



Korelasi stadium *acute kidney injury* dengan kadar fosfat serum



I Ketut Suardana, Yenny Kandarini, Ketut Suwitra

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana / Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar
email: medicina_fkudayana@yahoo.co.id

Abstrak

Hiperfosfatemia telah diketahui terjadi pada penyakit ginjal kronis (PGK). Terdapat hubungan linear antara perburukan laju filtrasi glomerulus (LFG) dan peningkatan kadar fosfat serum pada PGK. Pada *acute kidney injury* (AKI) hubungan tersebut belum jelas. Beberapa penelitian pendahuluan melaporkan adanya peningkatan kadar fosfat serum pada pasien AKI. Tujuan penelitian ini adalah mencari korelasi antara stadium AKI dan kadar fosfat serum. Dilakukan penelitian potong lintang di RSUP Sanglah dari bulan Juni sampai Agustus 2015 dengan besar sampel 53 orang dipilih secara *consecutive sampling*. Sampel yang memenuhi kriteria dimintakan kesediannya berpartisipasi dengan menandatangani *informed consent*. Stadium AKI menggunakan kriteria dari *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) tahun 2012, yaitu berdasarkan parameter kreatinin serum dan produksi urin. Kadar fosfat serum diperiksa dengan metode *molibdate UV* di Laboratorium Prodia Denpasar. Hubungan stadium AKI dan kadar fosfat serum dianalisis dengan menggunakan uji korelasi Spearman. Dari 53 pasien AKI terdiri dari 33 (62,3%) orang pria, rerata umur 42 (SB 10,8) tahun. Berdasarkan kriteria KDIGO 2012 didapatkan 25 (47,2%) pasien AKI stadium 1, 12 (22,6%) pasien AKI stadium 2 serta 16 (30,2%) pasien AKI stadium 3. Rerata kadar fosfat serum sebesar 4,7 (SB 2,10) mg/dl. Rerata kadar fosfat serum pada AKI stadium 1 sebesar 3,7 (SB 1,00) mg/dl, pada AKI stadium 2 sebesar 4,6 (SB 1,20) mg/dl serta pada AKI stadium 3 sebesar 6,5 (SB 2,70) mg/dl. Terdapat korelasi yang bermakna antara stadium AKI dan kadar fosfat serum ($r = 0,52$, $P < 0,001$). [MEDICINA. 2016;50(3):17-22].

Kata kunci: stadium AKI, korelasi, kadar fosfat serum.

Abstrak

Hyperphosphatemia has been recognized in chronic kidney disease (CKD). There is linear correlation between decreased glomerular filtration rate (GFR) and increased serum phosphate level in CKD patients. This correlation is not clear in acute kidney injury (AKI). Previous studies report that there is increasing of serum phosphate level in patients with AKI. This study was aimed to assess the correlation between severity of AKI and serum phosphate level. A cross-sectional study was performed at Sanglah Hospital from June to August 2015. Fifty three patients were selected with consecutive sampling technique. Eligible samples were requested for participation by signed informed consent. Severity of AKI was defined by *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) criteria 2012, based on serum creatinin and urine output. Serum phosphate level was measured using *molibdate UV* at Prodia laboratory Denpasar. Correlation between severity of AKI and serum phosphate level was performed using spearman correlation. Thirty tree (62.3%) out of 53 samples were male, the mean of age was 42 (SD 10.8) years. Twenty five (47.2%) samples were categorized AKI stage I, 12 samples (22.6%) stage 2 and 16 samples (30.2%) stage 3. Mean phosphate level was 4.7 (SD 2.10) mg/dl. Mean phosphate level was 3.7 (SD 1.00) mg/dl in AKI stage 1, 4.6 (SD 1.20) mg/dl in AKI stage 2 and 6.5 (SD 2.70) mg/dl in AKI stage 3. There was significant correlation between severity of AKI and serum phosphate level had been showed by this study ($r = 0.52$, $P < 0.001$). [MEDICINA. 2016;50(3):17-22].

Keywords: stage of AKI, correlation, phosphate serum.

Pendahuluan

Acute kidney injury (AKI) telah menjadi masalah kesehatan global di seluruh dunia. Hal ini disebabkan oleh meningkatnya kejadian AKI baik yang terjadi di masyarakat (*community acquired*) maupun di rumah sakit (*hospital acquired*). Terdapat berbagai definisi AKI, sehingga *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) pada tahun 2012 mengajukan definisi dan klasifikasi AKI untuk kepentingan keseragaman dalam penelitian dan pelaporan. Stadium AKI dibagi menjadi stadium 1, 2, dan 3 berdasarkan parameter kreatinin serum dan produksi urin.¹

Komplikasi AKI muncul seiring derajat keparahan AKI. Komplikasi tersebut mulai dari kelebihan cairan, hiponatremia, hiperkalemia, asidosis metabolik, hiperfosfatemia, hipokalsemia, hiper-magnesemia hingga hiperurikemia.^{2,3} Gangguan metabolisme mineral tersebut belum sepenuhnya dimengerti. Berbagai penelitian terbaru menunjukkan bahwa gangguan metabolisme mineral pada AKI identik dengan penyakit ginjal kronik (PGK). Peningkatan kadar fosfat pada PGK, seiring dengan perburukan stadium PGK. Peningkatan kadar fosfat mulai terjadi pada PGK stadium 3.⁴ Publikasi pertama peningkatan kadar fosfat serum pada pasien

AKI dilaporkan oleh Leaf dkk.⁵ Publikasi tersebut berupa laporan kasus AKI akibat *rhabdomyolysis*, yang diikuti peningkatan kadar fosfat serum sebesar 10,5 mg/dl (nilai normal 2,8-4,5 mg/dl) serta peningkatan kadar *fibroblast growth factor 23* (FGF-23) serum sebesar 619 RU/ml (nilai normal 7-71 RU/ml). Penelitian selanjutnya dilaporkan oleh Zhang dkk⁶ pada 12 pasien *critically ill* dengan AKI dibandingkan dengan 8 pasien *critically ill* tanpa AKI. Pada penelitian ini didapatkan peningkatan kadar fosfat serum lebih tinggi pada pasien *critically ill* dengan AKI jika dibandingkan dengan pasien tanpa AKI yaitu 13,9 (SB 3,0) mg/dl pada AKI dan 10,2 (SB 3,40) mg/dl pada pasien tanpa AKI (P=0,02). Peningkatan kadar fosfat tersebut tidak berkorelasi dengan stadium AKI (berdasarkan kriteria *Acute Kidney Injury Network/AKIN*). Penelitian lanjutan oleh Leaf dkk.⁷ mendapatkan hasil yang berbeda. Penelitian tersebut melibatkan 30 orang pasien dengan AKI, dibandingkan dengan 30 pasien tanpa AKI sebagai kontrol. Pada AKI stadium 1 kadar fosfat mencapai 3,8 mg/dl dan pada AKI stadium 3 kadarnya mencapai 5,3 mg/dl. Penelitian terbaru oleh Christov dkk⁸ pada model binatang percobaan mencit dengan AKI dibandingkan dengan mencit tanpa AKI. Peningkatan kadar fosfat secara signifikan terjadi dalam 24 jam pada mencit dengan AKI dibandingkan dengan tanpa AKI [11,2 (SB 1,4) berbanding 6,4 (SB 0,3), P<0,05]. Penelitian-penelitian di atas menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar fosfat serum pada pasien AKI. Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan hubungan antara stadium AKI dan kadar fosfat serum.

Bahan dan metode

Penelitian ini merupakan studi analitik potong lintang untuk mengetahui hubungan antara stadium AKI dan kadar fosfat serum. Diagnosis dan stadium AKI ditegakkan berdasarkan kriteria dari KDIGO 2012.¹ Seluruh penderita AKI berusia 17-60 tahun yang menjalani perawatan di RSUP Sanglah dan bersedia untuk mengikuti penelitian diikutkan dan diperiksa kadar fosfat serum, kreatinin serum dan produksi urin untuk menentukan stadium AKI. Penelitian ini dilakukan di ruang perawatan RSUP

Sanglah Denpasar pada bulan Juni hingga Agustus 2015. Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus:

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

Dimana n= jumlah sampel minimal yang diperkirakan, Z = kesalahan tipe I, Z = kesalahan tipe II, dan r = koefisien korelasi. Maka dengan kesalahan tipe I sebesar 5% (Z =1,96), kesalahan tipe II sebesar 80% (Z =0,84), dan r sebesar 0,35 (asumsi peneliti), didapatkan besar sampel minimal sebesar 53 orang.⁹ Sampel dipilih secara *consecutive sampling*. Pasien AKI yang telah menjalani hemodialisis, pasien PGK, pasien diabetes melitus, penggunaan obat pengikat fosfat, penggunaan suplementasi vitamin D dalam 1 bulan terakhir tidak dimasukkan dalam penelitian ini. Penderita yang memenuhi syarat kemudian diberi penjelasan tentang penelitian dan diminta kesediaannya untuk berpartisipasi dengan menandatangani *informed consent*.

Instrumen pengumpulan data penelitian ialah berupa kuesioner dan rekam medis yang dipakai untuk mendapatkan data-data tentang faktor demografi (nama, umur, alamat, jenis kelamin), etiologi penyakit, penyakit penyerta, data laboratorium, data pemeriksaan radiologis, dan terapi pasien. Fosfat serum diperiksa dengan alat *Cobas 501* dari *Roche* 2010, dengan metode *molibdate UV*.

Pemeriksaan dilakukan di Laboratorium Prodia Denpasar. Kreatinin serum diperiksa dengan alat *Cobas 501* dari *Roche* 2010, dengan metode *Jaffe Compensated Rate Blanked*, dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RSUP Sanglah Denpasar.

Data yang terkumpul kemudian dianalisis dengan perangkat komputer korelasi antara stadium AKI dan kadar fosfat serum dinilai dengan korelasi Spearman. Nilai kemaknaan yang digunakan ialah 0,05, yaitu bila didapatkan nilai P kurang dari 0,05 maka korelasi yang didapatkan dikatakan bermakna.

Hasil

Selama bulan Juni hingga Agustus 2015, didapatkan 53 sampel pasien AKI menjalani rawat inap di RSUP Sanglah Denpasar. Karakteristik sampel tercantum pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	N=53
Umur (tahun), rerata (SB)	42 (10,8)
Jenis kelamin, lelaki, n (%)	33 (62,3)
Etiologi AKI, n (%)	
Hipovolemia	14 (26,4)
Infeksi dan sepsis	9 (17,0)
Kardiak (<i>cardiorenal syndrome</i> tipe 1)	30 (56,6)
Hemodialisis, n (%)	
Ya	5 (9,4)
Tidak	48 (90,6)
Penyakit komorbid, n (%)	
Hipertensi	3 (5,7)
PJK	7 (13,2)
CHF	19 (35,5)
PPOK	1 (1,9)
Keganasan	3 (5,7)
Sirosis	3(5,7)
Asma	1(1,9)
HIV	2 (3,8)
Tidak ada	14 (26,4)
BUN, rerata (SB)	41,5(28,2)
<i>Baseline serum creatinin(mg/dl)</i> , rerata (SB)	0,8(0,1)
Serum kreatinin puncak (mg/dl), rerata (SB)	2,3(1,3)
Produksi urin per 24 jam, rerata (SB)	
Anuria	15 (28,3)
Oligouria	2 (3,8)
Non-oligouria	36 (67,9)
Stadium AKI, n (%)	
1	25 (47,2)
2	12 (22,6)
3	16 (30,2)
Fosfat Serum (mg/dl), rerata (SB)	4,7(2,1)

Tabel 2. Nilai rerata kadar fosfat serum berdasarkan stadium AKI

Stadium AKI	Rerata kadar fosfat serum (SB)
1	3,7(1,03)
2	4,6(1,21)
3	6,5 (2,70)

Tabel 3. Analisis korelasi antara stadium AKI dan kadar fosfat serum dengan uji korelasi Spearman.

Korelasi	r	P
Stadium AKI dan kadar fosfat serum	0,52	<0,001

r: koefisien korelasi; P: nilai signifikansi

Setelah dilakukan analisis korelasi dengan uji korelasi Spearman, ditemukan korelasi yang bermakna antara stadium AKI dan kadar fosfat serum, dengan koefisien korelasi sebesar 0,52 dan nilai signifikansi $P < 0,001$, seperti ditunjukkan pada **Tabel 3**.

Pembahasan

Definisi AKI menurut KDIGO 2012 ialah salah satu dari kondisi berikut: peningkatan kreatinin serum 0,3 mg/dl dalam 48 jam; atau

peningkatan kreatinin serum 1,5 kali nilai dasar, baik yang diketahui maupun diasumsikan terjadi dalam 7 hari; atau volume urin 0,5 ml/kgbb/jam selama 6 jam.¹ Stadium AKI dibagi menjadi stadium 1, 2, dan 3 berdasarkan parameter serum kreatinin dan produksi urin. Stadium AKI ditetapkan berdasarkan stadium yang paling berat dari parameter kreatinin serum dan produksi urin. AKI stadium 1 bila terdapat peningkatan kreatinin serum 1,5-1,9 kali nilai dasar atau produksi urin <0,5 ml/kgbb/jam selama 6-12 jam: AKI stadium

2 bila kreatinin serum 2,0-2,9 kali nilai dasar atau produksi urin <0,5 ml/kgbb/jam selama 12 jam: AKI stadium 3 bila kreatinin serum lebih dari 3 kali nilai dasar, peningkatan kreatinin serum 4 mg/dl, inisiasi hemodialisis atau produksi urin <0,3 ml/kgbb/jam selama 24 jam serta anuria 12 jam.¹ Yang dimaksud dengan nilai dasar kreatinin serum disini ialah: [1] Kadar kreatinin serum terendah dalam 3 bulan terakhir yang tercatat dalam rekam medis pasien. [2] Bila kreatinin serum awal tidak diketahui, maka nilai dasar kreatinin serum ialah nilai terendah yang didapatkan setelah pengulangan pemeriksaan kreatinin serum dalam 24 jam.

Komplikasi AKI muncul seiring derajat keparahan AKI. Salah satu komplikasi tersebut berupa gangguan metabolisme mineral, khususnya hiperfosfatemia. Mekanisme gangguan metabolisme mineral pada AKI belum diketahui secara jelas. Pada kondisi normal, kadar fosfat serum dipertahankan secara ketat dalam batas normal melalui interaksi fisiologis antara ginjal, tulang, kelenjar paratiroid, dan usus halus. Ginjal merupakan organ utama pengatur keseimbangan fosfat dalam tubuh. Pada kondisi penurunan laju filtrasi glomerulus LFG seperti pada AKI dan PGK, peningkatan kadar fosfat yang terjadi juga akan merangsang sel osteosit tulang untuk meningkatkan produksi *fibroblast growth factor 23/FGF-23*.^{10,11} *Fibroblast growth factor 23* memerlukan kofaktor kloto di ginjal dan mengaktifkan FGF reseptor 1. Selanjutnya FGF-23-kloto kompleks menurunkan aktivitas *natrium phosphate cotransportes 2a* (NPT2a) dan *natrium phosphate cotransportes 2c* (NPT2c) di tubulus proksimal, sehingga menurunkan reabsorpsi fosfat serta meningkatkan ekskresi fosfat lewat urin. Peningkatan kadar FGF-23 serum juga menurunkan kadar 1,25(OH)2D (*calcitriol*) dengan cara menekan aktivitas 1-hydroxylase yang berfungsi untuk sintesis *calcitriol* serta meningkatkan aktivitas enzim 24-hydroxylase yang berfungsi meningkatkan degradasi *calcitriol*. Penurunan kadar *calcitriol* akan menurunkan absorpsi fosfat di usus sehingga dengan meningkatkan ekskresi fosfat urin dan menurunkan absorpsi fosfat di usus halus, maka peningkatan kadar FGF-23 serum tersebut diharapkan mampu mencegah terjadinya hiperfosfatemia.^{10,11} Pasien dengan AKI akan mengalami oligouria maupun anuria, sehingga ekskresi fosfat lewat urin akan terganggu dan

terjadi peningkatan kadar FGF-23 dan fosfat serum.

Pada penelitian ini didapatkan kadar fosfat serum dengan nilai rerata 4,7 (SB 2,1) mg/dl. Hasil ini hampir sama dengan penelitian sebelumnya. Leaf dkk⁷ melaporkan terdapat peningkatan kadar fosfat serum pada 30 pasien AKI dengan nilai median 4,7 (3,8-5,3 mg/dl). Penelitian dengan jumlah subjek yang lebih besar oleh Ulusoy dkk.¹² melaporkan rerata kadar fosfat serum pada 788 pasien AKI sebesar 5,0 (SB 2,5) mg/dl. Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Zhang dkk.⁶ yaitu rerata kadar fosfat serum pada 12 pasien *critically ill* dengan AKI sebesar 13,9 (SB 3,0) mg/dl. Perbedaan ini kemungkinan karena perbedaan besar sampel dan proporsi masing-masing stadium AKI. Penelitian oleh Zang dkk.⁶ hanya menggunakan 12 sampel AKI berdasarkan kriteria AKIN yang didominasi oleh AKI stadium 2 dan 3 (2 pasien AKI stadium 2; 5 pasien AKI stadium 2 serta 5 pasien AKI stadium 3), sedangkan pada penelitian ini, dan penelitian oleh Leaf dkk⁷ serta Ulusoy dkk¹² didominasi oleh AKI stadium 1. Pada AKI stadium 2 dan 3 terjadi penurunan LFG yang lebih berat yang disertai oligouria hingga anuria, sehingga kadar fosfat serum lebih tinggi dibandingkan stadium 1.

Terdapat beberapa hasil yang berbeda hubungan antara stadium AKI dan kadar fosfat serum. Penelitian pendahuluan oleh Zhang dkk.⁶ pada 12 pasien *critically ill* dengan AKI (dua pasien AKI stadium 1; lima pasien AKI stadium 2; serta lima pasien AKI stadium 3). Peningkatan kadar fosfat serum tidak berkorelasi dengan stadium AKI berdasarkan kriteria AKIN.⁶ Penelitian dengan jumlah subjek yang lebih besar dilaporkan oleh Leaf dkk.⁷ Pada penelitian ini melibatkan 30 pasien AKI dibandingkan dengan 30 pasien tanpa AKI sebagai kontrol. Hiperfosfatemia secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang mengalami AKI dibandingkan kontrol [4,5(SB 1) mmol/L pada AKI dan 3,3 (SB 1,1) mmol/L pada kontrol, P=0,02]. Pada penelitian tersebut tidak dicari korelasi antara peningkatan kadar fosfat serum dengan stadium AKI. Diagnosis dan klasifikasi AKI berdasarkan KDIGO 2012 lebih sensitif dibandingkan kriteria RIFLE maupun AKIN.^{1, 12, 13}

Pada penelitian ini didapatkan korelasi yang signifikan antara stadium AKI dan kadar fosfat serum berdasarkan kriteria KDIGO 2012 ($r=0,52$, $P<0,001$). Kriteria KDIGO merupakan penyempurnaan kriteria dari RIFLE dan AKIN

dalam menentukan diagnosis dan stadium AKI. Penelitian oleh Ulusoy dkk¹² melaporkan kriteria KDIGO 2012 lebih sensitif daripada RIFLE dalam mendiagnosis AKI. Dalam beberapa penelitian pendahuluan di atas menggunakan kriteria AKIN, dan tidak dirancang untuk mencari hubungan antara stadium AKI dan kadar fosfat serum. Proporsi stadium AKI pada beberapa penelitian pendahuluan lebih banyak stadium 1 dan 2 dibandingkan dengan stadium 3, sedangkan pada penelitian kami, terdapat 16 orang (32,3%) stadium 3 dan semuanya dalam kondisi anuria. Peningkatan kadar fosfat serum akan diikuti oleh peningkatan kadar FGF23 serum untuk mengembalikan kadar fosfat ke arah normal. *Fibroblast growth factor 23* ini akan menurunkan aktivitas NPT2a dan NPT2c di tubulus proximal ginjal, sehingga menurunkan reabsorpsi fosfat serta meningkatkan ekskresi fosfat lewat urin.^{10,11} Pada pasien dengan kondisi anuria, mekanisme ini akan terganggu, sehingga terjadi peningkatan kadar fosfat dan FGF 23 serum. Penelitian oleh Leaf dkk⁷ melaporkan terdapat korelasi yang signifikan antara peningkatan kadar FGF 23 dan fosfat serum pada 30 pasien AKI ($r=0,32$, $P<0,02$).

Pada penelitian ini hanya dilakukan pengukuran kadar fosfat serum sekali saja. Penelitian oleh Leaf dkk⁷ melaporkan terjadi peningkatan kadar FGF 23 dan fosfat serum terjadi 24 jam setelah awitan AKI dan kembali normal pada hari kelima awitan AKI. Penelitian oleh Christov dkk⁸ pada model tikus percobaan dengan AKI untuk mengetahui waktu dan mekanisme terjadinya peningkatan FGF-23 dan fosfat serum pada AKI. Peningkatan kadar fosfat secara signifikan terjadi dalam 24 jam pengamatan pada tikus dengan AKI dibandingkan dengan tanpa AKI [11,2 (SB 1,4) dan 6,4 (SB 0,3), $P<0,05$]. Peningkatan kadar FGF-23 serum secara signifikan 1 jam setelah awitan AKI dan mencapai 18 kali lipat nilai dasar setelah 24 jam [4500 (SB 562) RU/ml pada AKI dan 307 (SB 19) RU/ml pada non-AKI, $P<0,01$]. Pada percobaan didapatkan peningkatan FGF-23 serum terjadi secara signifikan 1 jam setelah awitan AKI, sedangkan peningkatan kadar fosfat serum baru terjadi setelah 2 jam munculnya AKI. Kadar *neutrofil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) yang merupakan penanda dini terjadinya AKI, baru terjadi 6 jam setelah awitan AKI. Hal tersebut menyatakan bahwa peningkatan kadar FGF-23 serum pada percobaan binatang dengan AKI, mendahului peningkatan kadar fosfat dan NGAL

serum. Pada penelitian ini juga dilaporkan bahwa terdapat peningkatan produksi FGF-23 oleh tulang, sebesar 2 kali lipat pada binatang mencit dengan AKI jika dibandingkan dengan kontrol.

Keterbatasan penelitian ini yaitu tidak dilakukan pengukuran terhadap pengaruh diet serta genetik terhadap kadar fosfat serum. Diet tinggi fosfat baik pada hewan maupun manusia menyebabkan ekskresi cepat fosfat di urin, namun tanpa peningkatan kadar fosfat serum.¹⁴ Oleh karena itu pengaruh diet terhadap kadar fosfat serum tidak begitu signifikan.

Pada penelitian ini ditemukan peningkatan kadar fosfat serum pada semua stadium AKI. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk mengevaluasi manfaat terapi pengikat fosfat untuk menurunkan kadar fosfat serum serta pengaruhnya terhadap mortalitas pasien AKI.

Simpulan

Penelitian kami menunjukkan peningkatan kadar fosfat serum pada pasien AKI. Terdapat hubungan antara stadium AKI dan kadar fosfat serum.

Daftar pustaka

1. Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter.* 2012;2(Suppl. 1):1-138.
2. Hoste EH, Kellum JA. Acute renal failure in critical ill: Impact on morbidity and mortality. *Contrib Nephrol.* 2004;144:1-11.
3. Gibney N, Hoste E, Emmanuel A. Timing initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: Unsolved key question. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:876-80.
4. Wolf M. Forging forward with 10 burning question on FGF 23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1427-35.
5. Leaf DE, Wolf M, Stem L. Elevated FGF-23 in Patient with rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1335-7.
6. Zhang M, Hsu R, Hsu CY, Kordesch K, Nicasio E, Cortez A, dkk. FGF-23 and PTH levels in patients with acute kidney injury: A Cross-sectional Case Series Study. *Annals of Intensive Care.* 2011;1:211-7.
7. Leaf DE, Wolf M, Waikar SS, Chase H, Christov M, Cremers S, dkk. FGF-23 in

- patients with AKI and risk of adverse outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1217-33.
8. Christov M, Waikar SS, Pereira RC, Havasi A, Leaf DE, Goltzman D, dkk. Plasma FGF23 levels increase rapidly after acute kidney injury. *Kidney Int*. 2013;84(4):776-85.
 9. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sudigdo S, Ismael S, penyunting. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Edisi ke-4. Jakarta: Sagung Seto; 2011. h. 348-81.
 10. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1257-72.
 11. Scialla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor in cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:268-78.
 12. Ulusoy S, Ari D, Ozkan G, Cansiz M, Kaynar K. The frequency and outcome of acute kidney injury in a tertiary hospital: which factor affect mortality? *Artificial Organ*. 2015;10:345-8.
 13. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med*. 2009;35:1692-702.
 14. Kestenbaum B, Drueke TB. Disorders of calcium, phosphate, and magnesium metabolism. Dalam: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, penyunting. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Edisi 4. Missouri: Saunders; 2010. h. 969-83.