar *informed consent* dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Nomor 724/UN.4.6.4.5.31/PP36/2024-Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri UNHAS-RS Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

H. Cara Kerja

1. Alokasi Subyek

Penelitian dilakukan pada semua orang dewasa penyakit ginjal kronik

2. Cara Penelitian

- a. Dilakukan pencatatan identitas pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan memberikan penjelasan lengkap kepada pasien atau keluarganya mengenai apa yang akan dilakukan terhadap mereka dan bila setuju mereka akan mengisi dan menandatangani *informed consent*.
- b. Dilakukan pengambilan sampel urin sewaktu dengan minimal sampel 10 cc. Sampel dapat disimpan pada suhu minus 80° celcius hingga 6 bulan.
- c. Dilakukan pengambilan darah vena dari vena *mediana cubiti* sebanyak 3 cc menggunakan *vacuum tube* dengan penutup warna merah (tanpa antikoagulan dan mengandung *clot activator*). Serum diperoleh setelah tabung yang berisi darah n membeku selama 30 menit pada suhu ruangan dan disentrifus selama dengan kecepatan 3000 rpm. Sampel serum ikterik, lipemik atau hemolisis kan dari penelitian ini. Sampel biologis disimpan pada suhu -2° C hingga sampel mencukupi.



- d. Dilakukan tes UACR dengan metode *imunoturbidimetri* di Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS Wahidin Sudirohusodo, Makassar dan Laboratorium Prodia.
- e. Dilakukan pemeriksaan FGF 23 dengan metode *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) di Unit Penelitian FKUH/RSPTN Universitas Hasanuddin, Makassar.

I. Prosedur Tes Laboratorium

1. Pemeriksaan Urine albumin creatinin ratio (UACR)

A. Pre analitik

1) Persiapan Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah urin sewaktu. Sampel stabil selama 7 hari pada penyimpanan suhu 15-25°C, dapat di simpan hingga 1 bulan pada suhu 2-8°C, hingga 6 bulan pada suhu (-15)-(-25)°C.

2) Alat

- a. Pipet presisi dan tip disposibel
- b. Kuvet
- c. Wadah penampung urin
- d. *Automated chemistry analyzer*

3) Bahan

- a. Sampel urin
- b. Reagen albumin
 - R1: TRIS *buffer*: 50 mmol/L, pH 8.0; PEG: 4.2%; EDTA: 2.0 mmol/L; pengawet.
 - R2: *Polyclonal anti-human albumin antibody* (domba); TRIS *buffer*: 100 mmol/L, pH 7.2; pengawet.
 - R3: Albumin dalam serum encer (manusia); NaCl: 150 mmol/L; *phosphate buffer*: 50 mmol/L, pH 7.0; pengawet.



c. Reagen kreatinin

- R1: TAPS buffer (*N-Tris(hydroxymethyl)methyl-3-aminopropanesulfonic acid*): 30 mmol/L, pH 8.1; *creatinase* (mikroorganisme) $\geq 332 \mu\text{kat/L}$; *sarcosine oxidase*: (mikroorganisme) $\geq 132 \mu\text{kat/L}$; *ascorbate oxidase*: (mikroorganisme): $\geq 33 \mu\text{kat/L}$; *catalase* (mikroorganisme): $\geq 1.67 \mu\text{kat/L}$; HTIB (*3-Hydroxy 2,4,6-triiodo benzoic acid*): 1.2 g/L; deterjen; pengawet.
- R3: TAPS buffer: 50 mmol/L, pH 8.0; *creatininase* (mikroorganisme): $\geq 498 \mu\text{kat/L}$; *peroxidase* (lobak): $\geq 16.6 \mu\text{kat/L}$; *4-aminofenazon*: 0.5 g/L; *potassium hexacyanoferrate* (II): 60 mg/L; deterjen; pengawet

4) Persiapan Reagen

Reagen stabil pada suhu 2-8°C sampai masa kadaluarsa.

A. Analitik

1) Prinsip Tes

a. Albumin urin dengan metode *immunoturbidimetric assay*

Antibodi anti-albumin dalam reagen akan bereaksi dengan antigen dalam sampel membentuk suatu kompleks antigen- antibodi. Aglutinasi yang terjadi diukur secara turbidimetri.

b. Kreatinin urin dengan metode enzimatik

Pemeriksaan kreatinin urin menggunakan metode enzimatik, yaitu berdasarkan pembentukan glisin, formaldehid, dan hidrogen peroksida dari konversi kreatinin dengan bantuan enzim kreatininase, kreatinase, dan sarkosin oksidase.



Hidrogen peroksida yang dibebaskan bereaksi dengan 4-aminofenazon dan HTIB untuk membentuk kromogen kuinon imina dalam reaksi yang dikatalisis oleh peroksidase. Intensitas warna berbanding lurus dengan konsentrasi kreatinin yang ada dan dapat diukur secara fotometrik pada panjang gelombang 546 nm.

2) Cara Kerja

- a. Sentrifus sampel yang mengandung presipitat sebelum melakukan pemeriksaan.
- b. Alat diaktifkan dengan menekan tombol *ON/OFF* sehingga akan muncul pilihan menu utama di layar monitor.
- c. *Quality control* dan kalibrasi dilakukan sebelum alat digunakan.
- d. Pilih menu *Workplace* dan masukkan data: identitas sampel (*Sample ID*), jenis spesimen (*Type*), dan nomor *sample disk (Disk Pos.)* yang diinginkan.
- e. Pilih tes albumin dan kreatinin kemudian tekan tombol *Save*.
- f. Letakkan sampel urin ke dalam *sample disk* sesuai dengan posisi yang telah dipilih sebelumnya.
- g. Pilih tombol *Start* untuk memulai pemeriksaan.
- h. Pemeriksaan akan berjalan secara otomatis dan alat akan mengambil R1 100 μL , R2 20 μL , R3 6 μL , *diluent* (H_2O) 20 μL dan sampel urin 6 μL untuk pemeriksaan albumin, dan R1 77 μL , R3 38 μL , dan sampel urin 5 μL untuk pemeriksaan kreatinin.
- i. Hasil tes akan ditampilkan pada layar monitor pada menu *Workplace* submenu *Data Review*.



B. Pasca Analitik

Rentang deteksi pemeriksaan:

Albumin urin: 3-200 mg/L (0.05-3.04 $\mu\text{mol/L}$, 0.3-20 mg/dL).

Kreatinin urin: 100-54000 $\mu\text{mol/L}$ (1.1-610 mg/dL).

Perhitungan *Urine Albumin Creatinine Ratio* (UACR) dilakukan berdasarkan hasil pemeriksaan albumin urin dan kreatinin urin dengan nilai UACR normal pada orang dewasa $<30 \text{ mg/g}$ ($<3 \text{ mg/mmol}$). (KDIGO, 2024)

2. Tes FGF 23

a. Tahapan Pra Analitik (Demeditec Diagnostics, 2022)

1) Persiapan pasien : tidak ada persiapan khusus

Persiapan sampel : serum yang disimpan pada suhu $\leq -20^\circ \text{C}$

2) Alat dan Bahan : mikropipet dan tips, tabung mikro, *Microsentrifuge Tubes*, *aquadest*, *Container to wash Solution*, *microplate reader* dengan panjang gelombang $450 \pm 10 \text{ nm}$, kertas absorben dan satu kit reagen FGF 23 dari *MyBioSource* yang terdiri atas:

- | | |
|--|-----------------------|
| - <i>Pre coated, 96-well strip plate</i> | 1 |
| - <i>Standard</i> | 2 |
| - <i>Detection Reagent A</i> | |
| - <i>Detection Reagent B</i> | 120 μL x 1 |
| - <i>TMB Substrate</i> | 120 μL x 1 |
| - <i>Wash Buffer (30 x concentrate)</i> | |
| - <i>Stop solution</i> | 6 mL x 1 |
| - <i>Standard Diluent</i> | 20 mL x 1 |



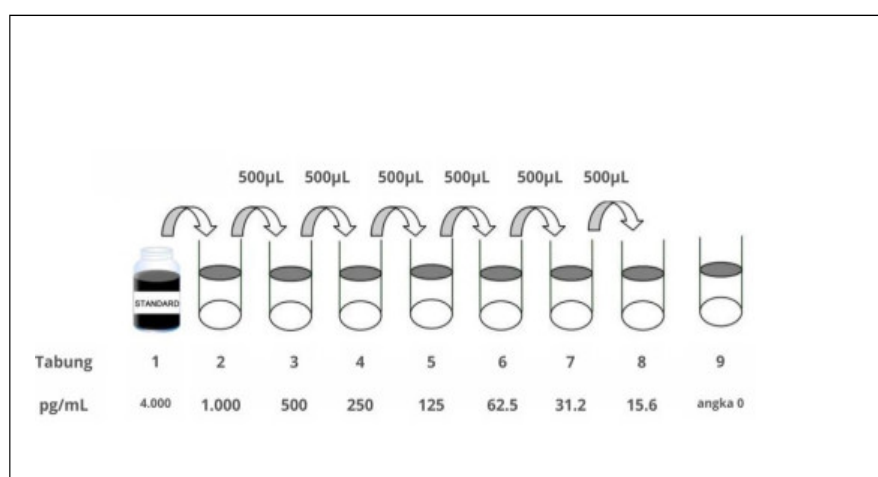
- *Assay Diluent A* 12 mL x 1
- *Assay Diluent B* 12 mL x 1
- *Stop Solution* 6 mL x 1
- *Plate sealer* 4
- *Instruction for use* 1

3) Persiapan reagen (MyBioSource, 2022)

a) Semua reagen harus didiamkan pada suhu kamar sebelum digunakan.

b) Larutan Standar

1. Pencampuran larutan standar dengan 1mL pengencer standar, diamkan selama 10 menit pada suhu kamar, kocok perlahan (jangan sampai berbusa). Konsentrasi standar dalam larutan stok 4.000 pg/mL. Larutan stok diencerkan terlebih dahulu hingga 1.000 pg/mL dan standar yang diencerkan berfungsi sebagai standar tertinggi. Siapkan 7 tabung berisi 0,5 mL pengencer standar dan gunakan standar yang diencerkan untuk menghasilkan seri pengenceran ganda sesuai dengan gambar di bawah. Campur setiap tabung sebelum dipindahkan ke tabung berikutnya, siapkan 7 titik standar yang diencerkan: 1.000 pg/mL, 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62,5 pg/mL, 31,2 pg/mL, 15,6 pg/mL dan tabung terakhir pengencer standar 0 pg/mL.



Gambar 9. Pembuatan larutan standar (MyBioSource, FGF 23, 2021)

2. **Detection Reagen A dan Detection Reagen B:** sentrifus stok deteksi A dan B sebelum digunakan. Encerkan hingga konsentrasi 100x dengan *Assay Diluent A* dan B masing-masing.



3. **Wash Solution:** encerkan 20 mL konsentrat *wash solution* (30x) dengan 580 mL air deionisasi atau aquadest untuk menyiapkan 600 mL *wash solution* (1x)

4. **TMB substrate:** hisap larutan yang dibutuhkan dengan ujung yang disterilkan dan jangan buang sisa larutan ke dalam botol lagi

b. Tahapan Analitik (MyBioSource, 2021)

1) Prinsip tes

Reagen *MyBioSource* produksi san Diego menggunakan prinsip ELISA metode *sandwich*. FGF 23 yang ada dalam sampel ditambahkan ke dalam sumur yang telah dilapisi dengan antibodi monoklonal anti FGF-23. Antibodi FGF 23 manusia yang berlabel biotin ditambahkan dan akan membentuk ikatan dengan FGF 23. Kemudian Streptavidin-HRP ditambahkan dan berikatan dengan antibodi FGF 23 berlabel biotin. Setelah inkubasi, Streptavidin-HRP yang tidak terikat dikeluarkan melalui pencucian. Larutan substrat A dan B akan ditambahkan sehingga menyebabkan perubahan warna sesuai dengan kadar FGF 23 pada sampel. Reaksi diakhiri dengan menambahkan *stop solution* dan warna yang terbentuk dibaca pada panjang gelombang 450 nm.

2) Cara Kerja

- a) Semua bahan dan sampel ditempatkan pada suhu ruang
- b) Ditambahkan 80 μ L *Antibody Conjugate* ke semua well
- c) Ditambahkan 20 μ L kalibrator ke *well* untuk kalibrator
- d) Ditambahkan 20 μ L kontrol ke *well* untuk kontrol
- e) Ditambahkan 20 μ L sampel ke *well* untuk sampel
- f) Tutup well dengan sealer kemudian dilakukan inkubasi selama 1 jam pada suhu 20-25°C dengan putaran 350 rpm
- g) *Sealer* dilepaskan dan dilakukan pencucian *plate* sebanyak 5 kali. Pencucian menggunakan 300 μ L *wash* buffer pada masing-masing *well*.
- h) Ditambahkan Enzyme Conjugate 100 μ L pada masing-masing well, tutup dengan sealer dan dilakukan inkubasi selama 30 menit pada suhu 20-25°C dengan putaran 350 rpm.
- i) *Sealer* dilepaskan dan dilakukan pencucian *plate* sebanyak 5 kali. Pencucian menggunakan 300 μ L *wash* buffer pada masing-masing *well*.



- j) Ditambahkan 100 μ L *Substrate* ke setiap *well*. *Plate* ditutup dengan *sealer* yang baru dan diinkubasikan selama 15 menit pada suhu 20-25°C pada tempat yang gelap.
- k) Ditambahkan 50 μ L *stop solution* pada setiap *well* dan hasil dibaca pada panjang gelombang 450 nm dalam waktu 10 menit setelah pemberian *stop solution*.

c. Tahapan Pasca Analitik (MyBioSource, 2021)

Limitasi reagen: 15,6 -1000 pg /mL

J. Definisi operasional dan kriteria objektif

1. Penyakit ginjal kronis adalah subyek jenis kelamin pria dan wanita usia > 18 tahun yang pada hasil rekam medis ditemukan terdiagnosis PGK stage 3-5 non dialisis dari klinisi penyakit dalam.
2. Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eLFG) : nilai eLFG pada pasien PGK yang diambil dari rekam medis pasien. Perhitungan menggunakan CKD-EPI *equation*

$$eLFG = 141 \times \min(Scr/k, 1) \times \max(Scr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{umur} \times 1,018 \text{ (jika perempuan)} \times 1,1159 \text{ (jika ras hitam)}$$

Scr: kreatinin serum dalam mg/dL
k : 0,7 untuk perempuan dan 0,9 untuk laki-laki
: -0,329 untuk perempuan dan -0,411 untuk laki-laki
Min : minimum dari Scr/k atau 1
Max : maksimum dari Scr/k atau 1
3. Urine Albumin Creatine Ratio adalah pemeriksaan yang digunakan untuk membandingkan jumlah albumin terhadap jumlah kreatinin di dalam urin. Keadaan Albuminuria terdiri dari kriteria Makroalbuminuria dengan nilai uacr 300 mg/g kreatinin, dan kriteria Mikroalbuminuria dengan nilai uacr 30-299 mg/g.
4. *Fibroblast Growth Factor-23* (FGF 23) adalah hasil pemeriksaan hormon FGF-23 diukur dengan menggunakan metode ELISA (MyBioSource) dan dinyatakan dalam satuan pg/mL.

K. Metode Analisis

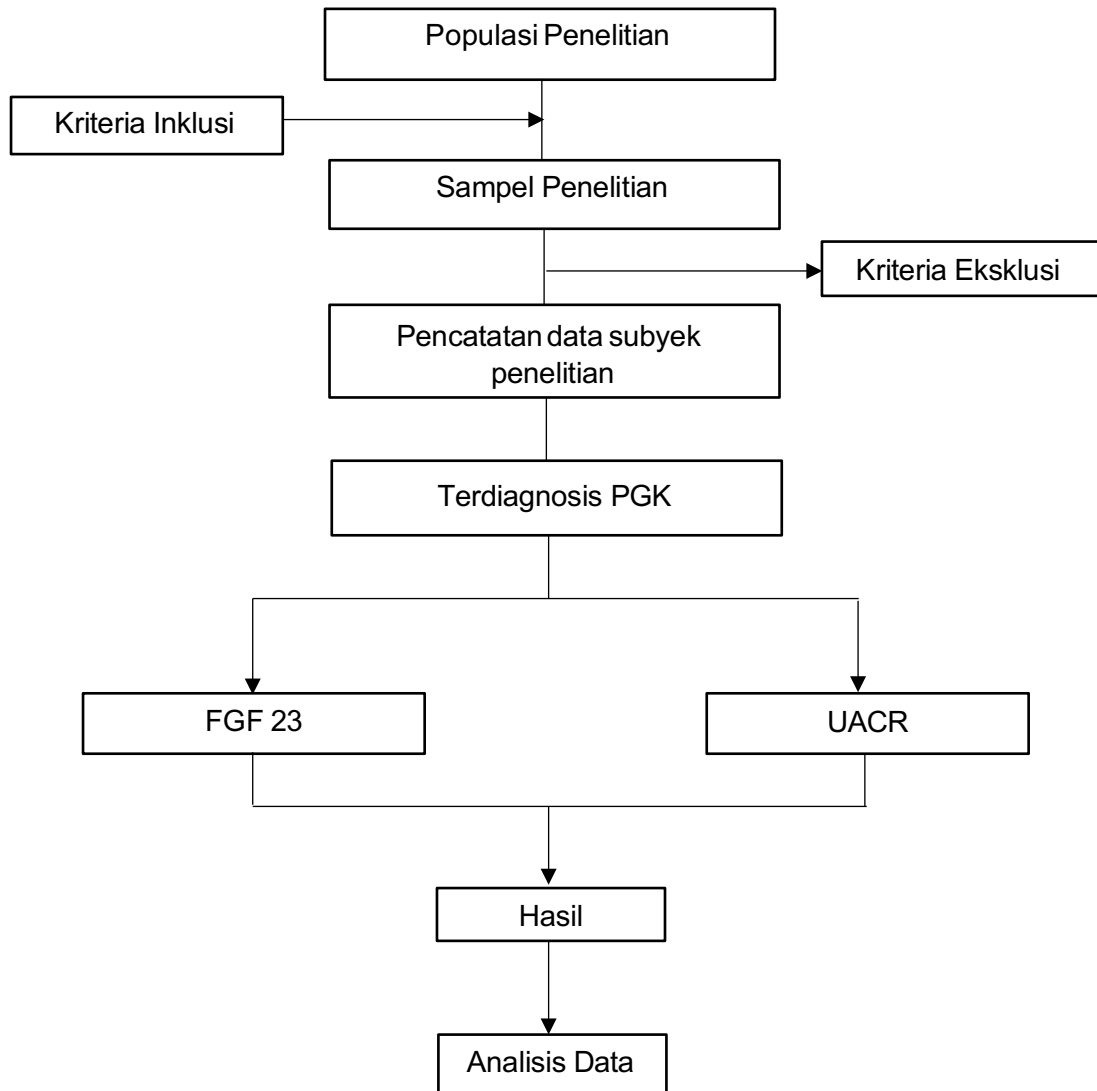


Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS Versi 25. Seluruh data diperoleh dikelompokkan sesuai tujuan dan jenis data, kemudian dilakukan statistik yaitu perhitungan statistik deskriptif dan sebaran

frekuensi dan uji statistik. Uji statistik yang dilakukan : *Kolmogorov-Smirnov test* untuk menilai normalitas data, *Independent t-test*, *Anova test*, dan *Spearman's Correlation test*.



Skema Alur Penelitian



BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL PENELITIAN

1. Gambaran Umum Subyek Penelitian

Total subyek penelitian yang telah memenuhi kriteria inklusi adalah 50 orang. Subyek penelitian terdiri dari pria 31 orang dan wanita 19 orang. Rentang usia subjek penelitian antara 18-80 tahun dengan rerata $55,8 \pm 12,2$ tahun. Nilai FGF 23 bervariasi antara 15,37-17,08 ng/mL dengan mean $15,98 \pm 0,37$ ng/mL. Berdasarkan uji normalitas data, sebaran data FGF 23 terdistribusi normal. Nilai UACR bervariasi antara 41-8264 mg/g dengan mean $1617,32 \pm 2038,51$ mg/g. Berdasarkan uji normalitas data, sebaran data UACR tidak terdistribusi normal (Tabel 1)

Tabel 1. Gambaran Umum Variabel Penelitian

Variabel	Kategori	n	%	Min	Maks	Median	Mean	SD
Jenis Kelamin	Perempuan	19	38,0					
	Laki-Laki	31	62,0					
Umur(tahun)		50		18	80	59,50	55,78	12,21
	45	8	16,0					
	46-55	12	24,0					
	56-65	22	44,0					
	>65	8	16,0					
Stage PGK	III	6	12,0					
	IV	19	38,0					
	V	25	50,0					
Albuminuria	Mikroalbuminuria	14	28,0					
	Makroalbuminuria	36	72,0					
Kreatinin (mg/dL)		50		1,52	18,90	4,11	6,01	4,34
Ureum (mg/dL)		50		51	332	134,50	152,32	79,76
GFR		50		2	51	14,50	16,20	11,93
FGF 23 (pg/mL)		50		15,37	17,08	16,02	15,98	0,37
UACR (mg/g)		50		41	8264	830,50	1617,32	2038,51



Sebaran kategori variabel penelitian ini ditemukan subyek laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Usia paling banyak yaitu 56 – 65 tahun dengan jumlah 22 subyek. Kemudian stadium PGK yang paling banyak ditemukan yaitu stadium V (terminal) yaitu

berjumlah 25 subyek. Pada kategori Albuminuria ditemukan Makroalbuminuria paling banyak dalam penelitian ini yaitu 36 subyek

2. Analisis FGF 23 dan UACR

Tabel 2. Perbandingan FGF 23 antara Albuminuria

Kategori Albuminuria	n	Mean	SD	*p
Mikroalbuminuria (A2)	14	15,82	0,31	0,225
Makroalbuminuria (A3)	36	15,97	0,41	

**Independent-t test*

Hasil statistik pada Tabel 2 di atas, kadar FGF 23 lebih rendah pada mikroalbuminuria (15,82 mg/g) dibandingkan pada makroalbuminuria (15,97 mg/g), namun tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$).

Tabel 3, memperlihatkan hasil tentang perbandingan FGF 23 antar stage PGK.

Tabel 3. Perbandingan FGF 23 pada PGK

Stage PGK	n	Mean	SD	*p
III	6	15,81	0,38	0,372
IV	19	15,87	0,40	
V	25	16,00	0,38	

**ANOVA test*

Hasil statistik pada Tabel 3 menunjukkan kadar FGF 23 paling tinggi pada stage V (16,00 pg/mL) dan paling rendah pada stage III (15,81 pg/mL), namun tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$).

Tabel 4, memperlihatkan hasil tentang korelasi Korelasi UACR dan LFG dengan FGF 23.

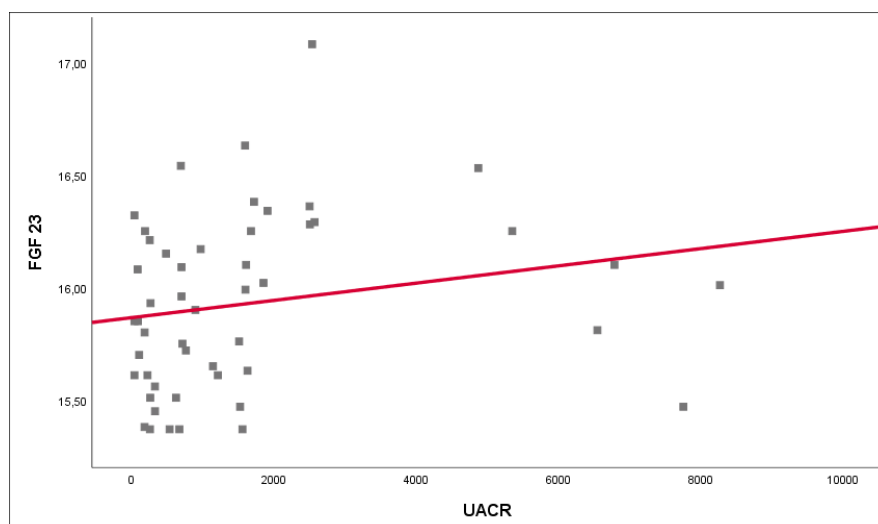


Tabel 4. Korelasi UACR dan LFG dengan FGF 23

Variabel	Statistik	FGF 23
UACR	r	0,352
	p	0,012
	n	50
LFG	r	-0,207
	p	0,149
	n	50

Spearman's Correlation test r = Koefisien Korelasi

Hasil statistik yang tertera pada Tabel 4 terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar FGF 23 dengan nilai UACR ($p < 0,05$), semakin tinggi kadar FGF 23 semakin tinggi nilai UACR. Berdasarkan nilai koefisien korelasi ($r = 0,352$), maka keeratan hubungan antara kadar FGF 23 dengan nilai UACR termasuk kategori sedang ($0,250 < r < 0,500$). Tidak ditemukan adanya korelasi yang signifikan antara kadar FGF 23 dengan nilai LFG ($p > 0,05$). Hal ini juga dapat diperjelas pada gambar 9.



Gambar 9. Korelasi Kadar FGF 23 dengan nilai UACR



Tabel 5 memperlihatkan hasil tentang korelasi UACR dengan FGF 23 menurut kategori albuminuria.

Tabel 5. Korelasi UACR dengan FGF 23 menurut Kategori Albuminuria

Variabel	Kategori Albuminuria	Statistik	FGF 23
UACR	Mikroalbuminuria	r	-0,248
		p	0,393
		n	14
	Makroalbuminuria	r	0,443
		p	0,007
		n	36

Spearman's Correlation test r=Koefisien Korelasi

Hasil statistik yang tertera pada Tabel 5, kategori mikroalbuminuria tidak ditemukan adanya korelasi yang signifikan antara kadar FGF 23 dengan nilai UACR ($p > 0,05$). Pada makroalbuminuria, terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar FGF 23 dengan nilai UACR ($p < 0,05$), semakin tinggi kadar FGF 23 semakin tinggi nilai UACR. Berdasarkan nilai koefisien korelasi ($r = 0,443$), maka keeratan hubungan antara kadar FGF 23 dengan nilai UACR termasuk kategori sedang ($0,250 < r < 0,500$).

B. PEMBAHASAN

Penyakit ginjal kronis (PGK) didefinisikan sebagai kelainan pada struktur atau fungsi ginjal yang bersifat persisten selama lebih dari 3 bulan. Penyakit ginjal kronis merupakan salah satu penyebab utama kematian dan kesakitan di abad ke-21 (Sapra & Bhandari, 2023). Berdasarkan hasil penelitian ini, angka kejadian PGK pada pria lebih tinggi dibandingkan dengan wanita disebabkan oleh karena beberapa faktor risiko, diantaranya adalah kadar hormon testosteron yang tinggi, gaya hidup yang tidak sehat seperti konsumsi diet tinggi garam, kemudian beberapa referensi menyebutkan adanya kelainan ginjal sejak usia dini pada pria. (Garcia, et al. 2022). Hasil ini sejalan dengan Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018 yaitu jumlah laki-laki lebih banyak dibanding perempuan. Berbeda dengan



penelitian Lewandowski, et al (2022) yang menyatakan angka kejadian PGK lebih banyak pada Wanita dibanding pria, hal tersebut disebabkan karena wanita rentan menderita infeksi saluran kemih (ISK) sehingga dapat berkembang menjadi kerusakan ginjal. Selain itu, wanita juga memiliki risiko tinggi terkena PGK karena masalah-masalah selama kehamilan seperti hipertensi dan/atau eklamsia.(Lewandowski, et al. 2022)

Rentang usia subyek pasien PGK dalam penelitian ini ialah 18-80 tahun dengan rerata $55,8 \pm 12,2$ tahun. Usia paling muda pada penelitian ini ialah 18 tahun, sesuai dengan penelitian meta analisis sebelumnya oleh Sun, et al (2024) yang menyatakan bahwa dari tahun 1990 – 2019 tingkat kejadian global PGK berdasarkan usia meningkat secara signifikan dari 25,04 (CI=95%) hingga 32,21 untuk PGK dengan usia muda.(Sun, et al. 2024) Pada penelitian ini, usia subyek paling banyak yaitu 56-65 tahun, sesuai dengan artikel review oleh Merchant (2023) yang menyatakan bahwa PGK pada orang dewasa tua merupakan penyakit epidemi mendunia yang mempengaruhi hampir 40% orang berusia 60-65 tahun ke atas. Di Amerika, PGK usia 65 tahun ke atas lebih banyak dibandingkan usia lainnya. Orang yang lebih tua, mempunyai risiko lebih tinggi terkena PGK oleh karena beberapa faktor yaitu; penyakit komorbid yang terus berkembang seperti diabetes melitus, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular lain, selain itu adanya penyakit obstruksi saluran kemih, penggunaan obat-obatan *nonsteroid antiinflamasi drug* (NSAID), serta penyakit sistemik lain seperti multiple myeloma dan glomerulonephritis.(Merchant, et al. 2023)

Stage yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini adalah subyek PGK *stage* V atau terminal. Hal ini mungkin berhubungan dengan Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo (RSWS) merupakan rumah sakit tipe A dimana menjadi rujukan utama pasien-pasien dengan PGK stage terminal. Data UACR pada penelitian ini menunjukkan subyek dengan makroalbuminuria lebih banyak ditemukan. Hal ini disebabkan karena pasien-pasien di RSWS banyak yang sudah berada pada stadium PGK terminal. Stadium PGK terminal menunjukkan bahwa ginjal mengalami

gagal fungsi dan tidak mampu lagi melakukan fungsi filtrasi. Pada tahap ini, nilai UACR meningkat dan risiko terjadinya komplikasi tinggi. Penelitian Zhang, et al tahun 2022 menunjukkan lebih banyak kematian pada kelompok PGK dengan UACR >30 mg/g dibandingkan yang hidup,



angka harapan hidup kelompok PGK dengan UACR <10 mg/g lebih tinggi dibandingkan akan angka kematian.(Zhang et al., 2022)

Parameter-parameter metabolisme mineral mengalami disregulasi dengan FGF 23 menjadi parameter biokimia pertama yang mengalami perubahan untuk menjaga homeostasis. Pada PGK terjadi peningkatan fosfat yang akan merangsang keluarnya FGF 23. Bertambah seiring penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR), FGF 23 bertanggung jawab dalam menjaga homeostasis fosfat. Pada PGK pula, terjadi peningkatan kadar hormone PTH sehingga merangsang transkripsi FGF 23 sehingga kadarnya juga akan meningkat. *Fibroblast Growth Factor-23* adalah hormon fosfat berasal dari tulang yang berinteraksi dengan ginjal melalui *down* regulasi, bertugas mengurangi reabsorpsi fosfat dan akhirnya menurunkan kadar fosfat serum sebagai fungsi homeostasis. Peningkatan kadar FGF 23 merupakan gambaran patologi awal pada PGK dan meningkat sejalan dengan perkembangan keparahan PGK.(Marthin, et al. 2022) Hasil penelitian ini, kadar FGF 23 lebih tinggi pada PGK dengan makroalbuminuria dibanding mikroalbuminuria. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Elliott, et al (2022) bahwa kadar FGF 23 meningkat pada PGK stage terminal, dimana pada stage ini sudah terjadi makroalbuminuria.(Elliott, et al. 2022)

Hasil penelitian ini, didapatkan kadar FGF 23 paling tinggi pada stage V dan paling rendah pada stage III PGK, namun tidak signifikan. Hal ini menandakan bahwa kadar FGF 23 meningkat dengan berkembangnya stage PGK. Penelitian ini sejalan dengan hasil Nestler (2021) yang menyatakan bahwa peningkatan kadar FGF 23 secara independent dikaitkan dengan perkembangan PGK yang lebih cepat.(Nestler, et al. 2021) Sesuai dengan tinjauan pustaka sebelumnya bahwa FGF 23 berperan dalam mengatur homeostasis fosfat-kalsium, kadarnya akan meningkat seiring perkembangan stage PGK. Pada PGK fosfat akan meningkat oleh karena penurunan fungsi ginjal, hal tersebut akan mengaktifkan FGF 23 untuk menurunkan fosfat yang tinggi dalam regulasi.(Kendrick et al., 2019)

Hasil penelitian ini terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar FGF 23, dimana semakin tinggi kadar FGF 23 maka semakin tinggi nilai UACR. Berdasarkan nilai koefisien korelasi maka hubungan antara kadar FGF 23 dengan nilai UACR berkekuatan sedang. Hal tersebut disebabkan



karena FGF 23 ialah protein yang mengatur metabolisme fosfat-kalsium, pada tahap awal PGK FGF 23 membantu menjaga kadar fosfat serum dalam kisaran normal. Pada saat PGK stadium terminal dengan makroalbuminuria, FGF 23 semakin tinggi kadarnya karena ginjal tidak mampu melakukan fungsinya dalam menfiltrasi fosfat sehingga kadar fosfat meningkat dalam sirkulasi.(Mateos, 2022) Albuminuria bersifat patologis menunjukkan adanya kerusakan struktural pada glomerulus, kadarnya yang tinggi menjadi salah satu penanda utama risiko progresi PGK ke arah lebih parah.(Murton et al., 2021) Penelitian ini sejalan dengan artikel oleh Nestler (2021) yang menyatakan FGF23 yang tinggi terjadi pada PGK dan dapat mengembangkan faktor risiko kerusakan pembuluh darah, toksisitas saraf, dan gangguan sawar darah-otak.(Nestler, et al. 2021)

Korelasi positif yang signifikan ditemukan pada kadar FGF 23 dengan nilai UACR pada makroalbuminuria. Semakin tinggi kadar FGF 23 semakin tinggi nilai UACR. Sedangkan pada mikroalbuminuria, tidak ditemukan adanya korelasi yang signifikan antara kadar FGF 23 dengan nilai UACR. Hal ini mencerminkan hubungan yang kompleks antara FGF 23 dan UACR dengan kerusakan ginjal, gangguan metabolisme mineral, dan proses inflamasi. Sebuah studi awal juga mencatat bahwa gangguan oleh proteinuria terhadap fungsi tubulus ginjal dapat mempengaruhi sinyal FGF 23, yang kemudian dapat mengakibatkan peningkatan produksi FGF- 23 sebagai respons kompensasi.(Raja et al., 2021) Penelitian ini sejalan dengan Sunderraj, et al (2023) yang menyatakan individu dengan PGK memiliki kadar FGF 23 dan UACR yang tinggi serta meningkatkan risiko perkembangan menjadi penyakit arteri koroner.(Sunderraj, et al. 2023) Selain itu penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa FGF 23 dapat memicu aktivasi jalur inflamasi dan merangsang pelepasan sitokin proinflamasi. Selain itu FGF-23 dapat berinteraksi dengan reseptor pada sel endotel, menyebabkan disfungsi endotel dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Disfungsi endotel ini dapat menjadi landasan bagi perkembangan albuminuria, dengan kebocoran albumin melalui glomerulus ginjal.(Sunderraj, et al. 2023)

Penelitian ini tidak ditemukan adanya korelasi yang signifikan antara kadar FGF 23 dengan nilai eLFG, baik pada stage III, stage IV maupun pada stage V. Hal tersebut tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Isakova (2022) yaitu FGF 23 dan eLFG memiliki korelasi negatif yang



kuat pada PGK, yang berarti bahwa tingkat FGF 23 yang lebih tinggi dikaitkan dengan eLFG yang lebih rendah.(Isakova, et al. 2022) Protein FGF 23 merupakan hormon yang berasal dari tulang yang meningkat pada pasien PGK sebagai mekanisme adaptif untuk melawan retensi fosfat. Berperan dalam mengurangi reabsorpsi fosfat dan meningkatkan ekskresi fosfat urin. FGF23 juga menekan sintesis 1,25-dihidroksi vitamin D (1,25OHD) ginjal, sehingga mengurangi penyerapan fosfat makanan di usus. Hal ini berguna untuk mengatur homeostasis fosfat. Peningkatan kadar FGF23 dikaitkan dengan peningkatan risiko PGK stage terminal dan semua penyebab kematian. Nilai eLFG, merupakan tes darah yang mengukur seberapa baik ginjal dalam fungsi filtrasi. Ini merupakan kunci dalam menentukan stage PGK. Pada pasien PGK, kadar FGF23 meningkat seiring dengan penurunan eGFR. Hal ini dianggap sebagai respons kompensasi untuk menjaga keseimbangan fosfat normal.(Leifheit-Nestler & Haffner, 2021) Protein FGF23 merupakan kelainan biokimia pertama yang terjadi pada pasien PGK dengan gangguan metabolisme mineral. Hal ini terjadi pada awal sebelum peningkatan hormon paratiroid dan fosfat yang terjadi ketika eGFR menurun.(Dhayat, et al. 2023) Beberapa faktor yang mungkin menjelaskan mengapa tidak ditemukan korelasi yang signifikan antara FGF23 dan eLFG yaitu; kompleksitas PGK (dipengaruhi dengan banyak faktor; genetik, lingkungan, dan gaya hidup), batas waktu penelitian sehingga memiliki batasan waktu yang tidak cukup untuk menangkap perubahan dinamis dalam kadar FGF23 dan nilai eLFG.



C. RINGKASAN

1. Kadar FGF 23 paling tinggi pada stage V (16,0 ng/mL) dan paling rendah pada stage III (15,81 ng/mL), namun tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$).
2. Terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar FGF 23 dengan nilai UACR ($p<0,05$), dimana semakin tinggi kadar FGF 23 semakin tinggi nilai UACR. Berdasarkan nilai koefisien korelasi ($r=0,352$), maka keeratan hubungan antara kadar FGF 23 dengan nilai UACR termasuk kategori sedang ($0,250<r<0,500$).
3. Tidak ditemukan adanya korelasi yang signifikan antara kadar FGF 23 dengan nilai eLFG ($p>0,05$).
4. Pada mikroalbuminuria, tidak ditemukan adanya korelasi yang signifikan antara kadar FGF 23 dengan nilai UACR ($p>0,05$).
5. Pada makroalbuminuria, terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar FGF 23 dengan nilai UACR ($p<0,05$), dimana semakin tinggi kadar FGF 23 semakin tinggi nilai UACR. Berdasarkan nilai koefisien korelasi ($r=0,443$), maka keeratan hubungan antara kadar FGF 23 dengan nilai UACR termasuk kategori sedang ($0,250<r<0,500$).

