

PENELITIAN KARYA AKHIR

**ASOSIASI ANTARA LAJU FILTRASI GLOMERULUS
DENGAN KADAR *FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23* PADA
PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK NON DIALISIS**

**Penelitian Analitik *Cross-Sectional*
di Poliklinik Ginjal Hipertensi Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr Soetomo
Surabaya**

**Karya Akhir
Untuk Mendapatkan Keterangan Keahlian Ilmu Penyakit Dalam**



**NURI SUSANTI
NIM : 011080210**

**DEPARTEMEN-SMF PENYAKIT DALAM
FK-UNAIR – RSUD DR SOETOMO
SURABAYA
2016**

PENELITIAN KARYA AKHIR

**ASOSIASI ANTARA LAJU FILTRASI GLOMERULUS
DENGAN KADAR *FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23* PADA
PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK NON DIALISIS**

**Penelitian Analitik *Cross-Sectional*
di Poliklinik Ginjal Hipertensi Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr Soetomo
Surabaya**

**Karya Akhir
Untuk Mendapatkan Keterangan Keahlian Ilmu Penyakit Dalam**



**NURI SUSANTI
NIM : 011080210**

**DEPARTEMEN-SMF PENYAKIT DALAM
FK-UNAIR – RSUD DR SOETOMO
SURABAYA
2016**

**PENELITIAN KARYA AKHIR INI TELAH DISETUJUI UNTUK
DIMASUKKAN DALAM PENTAS KARYA AKHIR
PADA TANGGAL:**

Oleh:

Pembimbing Utama



Nunuk Mardiana, dr., SpPD-KGH., FINASIM
NIP. 19580304 198703 2 001

Pembimbing Pendamping



Chandra Irwanadi M. dr., Sp.PD-KGH., FINASIM
NIP. 19530811 198102 1 002

Biro Koordinasi II



Prof. Usman Hadi, dr., PhD,
Sp.PD-KPTL, FINASIM
NIP. 19540630 198201 1 002

Biro Koordinasi IV



Prof. Dr. Ami Ashariati, dr.,
Sp.PD-KHOM., FINASIM
NIP. 19540930 19811 1 2 001

**Ketua Departemen – SMF Penyakit Dalam
FK Unair – RSUD Dr. Soetomo Surabaya**



Poernomo Boedi Setiawan, dr., Sp.PD-KGEH., FINASIM
NIP. 19540620 198012 1 003

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nuri Susanti

NIM : 011080210

Judul penelitian : Asosiasi Laju Filtrasi Glomerulus Dengan Kadar Fibroblast Growth Factor 23 Pada Penderita Penyakit Ginjal Kronik Non Dialisis

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini merupakan hasil karya sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data asli dan bukan hasil rekayasa. Apabila dikemudian hari penelitian ini mengandung plagiasi atau autoplajiasi atau penjiplakan atas karya orang lain, maka saya bersedia untuk bertanggung jawab dan menerima sanksi.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tidak dipaksakan.

Dibuat di Surabaya

Pada tanggal 31 Maret 2016

Yang membuat pernyataan



Nuri Susanti

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur kehadirat Allah SWT atas limpahan rahmat, taufik dan hidayahNya sehingga penelitian karya akhir dengan judul **”Asosiasi Antara Laju Filtrasi Glomerulus dengan Kadar *Fibroblast Growth Factor 23* Pasien Penyakit Ginjal Kronis Non Dialisis”** di Divisi Ginjal dan Hipertensi Departemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unair RSUD Dr.Soetomo Surabaya dapat kami selesaikan. Penelitian karya akhir ini dibuat sebagai syarat kelulusan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Bidang Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Pada kesempatan ini kami menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

- Prof Soetojo, dr., SpU(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya yang telah memberi ijin untuk mengikuti pendidikan spesialisasi Ilmu Penyakit Dalam,
- Plt Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya Harsono, dr dan mantan Direktur RSUD Dr Soetomo Surabaya, Dodo Anondo, dr., MARS dan Slamet Riyadi, dr., DTMH., MARS yang telah memberikan ijin menggunakan fasilitas rumah sakit, untuk keperluan pendidikan spesialis ini,
- Poernomo Boedi Setiawan, dr., Sp.PD-KGEH dan Prof. Dr. Moh. Thaha, dr., Ph.D., Sp.PD-KGH, selaku Kepala dan Sekretaris Departemen-SMF Penyakit Dalam FK Unair RSUD Dr Soetomo Surabaya , serta Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr., Sp.PD-KEMD, dan Choirul Effendi, dr.,

Sp.PD-KAI selaku mantan Kepala Departemen-SMF Penyakit Dalam FK Unair-RSUD Dr.Soetomo, yang telah bersedia menerima dan memberi kesempatan mengikuti pendidikan spesialis.

- Prof. Usman Hadi, dr., Ph.D., Sp.PD-KPTI selaku Ketua Program Studi Departemen-SMF Penyakit Dalam FK Unair RSUD Dr. Soetomo Surabaya , dan Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr., Msc, SpPD-KR dan Widodo, dr., SpPD-KGH selaku mantan Ketua dan Sekretaris Program Studi Departemen-SMF Penyakit Dalam FK Unair RSUD Dr Soetomo Surabaya, yang telah memberi kesempatan dan memberikan bimbingan selama pendidikan,
- Prof. Dr. Ami Ashariati, dr., Sp.PD-KHOM dan Dr. Gatot Sugiarto, dr., Sp.PD-KAI selaku Ketua dan Sekretaris Badan Koordinasi IV, Prof. Dr Moch Thaha, dr., Ph.D, Sp.PD-KGH, Dr. Yuliasih, dr., Sp.PD-KR, Dr. Ugroseno, dr., Sp.PD-KHOM, Aditiawardana, dr., Sp.PD-KGH dan Dr. Purwati, dr., Sp.PD-KPTI selaku anggota Badan Koordinator IV Departemen-SMF Penyakit Dalam FK Unair RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memberikan bimbingan dan saran perbaikan dalam penelitian ini,
- Nunuk Mardiana, dr., Sp.PD-KGH dan Chandra Irwanadi M, dr., Sp.PD-KGH selaku pembimbing penelitian ini, yang telah memberikan bimbingan dan saran dalam pembuatan karya akhir ini,
- Dewan Penilai, Para Kepala Divisi, semua Guru Besar dan guru-guru di Departemen-SMF Penyakit Dalam, Departemen- Penyakit Paru dan Departemen-SMF Kardiologi-Kedokteran Vaskular FK Unair RSUD Dr Soetomo Surabaya, yang telah membimbing selama pendidikan,

- Seluruh pasien saya yang telah memberikan saya pengalaman dalam merawat pasien,
- Seluruh teman sejawat PPDS-I, paramedis, staf sekretariat Bagian SMF Penyakit Dalam FK Unair RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan semua pihak yang telah membantu selama pendidikan dan penyelesaian karya akhir.
- Kepada Ayahanda Bpk. Sukanto dan ibunda Satuni Ekawati, terima kasih tak terhingga atas kasih sayang, dukungan moral dan material serta doa yang tak henti dipanjatkan untuk saya.
- Kakak, adik dan seluruh keluarga besar saya, terima kasih atas dukungan moral dan semangat yang diberikan selama saya menjalani pendidikan.

Karya akhir ini tentu saja masih banyak kekurangan, sehingga kritik dan saran kami harapkan demi perbaikan penyusunan karya ilmiah ini selanjutnya.

Saya sampaikan permohonan maaf atas kesalahan selama menjalani pendidikan. Saya berharap semoga karya ilmiah ini bermanfaat untuk pendidikan, kesehatan dan masyarakat.

Surabaya, Mei 2016

Penulis

Nuri Susanti

ABSTRAK

**ASOSIASI ANTARA LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN
FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL
KRONIK NON DIALISIS**

Nuri Susanti, Nunuk Mardiana, Chandra Irwanadi M

Latar Belakang : Gangguan Mineral dan Tulang- Penyakit Ginjal Kronik (GMT-PGK) dihubungkan dengan peningkatan resiko terjadinya penyakit kardiovaskular (PKV). GMT-PGK terjadi pada penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) $<60\text{ml}/\text{menit}/1,73\text{m}^2$, namun pada beberapa studi tentang GMT-PGK, peningkatan fosfat dan penurunan kalsium terlihat setelah LFG $<20\text{ml}/\text{menit}/1,73\text{m}^2$. *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23), suatu hormon yang mengatur keseimbangan kadar fosfat dilaporkan telah meningkat sebelum peningkatan kadar fosfat dan penurunan kadar kalsium terdeteksi. Peningkatan FGF23 juga dihubungkan dengan peningkatan risiko PKV sehingga FGF23 mungkin dapat digunakan sebagai petanda dini GMT dan target terapi GMT-PGK

Tujuan Penelitian : Mengetahui asosiasi antara LFG dengan kadar FGF23 pada pasien PGK non dialisis

Metode : Penelitian dengan desain *cross sectional*, dilakukan di Poliklinik Ginjal Hipertensi Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. Soetomo dengan kriteria inklusi umur 18-70 tahun dan belum pernah menjalani dialisis. Pasien yang mendapat terapi pengikat fosfat, kalsium dan vitamin D analog dieksklusi. Pengukuran LFG menggunakan formulasi CKD-EPI. Pemeriksaan FGF23 intak menggunakan metode ELISA. Hasil akan dianalisis dengan uji *Rank Spearman*.

Hasil : Dari 40 sampel PGK non dialisis, didapatkan rerata usia $53,03 \pm 7,4$ tahun. Rerata kadar kalsium $8,38 \pm 0,67\text{ mg}/\text{dl}$, median kadar fosfat $4,7\text{ mg}/\text{dl}$, median LFG $10\text{ ml}/\text{menit}/\text{luas permukaan tubuh}$ dan median FGF23 $124,87\text{ pg}/\text{ml}$. Didapatkan asosisasi yang bermakna ($p < 0,001$, $r = -0,69$) antara penurunan LFG dengan peningkatan FGF23 pada pasien PGK non dialisis

Kesimpulan : Didapatkan kecenderungan peningkatan kadar FGF23, peningkatan kadar fosfat dan penurunan kadar kalsium seiring dengan penurunan LFG pada pasien PGK non dialisis

Kata Kunci : gangguan mineral dan tulang, penyakit ginjal kronik, penyakit kardiovaskular, laju filtrasi glomerulus, FGF23, PGK non dialisis

ABSTRACT**ASSOCIATION BETWEEN GLOMERULAR FILTRATION RATE AND FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 LEVEL IN PRE-DIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS**

Nuri Susanti, Nunuk Mardiana, Chandra Irwanadi M

Background: Chronic Kidney Disease Mineral-Bone Metabolism Disorders (CKD-MBD) is associated with increased risk of cardiovascular disease (CVD). CKD-MBD develop in reduce of Glomerular Filtration Rate (GFR) $<60\text{ml/minute}/1,73\text{m}^2$. Fibroblast growth factor 23 (FGF23), an important hormone regulation of phosphate has been increased preceding detection of increased phosphate and decreased calcium levels. Increased FGF23 is associated with increased CVD risk, thus FGF23 may be used as an early marker of MBD and as target for CKD-MBD therapy.

Objective: To clarify the association between eGFR and FGF23 level in pre-dialysis CKD patients

Methods: In this cross sectional study, patients on Renal-Hypertension Outpatient Clinic Dr. Soetomo Hospital with inclusion criteria were age 18-70 years, pre dialysis. Patients treated with phosphate binders, calcium and vitamin D analog were excluded. Estimated GFR (eGFR) was measured using Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula and intact FGF23 was measured using ELISA methode. Association between GFR and FGF23 level was analyzed using Spearman Rank test.

Results: Forthy pre-dialysis CKD patients were enrolled in this study. Mean age was $53,03 \pm 7,4$ years, median eGFR was 10 ml/min/body surface area, median FGF23 level was 124.87 pg/ml, median phosphate level was 4.7mg/dl and mean calcium level was $8,38 \pm 0,57$ mg/dl. Rank Spearman test showed significant association between GFR and FGF23 ($p < 0.001$, $r = -0,69$).

Conclusion: There is a tendency of increased FGF23 level, increased phosphate level and decreased calcium level in accordance to decreased GFR in pre dialysis CKD patients

Keywords: mineral and bone disorders, chronic kidney disease, cardiovascular disease, glomerular filtration rate, FGF23, pre dialysis CKD patients

DAFTAR ISI

	Hal
HALAMAN SAMBUT DALAM.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan	5
1.4.2 Manfaat bagi pelayanan kesehatan	5
1.4.3 Manfaat bagi subyek penelitian.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Penyakit Ginjal Kronik.....	6
2.1.1 Definisi penyakit ginjal kronik.....	7
2.1.2 Klasifikasi penyakit ginjal kronik.....	7
2.1.3 Penyakit ginjal kronik dan komplikasi kardiovaskular.....	8
2.2 Laju Filtrasi Glomerulus.....	10
2.2.1 Pengukuran laju filtrasi glomerulus.....	12
2.3 Gangguan Mineral dan Tulang pada Penyakit Ginjal Kronik.....	17
2.3.1 Gangguan metabolisme fosfat.....	18
2.3.2 Gangguan metabolisme vitamin D.....	21
2.3.4 Gangguan metabolisme kalsium.....	22
2.3.5 Hiperparatiroid sekunder.....	24
2.4 <i>Fibroblast Growth Factor 23</i>	26
2.4.1 Struktur <i>fibroblast growth factor 23</i>	26
2.4.2 Regulasi <i>fibroblast growth factor 23</i>	27
2.4.3 Fungsi <i>fibroblast growth factor 23</i>	28
2.4.4 Pengukuran <i>Fibroblast growth factor 23</i>	29
2.5 Hubungan Laju Filtrasi Glomerulus dan <i>Fibroblast Growth Factor 23</i>	30

BAB 3	KERANGKA KONSEP& HIPOTESIS PENELITIAN.....	34
3.1	Kerangka Konseptual.....	34
3.2	Hipotesis Penelitian	36
BAB 4	METODE PENELITIAN.....	37
4.1	Desain Penelitian.....	37
4.2	Metode <i>Sampling</i>	37
4.2.1	Populasi penelitian.....	37
4.2.3	Sampel penelitian	37
4.3	Kriteria Inklusi.....	37
4.4	Kriteria Eksklusi	38
4.5	Besar Sampel.....	38
4.6	Variabel Penelitian	39
4.7	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	39
4.8	Definisi Operasional.....	39
4.8.1	PGK non dialisis.....	39
4.8.2	Laju filtrasi glomerulus.....	39
4.8.3	<i>Fibroblast growth factor 23</i>	39
4.8.4	Kreatinin.....	40
4.8.5	Kalsium.....	40
4.8.6	Fosfat.....	40
4.8.7	Riwayat penggunaan obat pengikat fosfat, mengandung kalsium dan vitamin D.....	41
4.8.8	Umur dan jenis kelamin.....	41
4.8.9	Indeks masa tubuh.....	41
4.9	Protokol Penelitian	42
4.10	Analisis Data	43
BAB 5.	HASIL PENELITIAN.....	44
5.1	Karakteristik Subyek Penelitian.....	44
5.2	Laju Filtrasi Glomerulus Pasien PGK Non Dialisis.....	47
5.3	Kadar <i>Fibroblast Growth Factor 23</i> Pada Pasien PGK Non Dilaisis.. ..	48
5.4	Asosiasi Antara Laju Filtrasi Glomerulus 23 dengan Kadar <i>Fibroblast Growth Factor 23</i>	53
BAB 6.	PEMBAHASAN.....	56
6.1	Karakteristik Subyek Penelitian.....	56
6.2	Laju Filtrasi Glomerulus Pasien PGK Non Dialisis.....	59
6.3	Kadar <i>Fibroblast Growth Factor 23</i> Pada Pasien PGK Non Dilaisis.....	60
6.4	Asosiasi Antara Laju Filtrasi Glomerulus dengan Kadar <i>Fibroblast Growth Factor 23</i>	64
6.5	Kelemahan Penelitian.....	66
BAB 7.	KESIMPULAN DAN SARAN.....	68
7.1	Kesimpulan.....	68
7.2	Saran.....	69

DAFTAR PUSTAKA	70
LAMPIRAN.....	77
1. Persetujuan komite etik.....	77
2. <i>Information for consent</i> dan <i>informed consent</i>	78
3. Identitas Subyek dan kuisisioner.....	83
4. Prosedur pengambilan dan penyimpanan FGF23.....	85
5. Data subyek penelitian.....	86
6. Data pengolahan statistik.....	87

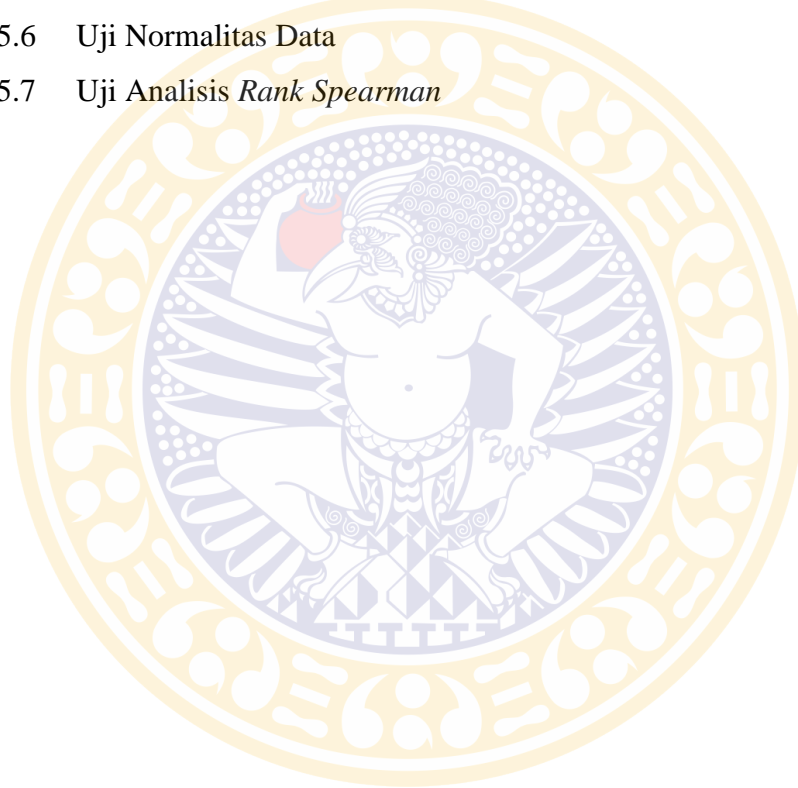


DAFTAR GAMBAR

		Hal
Gambar 2.1	Tekanan Glomerulus Total	12
Gambar 2.2	Gangguan Mineral dan Tulang pada PGK	18
Gambar 2.3	Regulasi Fosfat	20
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual	34
Gambar 4.1	Protokol Penelitian	42
Gambar 5.1	Distribusi Kadar Kreatinin Subyek Penelitian	46
Gambar 5.2	Distribusi Kadar Fosfat Subyek Penelitian	46
Gambar 5.3	Distribusi Kadar Kalsium Subyek	46
Gambar 5.4	Distribusi Sampel Berdasarkan LFG	47
Gambar 5.5	<i>Trendline</i> Kadar Fosfat Terhadap Penurunan LFG	49
Gambar 5.6	<i>Trendline</i> Kadar Kalsium Terhadap Penurunan LFG	49
Gambar 5.7	<i>Trendline</i> Kadar Fosfat Terhdap Peningkatan Kadar FGF23	50
Gambar 5.8	<i>Trendline</i> Kadar Kalisum Terhadap Peningkatan FGF23	50
Gambar 5.9	Perubahan Fosfat, FGF23, Kalsium Terhadap LFG	51
Gambar 5.10	Perbandingan Kadar FGF23 Pasien dengan Komorbid DM/HT	51
Gambar 5.11	Diagram Pencar Kadar LFG Terhadap FGF23	53

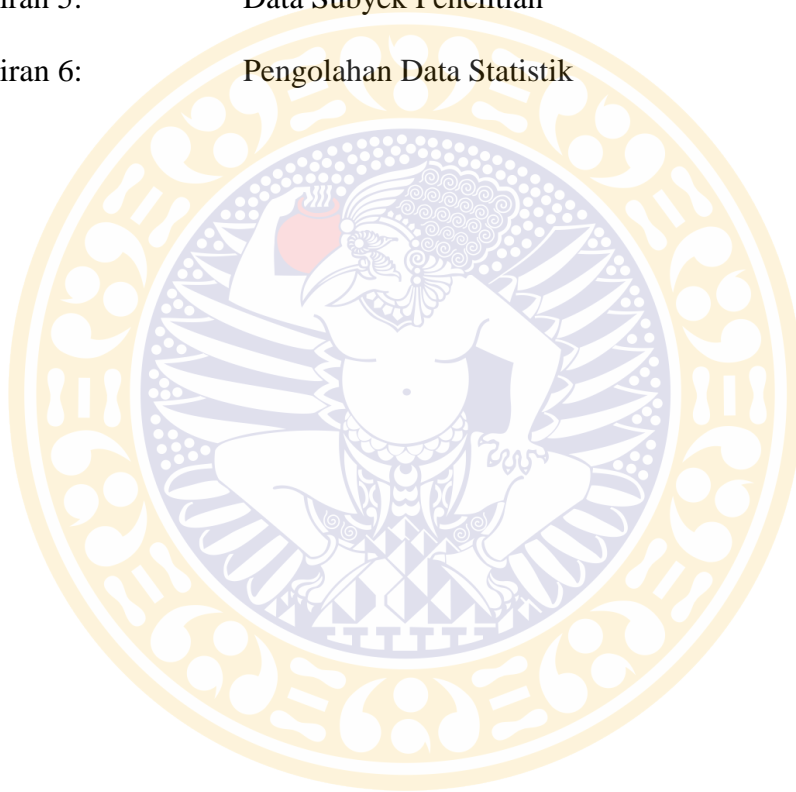
DAFTAR TABEL

	Hal.	
Tabel 2.1	Klasifikasi PGK menurut KDOQI 2002	7
Tabel 2.2	Klasifikasi PGK menurut KDIGO 2012	7
Tabel 5.1	Karakteristik Umum Subyek Penelitian	44
Tabel 5.2	Karakteristik Khusus Subyek Penelitian	45
Tabel 5.3	Laju Filtrasi Glomerulus Subyek Penelitian	47
Tabel 5.4	Kadar FGF23 Subyek Penelitian	48
Tabel 5.5	Kadar FGF23 Pada Berbagai LFG	48
Tabel 5.6	Uji Normalitas Data	52
Tabel 5.7	Uji Analisis <i>Rank Spearman</i>	52



DAFTAR LAMPIRAN

		Hal
Lampiran 1:	Persetujuan Komite etik	77
Lampiran 2:	<i>Information for consent dan inform consent</i>	78
Lampiran 3:	Data Identitas Pasien dan Kuisisioner	83
Lampiran 4:	Prosedur Pengambilan dan Penyimpanan Sampel	85
Lampiran 5:	Data Subyek Penelitian	86
Lampiran 6:	Pengolahan Data Statistik	87



DAFTAR SINGKATAN

CaSR	: <i>Calcium sensing receptor</i>
Cbfa-1	: <i>Core Binding Factor a-1</i>
cFGF23	: <i>c-terminal Fibroblast Growth Factor</i>
CG	: <i>Cockcroft Gault</i>
CKD EPI	: <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CKD-MBD	: <i>Chronic Kidney Disease- Mineral Bone Disorders</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
ERK1/2	: <i>Extracellular signal Regulated Kinase 1 dan 2</i>
ESRD	: <i>End Stage Renal Disease</i>
FGF23	: <i>Fibroblast Growth Factor 23</i>
FGFR1	: <i>Fibroblast Growth Factor Receptor 1</i>
GMT	: <i>Gangguan Mineral dan Tulang</i>
HPT	: <i>Hormon Paratiroid</i>
HT	: <i>Hipertensi</i>
iFGF23	: <i>intact-Fibroblast Growth Factor</i>
IMT	: <i>Indeks Masa Tubuh</i>
KDIGO	: <i>Kidney Disease Improvement Global Outcome</i>
KDOQI	: <i>Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i>
LFG	: <i>Laju Filtrasi Glomerulus</i>
MDRD	: <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NaPi IIa	: <i>Natrium Phosphate co-transporter IIa</i>
NaPi IIb	: <i>Natrium Phosphate co-transporter IIb</i>
NaPi IIc	: <i>Natrium Phosphate co-transporter IIc</i>
NKF	: <i>National Kidney Foundation</i>
PGK	: <i>Penyakit Ginjal Kronik</i>
PKV	: <i>Penyakit Kardio Vaskular</i>
RAAS	: <i>Renin Angiotensin Aldosteron System</i>
RANK	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B</i>
RANKL	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand</i>
Runx2	: <i>Runt Related Transcription Factor 2</i>
VDR	: <i>Vitamin D receptor</i>
VSMCs	: <i>Vascular Smooth Muscle Cells</i>