

# INDONESIAN JOURNAL OF **CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia**  
*(Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory)*  
Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2013–2016  
(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 008/PP-PATKLIN/III/2014)

**Pelindung:**

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

**Ketua:**

Puspa Wardhani

**Wakil Ketua:**

Maimun Zulhaidah Arthamin

**Sekretaris:**

Dian Wahyu Utami

**Bendahara:**

Bastiana Bermawi

**Anggota:**

Osman D. Sianipar

**Penelaah Ahli:**

Riadi Wirawan, AAG. Sudewa, Rahayuningsih Dharma, Mansyur Arif

**Penelaah Pelaksana:**

Prihatini, July Kumalawati, Ida Parwati, Tahono, Krisnowati, Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Aryati, Purwanto AP, Jusak Nugraha, Sidarti Soehita, Maimun Zulhaidah Arthamin, Endang Retnowati, Edi Widjajanto, Budi Mulyono, Adi Koesoema Aman, Uleng Bahrin, Ninik Sukartini, Kusworini Handono, M. Yolanda Probohoesodo, Rismawati Yaswir

**Berlangganan:**

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

**Bastiana Bermawi dr, SpPK**

Bank Mandiri KCP SBY PDAM No AC: 142-00-1079020-1

**Alamat Redaksi:**

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Mayjend. Prof. Dr Moestopo 6–8 Surabaya.  
Telp/Fax. (031) 5042113, 085-733220600 E-mail: majalah.ijcp@yahoo.com; jurnal.ijcp@gmail.com  
Website: <http://www.indonesianjournalofclinicalpathology.or.id>

**Akreditasi No. 66b/DIKTI/KEP/2011**

# INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

## DAFTAR ISI

### PENELITIAN

Angka Banding Netrofil/Limfosit di Populasi Dewasa Muda ( <i>Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Young Adults</i> )	
<b>Arie Yanti, Uleng Bahrun, Mansyur Arif</b> .....	105–108
Phosphatidylinositol -3kinase (PI3K) di Perbenihan Adiposit yang Dipajang Glukosa Tinggi dengan Retinol { <i>The Enzyme Phosphatidylinositol -3Kinase (PI3K) in Adipocyte Culture Exposed by High Glucose Related with Retinol</i> }	
<b>Novi Khila Firani, Bambang Prijadi</b> .....	109–113
Penilaian Uji Troponin I dengan <i>Point of Care Testing</i> ( <i>Evaluation of Troponin I Assay with Point of Care Testing</i> )	
<b>Sheila Febriana, Asvin Nurulita, Uleng Bahrun</b> .....	114–118
Perbandingan Nilai Diagnostik IgE Spesifik Tungau Debu Rumah, Metode ELISA dan Imunoblot pada Rinitis Alergi ( <i>Diagnostic Value Comparation of Specific IgE House Dust Mite, ELISA and Immunoblot Methods in Allergic Rhinitis</i> )	
<b>Janti Tri Habsari, Aryati, Dwi Reno Pawarti</b> .....	119–126
Heart Fatty Acid Binding Protein Sebagai Petanda Biologis Diagnosis Sindrom Koroner Akut ( <i>Heart Fatty Acid Binding Protein Can be a Diagnostic Marker in Acute Coronary Syndromes</i> )	
<b>Ira Puspitawati, I Nyoman G Sudana, Setyawati, Usi Sukorini</b> .....	127–132
Permintaan Darah Persiapan Tindakan Bedah di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo ( <i>Blood Demand for Surgery Preparation at Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital</i> )	
<b>Herlinah, Rachmawati Muhiddin, Mansyur Arif</b> .....	133–136
CD4+ dan CD8+ Interferon Gamma Tuberkulosis Paru Aktif dan Tuberkulosis Laten ( <i>Interferon Gamma Expression of CD4+ and CD8+between Active Pulmonary Tuberculosis and Latent Tuberculosis</i> )	
<b>Betty Agustina Tambunan, John Wiwin, Jusak Nugraha, Soedarsono</b> .....	137–140
Interleukin-4 dan Interferon Gamma di Nefritis Lupus: Hubungan Aktivitas Penyakit Serta Kekambuhan ( <i>Interleukin-4 and Interferon Gamma in Lupus Nephritis: Correlation with Disease Activity and Flare Up</i> )	
<b>Torajasa Achamar, Dany Farida, Hani Susanti, Kusworini Handono, Ati Rastini, R.I, I Putu A.S, Atma Gunawan, Handono Kalim</b> .....	141–146
RDW, Jumlah Trombosit dan RPR dengan Indeks FIB-4 di Hepatitis C ( <i>RDW, Platelets and RPR with FIB-4 Index in Hepatitis C</i> )	
<b>Yenny Yulianti, Banundari Rachmawati</b> .....	147–150

Protein Rekombinan 38 KDA Mycobakterium Tuberkulosis dapat Mengimbas Pembuatan Interleukin-2 dan Interferon- $\gamma$ Limfosit T di Kultur Sel Mononuklear Darah Tepi (The 38 KDA Recombinant Protein of Mycobacterium Tuberculosis can Induce the Synthesis of Interleukin-2 and Interferon- $\gamma$ T Lymphocytes in Peripheral Blood Mononuclear Cell Culture) <b>Maimun Z Arthamin, Singgih Pujo Wahono, Antiek Primardianti, Ati Rastini, Tri Wahju Astuti, Tri Yudani Mardining Raras, Francisca S Tanoerahardjo</b> .....	151–157
Rancangan Primer Spesifik Gen Macrophage Mannose Receptor (MMR) untuk Polymerase Chain Reaction (PCR) dan Sekuensi Deoxyribo Nucleic Acid (DNA) {Macrophage Mannose Receptor Gene (MMR) Specific Primer Design for Polymerase Chain Reaction (PCR) and Deoxyribonucleic Acid (DNA) Sequencing} <b>Yani Triyani, Nurizzatun NaFsi, Lelly Yuniaristi, Nanan Sekarwana, Endang Sutedja, Dida Ahmad Gurnida, Ida Parwati, Bachti Alisjahbana</b> .....	158–162
Analisis King's Score di Penyakit Hati Kronis Berdasarkan Fibroscan (Analysis of King's Score in Chronic Liver Disease Based on Fibroscan) <b>Wira, Amaliyah T. Lopa, Ibrahim Abdul Samad</b> .....	163–167
Kadar Surfactant Protein-D Serum pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronis Berkebahayaan Kambuhan Rendah dan Tinggi (Serum Surfactant Protein-D Level in High and Low Risk of Exacerbation Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients) <b>Dewi Nurhayati, Ida Parwati, Tiene Rostini, Arto Yuwono</b> .....	168–175
Identifikasi Mutasi H63D Gen HFE pada Kelainan HBE (Identification of H63D HFE Gene Mutation in HBE Disorder) <b>Yanuarita Tursinawati, Nyoman Suci Widayastiti, Moedrik Tamam</b> .....	176–181
Anti-HIV dan Subtipe HIV pada Pasien Hemodialisis (Anti-HIV and HIV Subtype in Hemodialysis Patients) <b>Retno Handajani, Mochammad Thaha, Mochamad Amin, Citrawati Dyah Kencono WuNgu, Edhi Rianto, Pranawa</b> .....	182–186
Kenasaban Fosfat Serum, C-Reaktif Protein dan Fetuin A di Pasien Ginjal Tahap Akhir dengan Hemodialisis (Correlation of Serum Phosphate, CRP and Fetuin A in End Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis) <b>Indranila KS, Heri Winarto, Purwanto AP</b> .....	187–193
<b>TELAAH PUSTAKA</b>	
<i>Maldi-Tof dan Seldi-Tof Mass Spectrometry dengan Throughput Tinggi untuk Analisis Proteomik Profil Protein dari Petanda Biologis</i> ( <i>Maldi-Tof and Seldi-Tof Mass Spectrometry with High Throu Ghput for Proteomic Analysis of Protein Profiling of Biomarker</i> ) <b>Trinovia Andayaningsih, Siti Muchayat P.</b> .....	194–199
<b>LAPORAN KASUS</b>	
Ketoasidosis Diabetik di Diabetes Melitus Tipe 1 ( <i>Ketoacidosis Diabetic in Type 1 Diabetes Mellitus</i> ) <b>Zuhrinah Ridwan, Uleng Bahrur, Ruland DN Pakasi R</b> .....	200–203

**Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol. 22 No. 2 Maret 2016**

Riadi Wirawan, Adi Koesoema Aman, Purwanto AP, Sidarti Soehita, Ninik Sukartini, Prihartini, Kusworini Handono, Uleng Bahrur, Aryati, Budi Mulyono, AAG. Sudewa

**PENELITIAN****KENASABAN FOSFAT SERUM, C-REAKTIF PROTEIN DAN FETUIN A DI PASIEN GINJAL TAHAP AKHIR DENGAN HEMODIALISIS**

*(Correlation of Serum Phosphate, CRP and Fetuin A in End Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis)*

**Indranila KS, Heri Winarto, Purwanto AP**

**ABSTRACT**

Patients with end-stage renal disease (ESRD) who undergo hemodialysis have chronic inflammation caused by several factors, including biocompatibility of dialyzer membran. Inflammation will decrease the fetuin A level in serum. The elevation of the marker inflammation (CRP), hyperphosphatemia and decrease of fetuin A level are the risk faktors for vascular calcification. The aim of this study was to know the relationship between serum phosphate, CRP and fetuin A levels in ESRD patients who underwent hemodialysis. The research was carried out by observational cross sectional analytical approach with consecutive sampling on 31 ESRD patients undergoing chronic hemodialysis in the Hemodialysis Unit of the Dr.Kariadi Hospital, by examining levels of CRP by ELISA, serum phosphate by Phosphomolibdate methods and fetuin A by ELISA. The relationships between phosphate serum and CRP, CRP and fetuin A, phosphate serum and fetuin A were analyzed using Spearman correlation test. In this study it was found that 100% of subjects had CRP levels  $>0.3$  mg/dL (reference range 0.1-0.3 mg/dL); 61.3% of subjects had serum phosphate  $>5.1$  mg/dL (reference range 2.5-5.1 mg/dL) and all subjects (100%) had fetuin A levels  $<0.5$  ng/mL (reference range 0.5-1 ng/mL). There was a moderate positive significant correlation between serum phosphate and CRP ( $p=0.024$  and  $r=0.404$ ), there was a strong negative significant correlation between CRP and fetuin A ( $p=0.000$  and  $r=-0.628$ ). No significant correlation between the phosphate serum and fetuin A ( $p=0.365$  and  $r=-0.168$ ) was found. Based on this study, it was found that the higher serum phosphate level resulted in a higher CRP and lower fetuin A.

**Key word:** ESRD, CRP, serum phosphate, fetuin A

**ABSTRAK**

Pasien Penyakit Ginjal Tahap Akhir (PGTA) yang menjalani hemodialisis mengalami inflamasi kronis yang disebabkan oleh beberapa faktor, termasuk biokompatibilitas membran dializer. Inflamasi akan menurunkan kadar fetuin A (Fet-A) di dalam serum. Kenaikan petanda inflamasi C-Reactive Protein (CRP), hiperfosfatemia dan penurunan kadar fetuin A merupakan kebahayaan kalsifikasi vaskuler. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui keberadaan hubungan antara fosfat dalam serum, CRP dan fetuin A di pasien PGTA yang menjalani hemodialisis kronis secara pembuktian. Kajian dilakukan secara pengamatan analitik dengan pendekatan potong lintang secara berurutan di 31 pasien PGTA yang menjalani hemodialisis kronis di Unit Hemodialisis RSUP Dr Kariadi. Kadar CRP dan fetuin A diperiksa dengan metode ELISA, kadar fosfat dalam serum diperiksa menurut Fosfomolibdat. Uji kenasaban antara fosfat dalam serum dan CRP, CRP dan fetuin A serta fosfat dalam serum dan fetuin A dianalisis dengan uji Spearman. 100% subjek memiliki kadar CRP  $>0,3$  mg/dL (nilai rujukan 0,1-0,3 mg/dL), 61,3% subjek memiliki kadar fosfat dalam serum  $>5,1$  mg/dL (nilai rujukan 2,5-5,1 mg/dL) dan 100% subjek memiliki kadar fetuin A  $<0,5$  ng/mL (nilai rujukan 0,5-1 ng/mL). Dalam kajian terdapat kenasaban positif sedang yang bermakna antara fosfat dalam serum dan CRP ( $p=0,024$  dan  $r=0,404$ ), terdapat kenasaban negatif yang kuat bermakna antara CRP dan fetuin A ( $p=0,000$  dan  $r=-0,628$ ). Antara fosfat dalam serum dan fetuin A tidak terdapat kenasaban ( $p=0,365$  dan  $r= -0,168$ ). Berdasarkan telitian ini, dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi kadar fosfat dalam serum maka kadar CRP juga meninggi dan kadar fetuin A merendah.

**Kata kunci :** PGTA, CRP, fosfat serum, fetuin A

**PENDAHULUAN**

Penyakit Ginjal Tahap Akhir (PGTA) saat ini menjadi salah satu penyebab kematian yang tersering dijumpai.<sup>1</sup> Sebagian besar pasien PGTA

ini mengalami penurunan fungsi ginjal tahap akhir yang memerlukan dialisis ataupun pencangkokan.<sup>2</sup> Pasien PGTA yang menjalani hemodialisis (HD) mempunyai kebahayaan kematian antara sebesar

7–8 kali lipat.<sup>3</sup> Angka kematian akibat penyakit kardiovaskuler di pasien PGTA yang menjalani HD adalah sebesar 45%.<sup>4</sup> Angka kematian meningkat di pasien HD karena ada faktor inflamasi baik akibat toksin uremi maupun akibat hemodialisisnya sendiri. Pasien HD antara sekitar 30%–50% mengalami kenaikan *C-Reactive Protein* (CRP).<sup>5,6</sup> Pasien PGTA yang menjalani HD mengalami percepatan kalsifikasi vaskuler, yang menjadi penyebab faktor kebahayaan yang tradisional belum dapat dijelaskan secara lengkap ketinggian kekerapan penyakit kardiovaskuler (pasien PGTA). Sehingga hal tersebut mempertunjukkan ada patogenesis lain yang terlibat.<sup>7</sup> Faktor nontradisional seperti: gangguan metabolisme mineral, inflamasi, stres oksidatif dan aktivitas simpatik juga terlibat dalam kalsifikasi vaskuler.<sup>7,8</sup> Kalsifikasi vaskuler di pasien PGTA merupakan ciri pusat penyakit kardiovaskuler terutama terjadi di mereka yang sedang HD.<sup>9</sup> Penyebab kematian kardiovaskuler di pasien HD antara lain adalah: serangan gagal fungsi jantung mendadak, infark miokard, gagal jantung kongestif dan fibrilasi atrium.<sup>10-12</sup> Arteriosklerosis di pasien PGTA dengan riwayat dialisis yang sudah berjalan lama disertai mengalami kejadian gangguan metabolisme. Salah satu komplikasinya adalah hiperfosfatemia yang berpengaruh terhadap kalsifikasi vaskuler.<sup>13,14</sup> Inflamasi dan hiperfosfatemia di pasien HD berperan terhadap kejadian kalsifikasi vaskuler. Inflamasi dan hiperfosfatemia mengimbangi perubahan sel otot polos vaskuler menjadi *osteoblast like cells* di tunika media vaskuler.<sup>6,7,15</sup> Kalsifikasi vaskuler merupakan proses yang melibatkan penghambat zat dan pemerlukan kalsifikasi. Salah satu penghambat zat utama kalsifikasi adalah fetuin A (Fet-A).<sup>16</sup> Wang *et al*<sup>16</sup> mengatakan fetuin A memiliki kenasaban dengan kalsifikasi vaskuler, inflamasi, penghambat kalsifikasi sistemik dan yang diregulasi sebagai tahap akut reaktan negatif.<sup>16</sup> Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka para peneliti ingin mengetahui kenasaban antara fosfat dalam serum, CRP dan fetuin A di PGTA yang menjalani HD kronis.

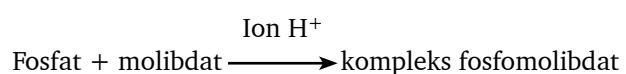
## METODE

Penelitian ini merupakan kajian pengamatan analitik dengan rancangan potong lintang. Penelitian ini dilakukan antara bulan Agustus–Oktober 2015 di Unit Hemodialisis RSUP Dr. Kariadi Semarang. Sampel diperiksa di Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi dan GAKI FK UNDIP Semarang. Sampel diperoleh secara pengambilan berurutan. Sampel diambil sesaat sebelum di hemodialisis, yaitu pada saat pemasangan jalur di intravena. Populasi pada penelitian ini adalah pasien PGTA yang menjalani HD

di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Patokan kesertaan meliputi laki-laki dan perempuan berumur antara 20–60 tahun, sudah menjalani HD paling sedikit tiga (3) bulan dengan kekerapan HD 2x/minggu dan masa waktu empat (4) jam. Patokan tidak disertakan meliputi mereka yang berpenyakit hati (HBsAg positif dan atau SGPT >2x nilai rujukan), demam (suhu >37,4°C), menderita keganasan, mendapat pengobatan kortikosteroid, kadar CRP ≥10 mg/dL, sampel lipemik, ikterik dan hemolisis. Data yang terkumpul disunting, disandi, dibuatkan daftar dan dimasukkan ke dalam program statistik komputer SPSS. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dengan surat kelayakan keputusan No. 480 /EC/FK-RSDK/2015.

Tolok ukur yang diperiksa adalah fosfat dalam serum, CRP dan fetuin A. Sampel darah vena dimasukkan ke dalam wadah hampa udara tanpa antikoagulan dan dikirimkan ke laboratorium tanpa perlakuan khusus. Perlakuan spesimen: Darah vena ditempatkan di dalam tabung wadah hampa udara tanpa antikoagulan dengan mengalirkan darah melalui dinding tabung tersebut dengan gel pemisah; Dipusingkan selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm dan memisahkan serum; Stabilitas serum dijaga pada suhu antara 15–20°C serum agar kondisinya dapat stabil selama 4 jam.<sup>17-19</sup>

Pengukuran kadar fosfat dalam serum dalam waktu dua (2) jam setelah pengambilan darah. Pemeriksaan fosfat menggunakan metode Fosfomolibdat. Asas pemeriksaan fosfat inorganik sebagai berikut :



Fosfat bereaksi dengan ammonium molibdat dengan keberadaan asam sulfur untuk membentuk kompleks fosfomolibdat tertentu, yang diukur menggunakan reaksi titik akhir di panjang gelombang 340/658 nm.<sup>17</sup>

Pemeriksaan CRP secara kuantitatif menggunakan metode *high sensitive CRP* (hsCRP), yaitu secara *sandwich enzyme-linked immuno sorbent assay*. Keterbatasan uji ini apabila terdapat sampel serum yang banyak lipemik atau hemolisis. Antibodi monoklonal khas untuk CRP sebelumnya dilapiskan ke *microplate*. Bakuan dan sampel dipipet ke dalam sumuran, jika terdapat CRP maka akan diikat oleh antibodi. Setelah dicuci bersihkan terhadap substansi yang tidak berikatan, sebuah antibodi monoklonal khas bertanda enzim/*monoclonal enzyme linked specific antibody* untuk CRP ditambahkan ke dalam sumuran. Pencucian dilakukan untuk membuang reagen antibodi-enzim yang tidak berikatan, kemudian ditambahkan larutan

substrat ke dalam sumuran dan warna yang terbentuk tersebut sebanding dengan jumlah CRP yang berikan pada tahap awal. Pembentukan warna dihentikan dengan larutan penghenti dan kekuatan warna dibaca dengan *microplate reader* yang mempunyai panjang gelombang 450 nm.<sup>18</sup>

Untuk pemeriksaan fetuin A sampel dipusingkan untuk memperoleh serum, kemudian diperiksa kadar fetuin A atau serum disimpan pada suhu  $\leq -20^{\circ}\text{C}$  selama tiga (3) bulan. Serum yang disimpan pada suhu  $\leq -20^{\circ}\text{C}$  dicairkan pada  $37^{\circ}\text{C}$  selama 10 menit, setelah itu diukur dalam waktu dua (2) jam untuk pemeriksaan fetuin A, sisa sampel tidak dibekukan ulang. Sampel serum diinkubasi selama 60 menit dalam *well microplate*, yang telah dilapisi dengan antibodi poliklon antihuman fetuin A. Setelah diinkubasi selama 60 menit, dilakukan pencucian. Kemudian ditambahkan antibodi antihuman, fetuin-A terkonjugasi *Horse Radish Peroxidase* (HRP) sebagai tracer antibodi. Setelah inkubasi, dilakukan pencucian. Kemudian ditambahkan larutan substrat *Tetramethyl Benzidine* (TMB). Reaksi dihentikan dengan penambahan larutan asam. Penyerap dari hasilan reaksi berwarna kuning diukur. Intensitas warna dibaca dengan *microplate reader* yang mempunyai panjang gelombang 450 nm. Penyerap masuk yang diukur sebanding dengan kepekatan fetuin A.<sup>19</sup>

Besar sampel dihitung berdasarkan rumus besarnya untuk koefisien kenasabhan sampel jenis tunggal. Apabila ditetapkan  $Z\alpha=1,96$   $Z\beta=0,84$  dengan perkiraan koefisien kenasabhan sebesar 0,50; maka besar sampel adalah sebagai berikut:

$$n = \left[ \frac{(Z\alpha + Z\beta)^2}{0,5 \ln \{(1+r)/(1-r)\}} + 3 \right]^2$$

$$n = \left[ \frac{(1,96 + 0,84)}{0,5 \ln \{(1+0,51)/(1-0,51)\}} + 3 \right]^2 = 25$$

Dengan memperhitungkan kemungkinan ada dikeluarkan sebesar 10% maka besar sampel yang digunakan adalah:

$$n_{do} = \frac{n}{(1-do)^2} = \frac{25}{(1-0,1)^2} = 30,86 = 31$$

$Z\alpha = 1,64$  (tingkat kemaknaan  $\alpha : 0,05$ )

$Z\beta = 1,64$  (kekuatan penelitian : 95%)

Data yang dikumpulkan meliputi wawancara, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorik. Data yang terkumpul disunting, disandi, dibuat daftar dan

dimasukkan ke dalam program statistik komputer SPSS. Terhadap setiap variabel dianalisis univariat untuk mengetahui ciri subjek penelitian. Analisis bivariat dilakukan untuk mencari hubungan antara CRP, fosfat dalam serum dan fetuin A. Uji normalitas data dilakukan sebelum dianalisis bivariat dengan menggunakan uji Sapiro Wilk. Uji normalitas data yang dilakukan di data fosfat dalam serum, CRP dan fetuin A didapatkan hasil bahwa data CRP dan fetuin A bersebaran tidak normal, sehingga data ditransformasi dengan logaritma dan didapatkan hasil bahwa data CRP dan fetuin A tetap bersebaran tidak normal. Uji kenasabhan yang digunakan untuk menganalisis kenasabhan antara CRP, fosfat dalam serum dan fetuin A adalah dengan uji Spearman. Semua nilai  $P < 0,05$  menunjukkan tingkat statistik yang bermakna.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Terdapat 31 subjek penelitian yang terdiri dari 21 orang laki-laki (67,7%) dan 10 orang perempuan (32,3%). Usia subjek penelitian yang termuda adalah 26 tahun dan yang tertua berusia 59 tahun. Unit Hemodialisis RSUP Dr Kariadi telah menerapkan penggunaan membran dialisis sekali pakai dengan jenis *highflux (polynephrene)* sejak bulan Februari 2015.

Data mengenai ciri subjek penelitian dapat dilihat di Tabel 1. Data penelitian yang bersebaran normal ditunjukkan dengan rerata  $\pm$  simpang baku, sedangkan yang tidak dinyatakan dengan median (nilai minimum–maksimum).

Uji kenasabhan Spearman dilakukan untuk menganalisis kenasabhan antara fosfat dalam serum dengan CRP. Berdasarkan kajian ini, didapatkan kenasabhan positif sedang yang bermakna antara fosfat dalam serum dengan CRP di PGTA yang menjalani hemodialisis kronis (nilai  $p=0,024$  dan nilai  $r=0,404$ ) (lihat Gambar 1).

Data fetuin A tetap tidak normal, sehingga dilakukan uji kenasabhan Spearman untuk mengetahui kenasabhan antara CRP dan fetuin A. Dalam kajian ini, terdapat kenasabhan negatif sedang yang bermakna antara CRP dengan fetuin A di PGTA yang menjalani HD kronis ( $p=0,000$  dan  $r= - 0,628$ ) (lihat Gambar 2).

Uji kenasabhan Spearman dilakukan untuk menganalisis kenasabhan antara fosfat dalam serum dan fetuin A. Dalam kajian ini tidak terdapat kenasabhan yang bermakna antara fosfat dalam serum dan fetuin A di PGTA yang menjalani hemodialisis kronis ( $p=0,365$  dan  $r= - 0,168$ ) (lihat Gambar 3).

Rerata kadar fosfat dalam serum pada penelitian ini  $5,57 \pm 1,51$  mg/dL Kenaikan kadar fosfat di PGTA

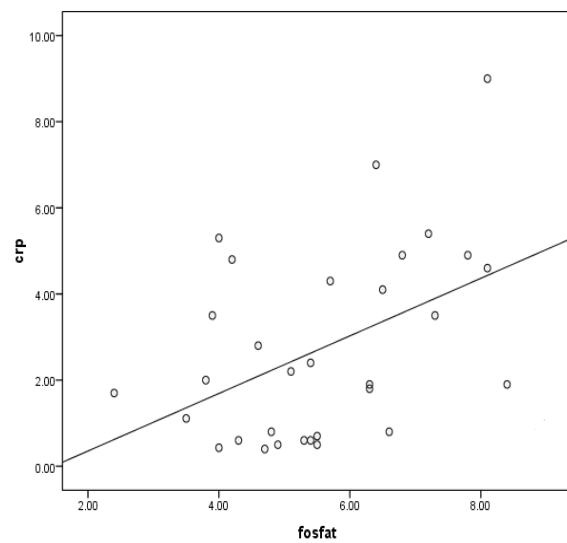
**Tabel 1.** Ciri subjek penelitian

Ciri	n = 31 (%)	rerata ± SB	median (min-maks)
Jenis kelamin			
• Laki-laki	21 (67,7%)		
• Perempuan	10 (32,3%)		
Usia ( tahun)		51 (26 – 59)	
Lama HD (bulan)		9 (3 – 15)	
Riwayat DM			
• Ya	2 (6,4%)		
• Tidak	29 (93,6%)		
Riwayat HT			
• Ya	30(96,7%)		
• Tidak	1 ( 3,3%)		
Dii rendah fosfat			
• Ya	0 (0%)		
• Tidak	31 (100%)		
Minum zat pengikat fosfat			
• Ya	10 (32,2%)		
• Tidak	21 (67,8%)		
SGPT (U/L)		54 ( 24-118 )	
Fosfat (mg/dL)			5,57 ± 1,51
• Fosfat ≤5,1	12 ( 38,7 %)		
• Fosfat >5,1	19 ( 61,3 %)		
CRP ( mg/dL)		2 ( 0,4 - 9 )	
• CRP ≤0,3	0 ( 0 %)		
• CRP >0,3	31 ( 100 %)		
Fetuin A ( ng/mL)			0,225 (0,136-0,242)
• Fetuin A ≤0,5	31 (100%)		
• Fetuin A >0,5	0 ( 0% )		
Suhu (°C)			36,8 (36,6-37,0)

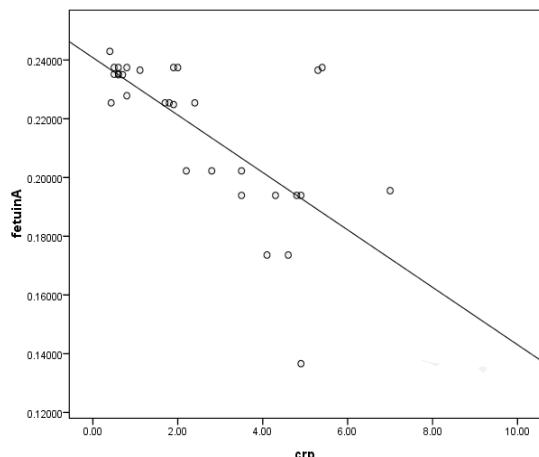
Keterangan:SB (Simpang Baku), min : minimum, maks : maksimum

yang menjalani HD kronis dapat terjadi karena ada gangguan ekskresi melalui ginjal, ketidakpatuhan dalam pengaturan makan dengan pembatasan (diit restriksi) fosfat serta ketidakpatuhan dalam menggunakan obat pengikat fosfat. Data yang diperoleh dari penelitian ini menunjukkan bahwa semua (100%) pasien tidak menjalankan pembatasan diit restriksi fosfat, 21 (67,8%) subjek tidak mendapatkan obat pengikat fosfat serta tidak patuh dalam minum obat pengikat fosfat secara teratur. Pengambilan sampel dilakukan pada dua waktu yang berbeda yaitu pagi hari dan siang. Palit *et al*<sup>20</sup> mengatakan hal ini kemungkinan akan berpengaruh untuk kadar fosfat karena dipengaruhi oleh ragaman diurnal, yaitu kadarnya rendah pada pagi hari dan meningkat pada siangnya.<sup>20</sup>

Nilai median kadar CRP adalah 2 (0,4 mg/dL-9,0 mg/dL). Semua (100%) subjek penelitian memiliki kadar CRP >0,3 mg/dL. Peningkatan kadar CRP di pasien PGTA yang menjalani HD kronis dapat disebabkan karena faktor yang berhubungan dengan



**Gambar 1.** Grafik scatterplot kenasaban fosfat dalam serum dengan CRP

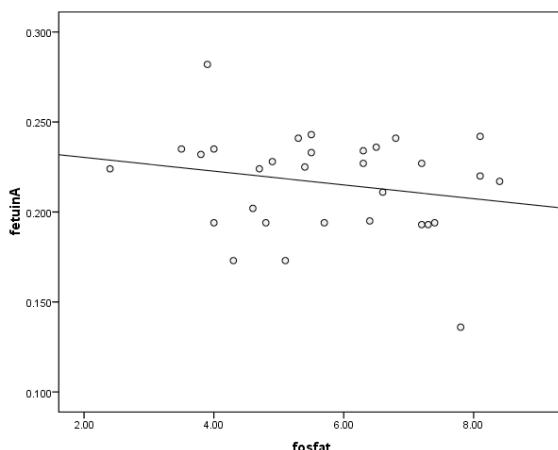


**Gambar 2.** Grafik scatterplot kenasaban antara CRP dan fetuin A

penurunan laju filtrasi glomerulus (penurunan klirens sitokin proinflamasi, stres oksidatif dan karbonil, serta penurunan kadar antioksidan), faktor yang berhubungan dengan komorbid/penyakit yang mendasarinya (DM) dan yang berkaitan dengan pengobatan HD (dialisis membran dengan penurunan biokompatibilitas, ketidakmurnian cairan dialisis, pencemaran dari *backfiltration*, kateter intravena atau *access graft*).<sup>21</sup>

Nilai median kadar fetuin A pada penelitian ini adalah 0,225 (0,136-0,242) ng/mL. Semua subjek penelitian (100%) memiliki kadar fetuin A di bawah nilai rujukan. Penyebab penurunan fetuin A karena ada inflamasi, yaitu kadar fetuin A menurun bila terjadi inflamasi (*negative acute phase protein*).<sup>22</sup>

Uji kenasaban Spearman dilakukan untuk menganalisis kenasaban antara fosfat dalam serum dan CRP. Kenasabann positif sedang yang bermakna antara



**Gambar 3.** Grafik scatterplot kenasaban antara fosfat dalam serum dan fetuin A

fosfat dalam serum dan CRP didapatkan di PGTA yang menjalani hemodialisis kronis (nilai  $p=0,024$  dan nilai  $r=0,404$ ).

Hasil meneliti ini menunjukkan ada kenasabann positif sedang yang bermakna antara fosfat dalam serum dan CRP ( $p=0,024$  dan  $r=0,404$ ). Kadar fosfat  $> 6,5$  mg/dL berhubungan dengan kematian akibat penyakit arteri jantung koroner (RR 1,41,  $p < 0,0005$ ) dan kematian mendadak (RR 1,2 dengan  $p < 0,005$ ) dibandingkan dengan kadar fosfat dalam serum  $< 6,5$  mg/dL. Kenaikan kadar fosfat dalam serum dihubungkan dengan klasifikasi vaskuler. Pajanan fosfat yang tinggi mengimbas klasifikasi di matriks ekstrasel dan perubahan bentuk dari bentuk kontraktil menjadi fenotip osteokondrotik. Kadar fosfat yang tinggi akan meningkatkan ekspresi TNF- $\alpha$ .<sup>23</sup> Peningkatan ekspresi TNF- $\alpha$  akan merangsang sitokin IL-6.<sup>23,24</sup> Peningkatan ekspresi TNF- $\alpha$  mengimbas hati untuk menghasilkan CRP, sehingga kadar CRP dalam darah meningkat.<sup>25</sup>

Terdapat kenasabann negatif sedang yang bermakna antara CRP dan fetuin A di PGTA yang menjalani HD kronis ( $p=0,000$  dan  $r = -0,628$ ).

Hasil meneliti ini menunjukkan ada kenasabann negatif kuat yang bermakna antara CRP dan fetuin A (nilai  $p=0,000$  dan  $r = -0,628$ ). CRP merupakan peramal independen angka kematian terjadi di pasien hemodialisis (RR 1,062 dengan nilai  $p=0,03$ ) yaitu setiap peningkatan kadar CRP sebesar 0,1 mg/dL meningkatkan kebahayaan kematian sebesar 6,2%. Iseki *et al*<sup>26</sup> menyatakan bahwa CRP merupakan petunjuk angka kematian yaitu kebahayaan kematian antara 3–5 kali lebih tinggi di pasien HD dengan kadar CRP  $> 1$  mg/dL setelah diikuti selama lima (5) tahun.<sup>26</sup> Keberadaan inflamasi akan meningkatkan hasilan sitokin proinflamasi seperti: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . IL-6 akan mengimbas hati untuk menghasilkan CRP, sehingga terjadi peningkatan kadar CRP. Penurunan hasil fetuin A oleh hati disebabkan hambatan hasilan fetuin A oleh hati yang terkait IL-1 $\beta$ .<sup>27</sup> Fetuin A menghambat klasifikasi vaskuler dengan cara menghambat secara dini kristal kalsium fosfat serta pertumbuhan dan deposisi hidroksiapatit.<sup>28</sup>

Antara fosfat dalam serum dan fetuin A di PGTA yang menjalani hemodialisis kronis ( $p=0,365$  dan  $r = -0,168$ ) tidak terdapat kenasabann bermakna. Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada kenasabann antara fosfat dalam serum dan fetuin A ( $p=0,365$  dan  $r = -0,168$ ). Penelitian ini berbeda dengan kajian yang dilakukan oleh Brzozka *et al*<sup>21</sup>, yaitu subjek penelitian adalah pasien PGK yang tidak menjalani HD ( $p=0,001$  dan  $r = -0,296$ ). Pasien PGTA yang menjalani HD berkebahayaan mengalami inflamasi karena persentuhan antara darah dan membran dialisis, keberadaan pencemar cairan dialisat, pencemaran

dari *backfiltration*, kateter intravena atau di *acces graft*. Dengan demikian akan terdapat peningkatan kadar CRP dalam serum dibandingkan dengan pasien PGTA yang tidak mengalami HD.<sup>30</sup> Hiperfosfatemia akan mengimbangi kenaikan TNF- $\alpha$  dan merangsang IL-6 yang akan menyebabkan kenaikan hasilan CRP oleh hati. Diiit rendah fosfat dan kepatuhan minum obat pengikatnya mempengaruhi kadarnya dalam darah.<sup>31</sup>

Keterbatasan penelitian ini tidak memperhitungkan pengobatan dengan zat pengikat fosfat dan diit restriksi fosfat, sehingga pengaruh terhadap kadar fosfat dalam serum tidak diketahui. Penelitian ini tidak memeriksa kadar TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  yang dapat mempengaruhi kadar CRP dan fetuin A.

## SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil meneliti didapatkan kesimpulan, bahwa terdapat hubungan positif kuat yang bermakna antara fosfat dalam serum dan CRP di pasien PGTA yang menjalani hemodialisis kronis. Antara CRP dan fetuin A di PGTA yang menjalani hemodialisis kronis terdapat kenasaban negatif kuat yang bermakna. Antara fosfat dalam serum dan fetuin A di PGTA yang menjalani hemodialisis kronis tidak terdapat kenasaban.

Para peneliti berpendapat perlu diteliti lebih lanjut dengan memperhatikan pengobatan pengikat fosfat dan diit fosfat, pemeriksaan TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  serta pengambilan sampel dengan memperhitungkan ragaman diurnal.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih dan penghargaan disampaikan kepada staf dan analis laboratorium GAKY FK UNDIP & RS. Dr. Kariadi Semarang, yang telah membantu pelaksanaan pemeriksaan, sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan lancar. Penelitian ini tidak memiliki pertentangan kepentingan dengan perusahaan manapun. Semua penulis berperan sumbang pada pengambilan data, penulisan naskah hingga pengirimannya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M et al. Chronic Kidney disease and mortality risk: A systemic review. JASN 2006; 17(7): 2034-47.
2. Lee H, Manns B, Taub K, Ghali WA, Dean S, Johnson D et al. Cost analysis of ongoing care of patients with end-stage renal disease: The impact of dialysis modality and dialysis access. Am. J. of Kidney Diseases 2002; 40(3): 611-22.
3. Schiller A, Gadalean F, Schiller O, Timar R, Bob F, Munteanu M et al. Vitamin D deficiency-prognostic marker or mortality risk factor in end stage renal disease patients with diabetes mellitus treated with hemodialysis- a prospective multicenter study. Plos one 2015; 10(5): e0126586.
4. Helal I, Zerelli L, Krid M, ELYounsi F, Maiz HB, Zouari B, Adelmoula J et al. Comparison of C-reactive protein and high -sensitivity C-reactive protein levels in patients on hemodialysis. Saudi J Kidney Disease and Transplant 2012; 23(3): 477-83.
5. Dadah A, Omran J, Nusair MB, Dellspurger KC. Cardiovascular mortality in dialysis patients. Adv.Perit. Dial. 2012; 28: 56-9.
6. Borazan A, Ustun H, Ustundag Y, Aydemis S, Bayraktaroglu T, Sert M et al. The effects of peritoneal dialysis and hemodialysis on serum tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, interleukin-10 and C-reactive protein level. Mediators Inflammation 2004; 13(3): 201-4.
7. Askar AM. Hiperphosphatemia : The Hidden killer in chronic kidney disease. Saudi Med J 2015; 36(1): 13 - 9.
8. Kestenbaum B, Belozeroff V. Mineral metabolism disturbances in patients with chronic kidney disease. Eur.J of Clin Invest. 2007; 37(8): 607-22.
9. Sun Q, Jimenez MC, Townsend MK, Rimm EB, Manson JC, Albert CM et al. Plasma levels of Fetuin- A and risk of coronary heart disease in US women: The Nurses' health study. J Am Heart Assoc. 2014; 3(3): 1-10.
10. Haddad M, Tajbakhsh R, Farrajolahi M, Qorbani M, Besharat S, Joshtagani HR. Association of serum fetuin-A and biochemical parameters in hemodialysis patients. Saudi J of Kidney Disease and Transpl. 2014; 25(4): 769-73.
11. Barakat AA, Ameen MA, Metwaly AA, Naser FM, Khalil NS, Nessim I. Cardiovascular calcification in chronic hemodialysis patients: Contributors interplay. Am J of Life Science 2014; 2(5): 251-9.
12. Nadia A. Hussein, Ola M. Mahmoud, Manal Y. Zahran, Manar A. Rafaat. Serum fetuin A in chronic renal disease patients: Contribution to endothelial dysfunction and hemostatic alteration. J of Am Science 2010; 6(12): 1098 – 105.
13. Gluba-Brzozka A, Michalska-Kasiczak M, Franczyk-Skora F, Nocun M, Banach M, Rysz J. Marker of increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. J. Lipid in Health and Disease 2014; 13: 135–44.
14. Shanahan CM. Autophagy and matrix vesicles: new partners in vascular calcification. J Kidney Int. 2013; 83: 984-6.
15. Calo LA, Savica V, Piccoli A, Fusaro M, D'Angelo A, Davis PA. Reduction of Hyperphosphatemia is related with the reduction of C-reactive protein in dialysis patients. Study in Sevelamer-resistant dialysis patients treated with Chitosan Chewing gum as salivary phosphate binder. Renal Failure 2011; 33(1): 11-4.
16. Wang AYM, Woo J, Lam CWK, Chan IHS, Gao P Lui SF et al. Association of serum fetuin A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2005; 20(8): 1676 -85.

17. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 2627-33.
18. McBride JD, Cooper MA. A high sensitivity assay for the inflammatory marker C-reactive protein employing acoustic biosensing. *J Nanobiotech.* 2009; 6:5-11.
19. Caglar K, Yilmaz MI, Sternvinkel P short-term treatment with Sevelamer increases serum Fetuin-A concentration and improves endothelial dysfunction in chronic kidney disease stage 4 patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(1): 61-8.
20. Palit S, Kendrick J. Vascular calcification in chronic kidney disease : Role of disordered mineral metabolism. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(37): 5829-33.
21. Jofre R, Rodriguez-Benitez P, Lopez-Gomez JM and Perez-Garcia R. Inflammatory syndrome in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(22): s274-80.
22. Mehrotra R. Emerging role for fetuin- A as contributor to morbidity and mortality in chronic kidney disease. *J Kidney Int.* 2007; 72(2): 137 - 40.
23. Navaro-Gonzales JF, Mora-Fernandez C and Garcia J. Mineral metabolism and inflammation in chronic kidney disease patients: A cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(20): 1646-54.
24. Heidari B. C-reactive protein and other markers of inflammation in hemodialysis patients. *Caspian J Intern Med* 2013; 4(1): 611-6.
25. Franek E, Blaschyk R, Kolonko A, Mazur-Psonka L, Kanqowska-Adamczyk H, Kokot F et al. Chronic periodontitis in hemodialysis patients with chronic kidney disease is associated with elevated serum C-reactive protein concentration and greater intima-media thickness of the carotid artery. *J Nephrol* 2006; 19(3): 346-51.
26. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, and Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Neprol Dial Transplant* 1999;14(8): 1956-60.
27. Smith ER, Hanssen E, McMahon LP, Holt SG. Fetuin-A containing calciprotein particles reduce mineral stress in the macrophage. *Plos One* 2013; 8(4): 1-16.
28. Jablonski KL, Chonchol M. Vascular calcification in end-stage renal disease. *Hemodialysis Int* 2013; 17: S17-21.
29. Brzozka GA, Kasiczak MM, Skora BF, Nocun M, Banach M, Rysz J. Marker of increased cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *J of Lipid in Health and Disease* 2014; 13: 1-13.
30. Khudair SA. Serum fetuin A, a new potential biomarker for diagnosis of IHD in menopausal woman. 2012. *Proc Physiol Soc.* 2012; 27: 1-6.
31. Neven E, Patrick C. Vascular Calcification in Chronic Renal Failure What Have We Learned From Animal Studies? *Circ Res.* 2011; 108: 249-264.