

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan yang mendunia dengan angka kejadian yang terus meningkat, mempunyai prognosis buruk, dan memerlukan biaya perawatan yang mahal.<sup>1</sup> Jumlah pasien PGK secara global diperkirakan mencapai 3.200.000 orang pada akhir tahun 2013 dan terus bertambah dengan tingkat pertumbuhan mencapai 6% pertahun.<sup>2</sup>

Mortalitas penderita dengan PGK meningkat 10-20 kali dibandingkan populasi umum. Data *Indonesian Renal Registry* (IRR) di Indonesia terdapat peningkatan jumlah pasien penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) baru dari 15.353 orang tahun 2011 menjadi 19.621 orang tahun 2012, dan di Sumatera Barat dilaporkan insiden pasien PGTA sebanyak 199 orang pada tahun 2012.<sup>3</sup>

Data yang dikumpulkan oleh IRR pada tahun 2011, didapatkan penyebab terbanyak PGK pada pasien yang baru menjalani hemodialisa adalah penyakit ginjal hipertensi (34%), nefropati diabetes (27%), *glomerulonephritis chronic* (GNC) (14%), nefropati obstruksi (8%), pielo nefritis kronis (PNC) (8%), tidak diketahui (7%), nefropati urat (2%), nefropati lupus (1%), dan ginjal polikistik (1%).<sup>3</sup>

Di negara-negara berkembang PGK memiliki masalah yang lebih kompleks karena berkaitan dengan sosio-ekonomi serta penyakit-penyakit yang

mendasarinya. Pada PGK tidak hanya terjadi gagal ginjal tetapi juga dapat terjadi komplikasi lainnya karena menurunnya fungsi ginjal, termasuk komplikasi kardiovaskuler.<sup>3</sup>

Sejak tahun 1998 *National Kidney Foundation* (NKF) di Amerika melaporkan tingginya angka kejadian penyakit kardiovaskuler (PKV) pada pasien PGK. Folley *et al* (2007) menemukan PKV sebagai penyebab kematian terbanyak pada pasien PGK, yaitu sekitar 50% dari semua kematian PGK.<sup>4</sup> IRR tahun 2011 melaporkan kematian akibat PKV pada penderita PGK yang sudah mengalami hemodialisa sebanyak 44%, dan kejadian ini sebanding dengan peningkatan kadar kreatinin.<sup>3</sup>

Penelitian oleh Fried *et al* (2009) mengemukakan bahwa *remodelling* massa ventrikel kiri merupakan salah satu faktor utama penyebab terjadinya PKV pada penderita PGK.<sup>5</sup> Menurut Mirza *et al* (2009) faktor utama pemicu resiko PKV pada penderita PGK adalah terjadinya HVK dan peningkatan indeks massa ventrikel kiri.<sup>6</sup>

Menurut Zoccali *et al* (2004) pada pasien PGK terjadi komplikasi kardiovaskuler yang dapat menimbulkan disfungsi diastolik, disfungsi sistolik, *coronary arterial disease* (CAD), HVK, maupun aritmia.<sup>7</sup>

Barberatos *et al* (2010) mengemukakan bahwa disfungsi diastolik lanjut teridentifikasi pada 25% pasien PGK yang baru di hemodialisa.<sup>8</sup> Sedangkan Otsuka *et al* (2009) mengemukakan bahwa disfungsi diastolik ventrikel kiri banyak ditemukan pada pasien PGK dengan nilai  $p < 0,02$ .<sup>9</sup> Penelitian oleh Park M *et al* (2012) menyatakan bahwa ada hubungan yang signifikan antara disfungsi

diastolik dengan penurunan laju filtrasi glomerulus pada PGK, dimana pada PGK terjadi perubahan struktur dan fungsi jantung.<sup>10</sup>

*Fibroblast Growth Factor 23* merupakan regulator fosfat yang paling penting. FGF23 disekresikan oleh osteosit dan osteoblast sebagai *feedback* peningkatan fosfat di dalam tubuh.<sup>11</sup> Organ yang merupakan target utama dari FGF23 ini adalah ginjal, dimana FGF23 menghambat reabsorpsi fosfat dengan menekan ekspresi sodium fosfat ko-transporter tipe 2a dan 2c di tubulus proksimal. FGF23 juga menghambat sintesis kalsitriol yang berperan dalam metabolisme vitamin D.<sup>12,13,14</sup>

*Fibroblast Growth Factor 23* meningkat secara tidak wajar pada PGK stadium 3-5, dimana kadarnya di dalam serum dapat mencapai lebih dari 1000 kali lipat dari kadar normal. Tingginya kadar FGF23 pada gagal ginjal kronis umumnya dipicu oleh hiperfosfatemia yang bersifat persisten. Pada akhir PGK, FGF23 tidak dapat mengurangi kadar fosfat serum, dan konsentrasi FGF23 plasma yang tinggi akan mengenai target organ, termasuk kardiovaskuler, memperberat PGK itu sendiri, dan menyebabkan kematian lebih dini.<sup>15</sup>

Studi prospektif Titan *et al* (2009) mengemukakan bahwa pada pasien PGK ringan sampai sedang, terdapat peningkatan kadar FGF23 plasma, dan peningkatan ini dapat mempercepat perburukan PGK menuju stadium akhir.<sup>16</sup> Temuan eksperimen oleh Vanhusen *et al* (2010) pada PGK menunjukkan bahwa peningkatan FGF23 juga mendahului peningkatan kadar paratiroid hormon (PTH). Bahkan, pada biopsi tulang pasien PGK stadium 2 ditemukan peningkatan

ekspresi FGF23.<sup>17</sup> Studi Arnlov (2013), terdapat peningkatan angka mortalitas pada penyakit kardiovaskuler yang dihubungkan dengan peningkatan FGF23.<sup>18</sup>

*Fibroblast Growth Factor 23* dapat secara langsung mempengaruhi ventrikel kiri dimana FGF23 merangsang perubahan depresi gen yang serupa dengan kejadian tekanan *overload* kronik, sehingga terjadi HVK yang patologis. FGF23 mempengaruhi *Phospholipase C- $\gamma$*  (PLC $\gamma$ )-calcineurin, *Nuclear Factor of Activated T-cells* (NFAT) dan *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) yang merupakan regulator sentral dari hipertrofi patologis sehingga terjadi hipertrofi miokard, selain itu juga terjadi peningkatan deposisi matrik ekstraseluler, fibrosis dan apoptosis. FGF23 juga mempengaruhi *Phosphatidylinositol 3-Kinase-AKT* (Pi3K-AKT) dalam menstimulasi pertumbuhan kardiomyosit pada saat tidak terjadi deposisi matrik, sehingga terjadi pemanjangan kardiomyosit. Mekanisme tersebut mengakibatkan kekakuan pembuluh darah miokard dan fibrosis sel intermiokard. Hal ini menyebabkan gangguan yang progresif pada kontraktilitas dan kekakuan dinding miokard, sehingga berdampak pada terjadinya disfungsi diastolik yang selanjutnya menyebabkan gagal jantung diastolik.<sup>19</sup>

Penelitian pada hewan coba yang dilakukan oleh Faul *et al* (2011) didapatkan peningkatan FGF23 yang merangsang hipertrofi miosit pada ventrikel kiri dan mengaktifkan transkripsi gen yang terlibat dalam hipertrofi melalui FGF reseptor yang mengaktifasi jalur calcineurin-NFAT. Tingginya kadar FGF23 berhubungan secara independen dengan hipertrofi ventrikel kiri, disfungsi diastolik dan sistolik.<sup>19</sup>

Studi Seifert *et al* (2014) pada pasien PGK stadium 3 dengan tekanan darah yang stabil dan fungsi sistolik yang baik didapatkan adanya peningkatan massa otot ventrikel kiri, kekakuan pembuluh darah dan disfungsi diastolik yang berhubungan dengan peningkatan FGF23.<sup>20</sup> Disfungsi diastolik muncul cepat pada hampir seluruh gangguan jantung dan menyebabkan peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri jantung. Gangguan diastolik ini merupakan gangguan dini dari kelainan jantung sebelum gangguan sistolik. Disfungsi diastolik ini dapat dideteksi secara dini dengan menggunakan ekokardiografi dan dapat digunakan sebagai pencegahan dan prognostik.<sup>21</sup>

Yan dan Bowman (2014) melakukan penelitian terhadap mencit dengan PGK menunjukan FGF23 menyebabkan disfungsi diastolik, sklerosis katup aorta dan hipertrofi ventrikel kiri.<sup>22</sup> Penelitian oleh Mirza *et al* (2009) tentang hubungan antara FGF23, indeks massa ventrikel kiri (IMVK), HVK dan peningkatan geometri ventrikel kiri, dengan menggunakan kategori *Prospective Investigation of The Vasculature in Uppsala Seniors* (PIVUS) yang berbasis komunitas disimpulkan bahwa peningkatan serum FGF23 berhubungan dengan peningkatan IMVK dan peningkatan resiko kemunculan HVK pada kalangan lansia.<sup>6</sup>

Pada tahun 2011 *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease* ( NIDDK ) tentang pengurangan dampak PGK dengan modifikasi kadar fosfat dan FGF23 dimana kelebihan fosfat dan FGF23 pada PGK merupakan target potensial yang dapat dimodifikasi dan memberikan hasil yang lebih baik terhadap LFG dan penurunan kejadian kardiovaskuler.<sup>23</sup>

Berdasarkan paparan diatas maka dilakukan penelitian tentang korelasi FGF23 serum dengan fungsi diastolik ventrikel kiri pada pasien PGK.

## 1.2 Perumusan Masalah

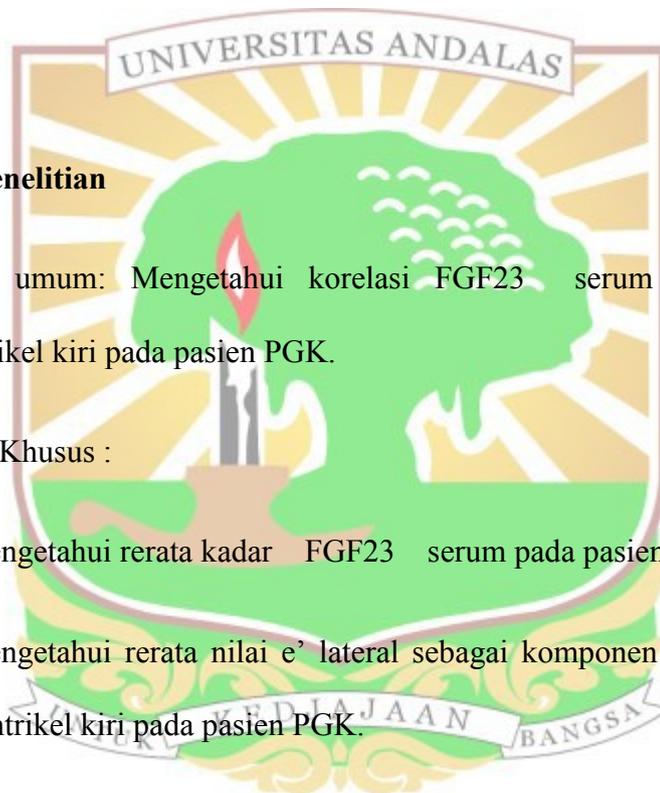
Apakah terdapat korelasi FGF23 serum dengan fungsi diastolik ventrikel kiri pada pasien PGK?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan umum: Mengetahui korelasi FGF23 serum dengan fungsi diastolik ventrikel kiri pada pasien PGK.

Tujuan Khusus :

1. Mengetahui rerata kadar FGF23 serum pada pasien PGK.
2. Mengetahui rerata nilai  $e'$  lateral sebagai komponen fungsi diastolik ventrikel kiri pada pasien PGK.
3. Mengetahui korelasi kadar FGF23 serum dengan nilai  $e'$  lateral sebagai komponen fungsi diastolik ventrikel kiri pada pasien PGK.



#### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang peranan FGF23 serum pada PGK.
2. Sebagai tambahan dalam mengevaluasi fungsi jantung pada pasien PGK.
3. Dapat dijadikan dasar untuk penelitian selanjutnya dalam penggunaan obat antagonis FGF23.

