

**HUBUNGAN ANTARA RASIO *FIBROBLAST GROWTH FACTOR*
21 TERHADAP KLOTHO DENGAN KEJADIAN DAN DERAJAT
RETINOPATI DIABETIK PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2**

*CORRELATION BETWEEN FIBROBLAST GROWTH FACTOR 21 AND
KLOTHO RATIO WITH THE INCIDENCE AND SEVERITY OF DIABETIC
RETINOPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS*



Oleh :

Herni Basir

NIM C038211002

**PROGRAM SUB-SPELIALIS (SP-2)
PEMINATAN ENDOKRIN METABOLIK DAN DIABETES
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



HUBUNGAN ANTARA RASIO *FIBROBLAST GROWTH FACTOR* 21 TERHADAP KLOTHO DENGAN KEJADIAN DAN DERAJAT RETINOPATI DIABETIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

CORRELATION BETWEEN FIBROBLAST GROWTH FACTOR 21 AND KLOTHO RATIO WITH THE INCIDENCE AND SEVERITY OF DIABETIC RETINOPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar

Dokter Sub-spesialis-2 (Sp-2)

Peminatan Endokrin Metabolik dan Diabetes

Program Studi

ILMU PENYAKIT DALAM

Disusun dan diajukan oleh :

Herni Basir

**PROGRAM SUB-SPELIALIS (SP-2)
PEMINATAN ENDOKRIN METABOLIK DAN DIABETES
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN ANTARA RASIO *FIBROBLAST GROWTH FACTOR* 21 TERHADAP KLOTHO DENGAN KEJADIAN DAN DERAJAT RETINOPATI DIABETIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

CORRELATION BETWEEN FIBROBLAST GROWTH FACTOR 21 AND KLOTHO RATIO WITH THE INCIDENCE AND SEVERITY OF DIABETIC RETINOPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS

Disusun dan diajukan oleh :

HERNI BASIR

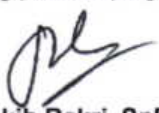
Nomor Pokok : C038211002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program SubSpesialis Ilmu Penyakit Dalam
Peminatan Endokrin Metabolik & Diabetes
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 3 Juni 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
Menyetujui

Pembimbing Utama

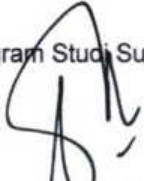
Pembimbing pendamping


Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, SpPD, K-EMD
NIP.196406231991031004


Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH
NIP. 19510318 1978031001

Ketua Program Studi SubSpesialis

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. HP, SpPD, K-R
0618199003 002


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP.196805301996032001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : HERNI BASIR

Nomor Mahasiswa : C038211002

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Peminatan Endokrin Metabolik & Diabetes

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 3 Juni 2024

yang menyatakan



HERNI BASIR



KATA PENGANTAR

Segala puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan Dokter Spesialis-2 (Sp-2) peminatan Endokrin Metabolik dan Diabetes pada program studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Shalawat dan salam kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW, beserta keluarga, sahabat dan pengikutnya yang telah diutus ke dunia ini sebagai rahmat seru sekalian alam untuk menyempurnakan akhlak dan budi pekerti umat manusia.

Saya menyadari bahwa yang telah dicapai hingga saat ini, baik selama masapendidikan maupun selama mengerjakan penelitian ini tidak terlepas dari bimbingan, dukungan, kerjasama, dan doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu izinkanlah saya menyampaikan rasa terima kasih yang tak terhingga kepada :

1. Ketua Kolegium Ilmu Penyakit Dalam di Jakarta, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-2 dalam bidang Ilmu Penyakit Dalam peminatan Endokrin Metabolik Diabetes di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.



2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya ditengah kesibukannya, juga sebagai panutan selama mengikuti pendidikan Sp1 dan Sp2. Terima kasih banyak, budi baik Prof tidak akan saya lupakan selamanya.
3. Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS, atas kesediaannya untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya selama mengikuti pendidikan Dokter Spesialis-2.
4. Dr. dr. Faridin H.P, Sp.PD, K-R, Ketua Program Studi Spesialis-2 Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS, yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-2.
5. Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD, ketua Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS, atas kesediaan beliau untuk memberi kesempatan kepada saya, mendidik dan membimbing serta membantu saya baik secara akademik maupun non akademik selama mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis-2, dan selalu mengingatkan untuk selesai tepat waktu.



6. Prof. Dr. John MF Adam, Sp.PD, K-EMD, Prof. Dr. Harsinen Sanusi, Sp.PD, K-EMD, Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, Dr. dr. Husaini Umar, SpPD, K-EMD, Dr. dr. Himawan Sanusi, SpPD, K-EMD, Dr. dr. Fabiola MS Adam, SpPD, K-EMD, sebagai guru, orang tua, kakak, baik dalam pendidikan maupun dalam keseharian selama menjadi peserta pendidikan dokter Spesialis-2 Endokrin Metabolik dan Diabetes, Insya Allah akan terus menjadi guru, orang tua dan kakak bagi saya. Sekali lagi terima kasih banyak.
7. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS yang sangat saya hormati dan banggakan sebagai pengajar yang sangat berjasa kepada saya dalam memperoleh ilmu dan pengalaman di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
8. Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH, atas semua bimbingannya, baik selama saya melalui Pendidikan Sp1 maupun Sp2. Kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi dan memberikan saran secara detil dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir saya. Terima kasih telah menjadi guru dan orang tua bagi saya, yang selalu menasehati dan mengarahkan saya baik dalam pendidikan dan terutama dalam menjalani kehidupan saya. Sekali lagi terima kasih banyak, budi baik of tidak akan mampu saya bayar selama hidup saya.



9. Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir saya. Terima kasih telah menjadi guru bagi saya, semua nasihat dan bimbingan Prof memberi arah dalam kehidupan saya. Terima kasih telah memberikan kesempatan kepada saya untuk melanjutkan pendidikan Sp2, budi baik Prof tidak akan saya lupakan selamanya.
10. Para penguji : Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH, Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, Prof. dr. Andi Muhammad Ichsan, SpM (K), Ph.D, Dr. dr. Faridin HP, SpPD, K-R, Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD, Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM, atas masukannya sehingga tesis ini dapat diselesaikan.
11. dr. Vina Yanti Susanti, SpPD, K-EMD, M.Sc, Ph.D dari Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes Departemen IPD Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta atas kesediaannya sebagai penguji eksternal.
12. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing, mengoreksi dan menganalisis data pada penelitian ini.



13. Para Direktur dan staf rumah sakit di mana saya telah bekerja dan belajar, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin, dan RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.

14. Dr. dr. Tri Juli Edi Tarigan, Sp.PD, K-EMD dari Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes Departemen IPD Fakultas Kedokteran Universitas Indoneisa, yang telah bersedia menerima dan membimbing kami selama stase di RSCM.

15. Dr. dr. Andi Fachruddin Benyamin, Sp.PD, K-HOM, Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH, Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM, Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM, Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH, Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Dr. dr. Khalid Saleh, SpPD, K-KV, Dr. dr. Nur Ahmad Tabri Sp.PD, K-P, dr. Wasis Udaya, Sp.PD, K-Ger, dr. Abdul Rahman Umar, Sp.PD, K-R, dr. Zaenab Djafar, Sp.PD, Sp.JP, Dr. dr. Fardah Akil Sp.PD K-GEH, Dr. dr. AM. Luthfi, Sp.PD, K-GEH, Dr. dr. Idar Mappangara Sp.PD, SpJP, Dr. dr. Sahyuddin, Sp.PD, K-HOM, dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI, Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD, K-PTI, Dr. dr. Femi Syahriani, Sp.PD, K-R, dr. Agus Sudarso, Sp.PD, K-Ger, dr. Melda Tessy, SpPD, K-GH, dr. Suriani Alimuddin, Sp.PD, K-AI, Dr. dr. Rini Bachtiar, Sp.PD, K-GEH, Dr. dr. M Ilyas SpPD, K-P, Dr, dr. Erwin Arief SpPD, K-P, dr. nas Bayu, Sp.PD, dr. Endy Adnan, Sp.PD, K-R, Ph.D, dr. Eliana iis, Sp.PD, K-P, dr. Susanto Hendra Kusuma, Sp.PD, K-GEH, dr.



Amelia Rifai, Sp.PD, K-GEH, dr. St. Rabiul Zatalia, Sp.PD, K-GH, dr. Nasrum Machmud, Sp.PD, K-GH, dr. Akhyar Albaar, Sp.PD, K-GH, dr. M. Tasrif Mansur, Sp.PD, K-KV atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan dalam memberi semangat untuk menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS.

16. dr. Audrey dan dr. Aldian Irma, Ph.D terima kasih telah banyak membantu dalam menyelesaikan penelitian ini.

17. Kepada dr. Taufik Biya, Sp.PD, dr. Ika Hudayani, Sp.PD, dr. Masnah Sarda, Sp.PD, dr. Andi Rahmat Hidayat, Sp.PD yang telah menjadi saudara selama pendidikan sp2, yang senantiasa mendengar keluhan, kegembiraan, kesedihan, dan berbagai serba serbi kehidupan dalam menjalani pendidikan ini, InsyaAllah tali persaudaraan kita tidak akan pernah putus.

18. Teman-teman peserta pendidikan Sp-2 dan telah menjadi konsultan dr. Taha Albar, Sp.PD, K-GH, dr. Arianti Ulfa, Sp.PD, KPTI, dr. Wahyudi Pabbabari, Sp.PD, K-HOM, teman-teman seperjuangan Sp2 yang senantiasa membantu selama pendidikan, terima kasih telah menjadi saudara dan teman seperjuangan dr. Kaharullah, Sp.PD, dr. Khadijah Hasyim, Sp.PD, dr. Nurfitriani Nurdin, Sp.PD, dr. Dedi Kusnadi, Sp.PD, dr. Siti Hajar, Sp.PD, dr. Safitri Ammari, Sp.PD, dr. Ahmad Fikri, Sp.PD, dr. Yonarti, Sp.PD, dr. Mega Sp.PD, dr. warti Rantono, Sp.PD, dr. Cornelia Sp.PD, dr. Eva Yunita, Sp.PD, Dewi Resnawita, Sp.PD, dr. Jayadi, Sp.PD, dr. Laksmita, Sp.PD,



dr. Ida Mujahidah K, Sp.PD, dr. Muh. Nur Ikhsan Liwang, Sp.PD, dr. Sri Rahayu Paputungan, Sp.PD, dr. Resha Dermawansyah Risman, Sp.PD, dr. Eko Irawan Sudarmuji, Sp.PD, dr. Hasliawati Hasan, Sp.PD, dr. Suriana Dwi Sartika, Sp.PD, kalian sudah seperti keluarga bagi saya, terima kasih atas kebersamaannya selama ini.

19. Kepada seluruh teman sejawat para peserta program pendidikan Dokter Spesialis-1 (PPDS-1) Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS, dr. Idham, dr. Hadriani, dr. Rizda, dr. Ismi, dr. Haidir, dr. Khalik Adam atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

20. Terima kasih kepada para paramedis dan pekaya pada masing-masing rumah sakit tempat saya dalam mengemban pendidikan Sp2 ini, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini. Terkhusus rekan-rekan perawat di poliklinik endokrin metabolik, bu Muriayin dan Pak Saleng.

21. Para pegawai Departemen IPD FK UNHAS, Bu Tri, Bu Maya, Pak Udin, Bu Vira, Bu Yuyu, Pak Acha, Bu Asmi serta paramedis dan pekaya pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.

22. Kepada tim Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Unhas, terkhusus kepada pak Syafri. S, terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.



23. Kepada seluruh teman sejawat RS Murni Teguh, RS Mulya dan RS Brawijaya Tangerang. Terima kasih atas segala dukungan dan kerjasamanya selama ini.
24. Para partisipan yang dengan penuh kesadaran dan keikhlasan untuk mengikuti penelitian ini.
25. Kepada saudara-saudara saya, Herlina Basir (Alm), Nunung Sahrani, Anita Basir, Muhammad Ariswan, Ananda Nayla Ramadhani, Natasya Anindita, Nur Faradiba, A-Izubari, Al-Azhari, Maryam, Aruni, Nizam, yang saya cintai beserta seluruh keluarga besar yang selama ini dengan tulus ikhlas selalu memberikan dukungan, doa dan bantuan selama saya mengikuti pendidikan. Kalian yang terbaik.
26. Pada kesempatan yang berbahagia ini, saya juga tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya yang sangat saya cintai, H. M. Basir, Hj. Andi Rosita, yang telah dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan mendoakan saya. Semua pencapaian saya sampai saat ini adalah atas kerja keras, jerih payah dan doa-doa yang dipanjatkan dalam setiap sholat dan sujud mereka untuk menjadikan saya orang yang lebih baik dan bermanfaat bagi semua.

Akhir kata, semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita dan
anya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat, petunjuk dan
layah-Nya kepada kita semua.



Aamin Ya Rabbal Alamin

Makassar, 3 Juni 2024

Herni Basir



Optimized using
trial version
www.balesio.com

Abstrak

Pendahuluan : Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik menahun yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah yang terjadi akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin atau gabungan keduanya. Diperkirakan 50 hingga 60 % pasien mengalami komplikasi retinopati diabetik, sebanyak 2,6 % diantaranya mengalami kebutaan. Pada retinopati diabetik terjadi peningkatan kadar FGF 21 dan penurunan kadar Klotho, dengan kata lain pada retinopati diabetik terjadi peningkatan rasio kadar FGF 21 terhadap kadar Klotho serum.

Tujuan : Untuk mengetahui hubungan antara rasio FGF21 terhadap Klotho dengan kejadian dan derajat retinopati diabetik pada pasien DM tipe 2.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian *observasional cross sectional* yang dilaksanakan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Makassar pada Desember 2023 sampai jumlah sampel terpenuhi. Populasi penelitian adalah pasien DM tipe 2 yang berusia lebih dari 18 tahun. Metode analisis terdiri dari metode analisis deskriptif dan uji statistik dan dianggap signifikan jika nilai p uji $<0,05$.

Hasil: Jumlah sampel pada penelitian ini sebanyak 88 dengan rerata umur $52,41 \pm 11,32$, tanpa retinopati sebanyak 39 subjek (44,3%), retinopati diabetik non proliferasif sebanyak 24 subjek (27,3%) dan retinopati diabetik proliferasif sebanyak 25 subjek (28,4%). Didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara peningkatan kadar FGF 21 serum dengan kejadian dan derajat retinopati diabetik ($p=0,005$), titik potong optimal rasio kadar FGF 21 serum terhadap kadar Klotho serum dengan kejadian dan derajat retinopati diabetik adalah 4,1 ($p=0,009$; OR 3,24, IK95 % 1,3-8,01).

Kesimpulan: Pada penelitian ini didapatkan hubungan antara tingginya rasio kadar FGF 21 serum terhadap kadar Klotho serum dengan kejadian dan derajat retinopati diabetik pada pasien DM tipe 2.

Kata Kunci: DM tipe 2, Retinopati Diabetik, FGF 21, Klotho



Abstract

Background: Diabetes Mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder characterized by increased blood sugar levels due to impaired insulin secretion, insulin action, or a combination of both. Diabetic retinopathy affects 50 to 60% of individuals with DM, leading to blindness in 2.6% of cases. In diabetic retinopathy, FGF21 levels increase while Klotho levels decrease, resulting in a higher ratio of FGF21 levels to serum Klotho levels.

Objective: To determine the correlation between fibroblast growth factor 21 and klotho ratio with the incidence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients.

Methods: This cross-sectional study was conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin University Teaching Hospital in Makassar from December 2023 until Januari 2024. The study included type 2 DM patients aged over 18 years. The analysis using descriptive methods and statistical tests, considering results significant if the p-value was <0.05 .

Results: The study included 88 patients with diabetes with an average age of 52.41 ± 11.32 years old. Of these, 39 subjects (44.3%) had no retinopathy, 24 subjects (27.3%) had non-proliferative diabetic retinopathy, and 25 subjects (28.4%) had proliferative diabetic retinopathy. There was a significant correlation between increased serum FGF21 levels and the incidence and severity of diabetic retinopathy ($p=0.005$). The optimal cut-off point for the ratio of serum FGF21 levels to serum Klotho levels with the incidence and severity of diabetic retinopathy was found to be 4.1 ($p=0.009$; OR 3.24, CI95 % 1.3-8.01).

Conclusions: This study discovered a correlation between a high ratio of serum FGF21 levels to serum Klotho levels and the incidence and severity of diabetic retinopathy in patients with type 2 DM.

Keywords: Type 2 DM, Diabetic Retinopathy, FGF21, Klotho



DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
ABSTRAK.....	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR SINGKATAN	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian.....	5
I.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
II.1 Diabetes Melitus	6
II.2 Retinopati Diabetik	7
II.2.1 Anatomi Retina.....	7
II.2.2 <i>Blood Retinal Barrier (BRB)</i>	8
II.2.3 Retinopati Diabetik.....	9
II.2.3.a Derajat Retinopati Diabetik.....	9
II.2.3.b Patofisiologi Retinopati Diabetik.....	11
II.3. <i>Fibroblast Growth Factor 21</i>	13
3.1 <i>Fibroblast Growth Factor 21</i> pada Retinopati Diabetik	14
1. Klotho.....	16



II.4.1 Kotho pada Retinopati Diabetik.....	17
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS....	18
III.1 Kerangka Teori	18
III.2 Kerangka Konsep.....	19
III.3 Hipotesis Penelitian.....	20
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....	21
IV.1 Desain Penelitian	21
IV.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	21
IV.3 Populasi dan Sampel Penelitian	21
IV.4 Kriteria Sampel Penelitian	21
IV.5 Jumlah Sampel Penelitian	22
IV.6 Metode Pengambilan Sampel.....	22
IV.7 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	22
IV.8 Analisis Data	28
IV.9 Etik Penelitian.....	28
IV.10 Alur Penelitian.....	29
BAB V HASIL PENELITIAN	30
A. Karakteristik Subjek Penelitian	30
B. Karakteristik Variabel Subjek Penelitian dengan Retinopati Diabetik.....	31
C. Hubungan antara Peningkatan Kadar FGF 21 Serum dengan Kejadian dan Derajat Retinopati Diabetik.....	32
D. Titik Potong Optimal Kadar FGF 21 Serum Terhadap	



Kejadian Retinopati Diabetik.....	33
E. Hubungan antara Titik Potong Optimal Kadar FGF 21 Serum dengan Kejadian dan Derajat Retinopati Diabetik	34
F. Hubungan antara Penurunan Kadar Klotho Serum dengan Kejadian dan Derajat Retinopati Diabetik.....	35
G. Hubungan antara Rasio Kadar FGF 21 Serum Terhadap Kadar Klotho Serum dengan Kejadian dan Derajat Retinopati Diabetik.....	36
H. Titik Potong Optimal Rasio Kadar FGF 21 Serum terhadap Kadar Klotho Serum dengan Kejadian dan Derajat Retinopati Diabetik.....	36
I. Hubungan Antara Titik Potong Optimal Rasio Kadar FGF 21 Serum Terhadap Kadar Klotho Serum dengan Kejadian dan Derajat Retinopati Diabetik.....	37
BAB VI. PEMBAHASAN.....	39
A. Karakteristik Subjek Penelitian	40
B. Analisis Karakteristik Subjek Penelitian.....	40
C. Analisis Hubungan Variabel Subjek Penelitian dengan Retinopati Diabetik.....	42
D. Analisis Hubungan antara Peningkatan Kadar FGF 21 Serum dengan Kejadian dan Derajat Retinopati Diabetik	43



E. Analisis Hubungan Antara Titik Potong Optimal Kadar FGF 21 Serum dengan Kejadian Retinopatik Diabetik	44
F. Analisis Hubungan antara Penurunan Kadar Klotho Serum dengan Kejadian dan Derajat Retinopati Diabetik	45
G. Analisis Hubungan Antara Rasio Kadar FGF 21 Serum Terhadap Kadar Klotho Serum dengan Kejadian dan Derajat Retinopati Diabetik	46
BAB VII PENUTUP	48
DAFTAR PUSTAKA	49



DAFTAR SINGKATAN

DM	: Diabetes Melitus
VTDR	: <i>Vision threatening diabetic retinopathy</i>
UACR	: <i>Urine albumin creatinine ratio</i>
AGEs	: <i>Advanced glycation end products</i>
PKC	: <i>Protein kinase C</i>
FGF21	: <i>Fibroblast growth factor 21</i>
β Klotho	: <i>Beta Klotho</i>
sKlotho	: <i>Soluble Klotho</i>
FGFR	: <i>Fibroblast growth factor Receptor</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factors</i>
bFGF	: <i>Basic fibroblast growth factor</i>
IGF-I	: <i>Insulin-like growth factor-I</i>
BRB	: <i>Blood retinal barrier</i>
iBRB	: <i>inner BRB</i>
oBRB	: <i>outer BRB</i>
RPE	: <i>Retinal pigment epithelial</i>
NPDR	: <i>Non-proliferative diabetic retinopathy</i>
PDR	: <i>Proliferative diabetic retinopathy</i>
DME	: <i>Diabetic macular edema</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
HbA1C	: <i>Glycated Hemoglobin</i>
NGSP	: <i>National Glycohemoglobin Standard Program</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
TDS	: Tekanan Darah Sistol
TDD	: Tekanan Darah Diastol
	: Berat Badan



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Retinopati Diabetik	11
Tabel 2. Karakteristik Subjek Penelitian.....	29
Tabel 3. Analisis Karakteristik Variabel Subjek Penelitian dengan Retinopati Diabetik.....	31
Tabel 4. Hubungan antara Peningkatan Kadar FGF 21 Serum dengan Kejadian dan Derajat Retinopati Diabetik	32
Tabel 5. Hubungan antara Titik Potong Optimal Kadar FGF 21 Serum dengan Kejadian dan Derajat Retinopati Diabetik.....	34
Tabel 6. Hubungan antara Penurunan Kadar Klotho Serum dengan Kejadian dan Derajat Retinopati Diabetik	34
Tabel 7. Hubungan antara Rasio Kadar FGF 21 Serum terhadap Kadar Klotho Serum dengan Kejadian dan Derajat Retinopati Diabetik.....	35
Tabel 8. Hubungan antara Titik Potong Optimal Rasio Kadar FGF 21 Serum Terhadap Kadar Klotho Serum dengan Kejadian dan Derajat Retinopati Diabetik.....	37



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi dan Lapisan Retina	8
Gambar 2. Blood Retinal Barrier	9
Gambar 3. Patofisiologi Retinopati Diabetik	12
Gambar 4. Aktivitas Fisiologi FGF 21	14
Gambar 5. B Klotho Sebagai Kofaktor FGF 21.....	17
Gambar 6. Kurva ROC antara Kadar FGF 21 Serum dengan Derajat dan Kejadian Retinopati Diabetik	33
Gambar 7. Kurva ROC Rasio Kadar FGF 21 / Klotho dengan derajat Retinopati Diabetik	36



BAB I

PENDAHULUAN

I. 1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik menahun yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah yang terjadi akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin atau gabungan keduanya. Peningkatan kadar gula darah dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan kerusakan dan gangguan fungsi beberapa organ tertentu seperti mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah.¹

Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM tipe 2 di berbagai penjuru dunia. Pada tahun 2019, jumlah populasi dewasa yang berusia 20 hingga 79 tahun yang menderita DM diperkirakan mencapai 463 juta atau 9,3 % dari total populasi dewasa dunia. Jumlah ini diperkirakan makin meningkat pada tahun 2030 hingga mencapai angka 578 juta atau sekitar 10,2 % total populasi dewasa dunia. Sedangkan di Indonesia, *World Health Organization* (WHO) memprediksi peningkatan jumlah pasien DM tipe 2 dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030.^{2,3}

Komplikasi kronik yang terjadi akibat penyakit DM dapat berupa gangguan pada pembuluh darah baik mikrovaskular maupun makrovaskular serta gangguan pada sistem saraf atau neuropati.

asi makrovaskular umumnya mengenai organ jantung, otak dan



pembuluh darah, sedangkan komplikasi mikrovaskular terjadi pada organ mata dan ginjal.⁴

Retinopati diabetik merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular yang utama dan menjadi salah satu penyebab gangguan penglihatan pada populasi usia kerja diseluruh dunia, diperkirakan 50 hingga 60 % pasien DM tipe 2 mengalami komplikasi retinopati diabetik dan sebanyak 2,6 % diantaranya mengalami kebutaan. Secara klinis retinopati diabetik ditandai dengan adanya neovaskularisasi pada retina, terbentuknya mikroaneurisma serta protein eksudat pada vitreus, keseluruhan hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya gangguan penglihatan.^{4,5}

Gangguan penglihatan akibat retinopati diabetik dapat mempengaruhi kualitas hidup dan produktivitas yang berdampak pada kondisi ekonomi individu yang menderita serta lingkungan sekitarnya. Masalah utama dalam penanganan retinopati diabetik adalah keterlambatan diagnosis karena sebagian besar penderita pada tahap awal tidak memiliki keluhan gangguan penglihatan. Tingginya angka prevalensi retinopati diabetik dan *vision threatening diabetic retinopathy* (VTDR) yang tidak terdiagnosis, mengindikasikan perlunya evaluasi sejauh mana pelayanan kesehatan mata terhadap penderita DM terutama dengan melakukan skrining. ^{4,5}

Selain biomarker tradisional seperti HbA1c, mikroalbuminuria dan *bumin creatinine ratio* (UACR), terdapat juga berbagai macam saan biomarker molekuler yang baru dalam memprediksi dan



menilai kejadian retinopati diabetik, biomarker tersebut berkaitan dengan mekanisme yang melibatkan kejadian retinopati diabetik seperti hipoksia, stres oksidatif, inflamasi, disfungsi endotel dan angiogenesis.⁶

Pada hiperglikemia kronik terjadi akumulasi *advanced glycation end products* (AGEs), aktivasi *protein kinase C* (PKC), gangguan regulasi *polyol pathways*, serta aktivasi *hexosamine*, seluruh hal tersebut memicu terbentuknya stres oksidatif yang menyebabkan penebalan membrana basalis, iskemik retina, peningkatan VEGF, dan neovaskularisasi yang menyebabkan terjadinya retinopati diabetik non proliferaatif dan proliferaatif, sedangkan pada jalur lainnya terjadi kerusakan perisit, disfungsi endotel, kerusakan *blood retinal barrier* (BRB), peningkatan permeabilitas vaskular yang menyebabkan terjadinya edema makula.⁷

Fibroblast growth factor (FGF) pada manusia terdiri dari 22 kelompok yang secara umum dibagi menjadi tiga *subfamily* yaitu *paracrine subfamily*, *endocrine subfamily* dan *non signal FGF subfamily*. *Fibroblast growth factor* 21 (FGF 21) merupakan kelompok *endocrine subfamily* yang diproduksi di hati dan merupakan polipeptida dengan 210 asam amino yang berperan penting dalam proses aterosklerosis, pengaturan gula darah dan metabolisme lipid.^{6,8}

Berbagai penelitian melaporkan bahwa peningkatan FGF21 berkorelasi dengan beratnya derajat retinopati diabetik seperti dilaporkan

Jin dkk,⁹ Yuan Lin,¹⁰ Yun-Sheng Wang.¹¹

lotho terutama diproduksi di ginjal dan sebagian kecil di pleksus



koroid otak, kelenjar paratiroid dan pada lapisan retina. Terdapat tiga jenis Klotho yaitu α , β , dan γ , efek fisiologis dari FGF21 terjadi apabila hormon ini terikat dengan β Klotho sebagai *co-reseptor*. Dengan menurunnya fungsi ginjal yang diartikan sebagai penurunan massa ginjal maka produksi Klotho menurun. Penurunan kadar Klotho juga dipengaruhi oleh stress oksidatif dan inflamasi. Subfamili endokrin FGF dan Klotho berperan dalam mengatur metabolisme fosfat, glukosa, asam lemak, keseimbangan energi, aktifitas simpatik dan irama sirkadian.^{12,13}

Berbagai penelitian melaporkan bahwa penurunan Klotho berhubungan dengan kejadian dan beratnya derajat retinopati diabetik pada pasien DM tipe 2, seperti yang dilaporkan oleh Baolan Ji dkk,¹⁴ Corcillo dkk.¹⁵ Pada retina, Klotho berperan sebagai anti inflamasi, mencegah pembentukan stres oksidatif, menghambat neovaskularisasi, dan disfungsi endotel.¹³

Berdasarkan hal tersebut diatas diketahui bahwa pada retinopati diabetik terjadi peningkatan kadar FGF 21 dan penurunan kadar Klotho, dengan kata lain pada retinopati diabetik terjadi peningkatan rasio kadar FGF 21 terhadap kadar Klotho serum, maka dilakukanlah penelitian yang bertujuan untuk melihat hubungan antara rasio FGF21 terhadap Klotho dengan kejadian dan derajat retinopati diabetik pada pasien DM tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah



Bagaimana hubungan antara rasio FGF21 terhadap Klotho dengan derajat retinopati diabetik pada pasien DM tipe 2.

I.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui hubungan antara kadar FGF21 dengan kejadian dan derajat retinopati diabetik pada pasien DM tipe 2 dan menambah pengetahuan tentang biomarker pada retinopati diabetik.
2. Mengetahui hubungan antara kadar Klotho dengan kejadian dan derajat retinopati diabetik pada pasien DM tipe 2 dan menambah pengetahuan tentang biomarker pada retinopati diabetik.
3. Mengetahui hubungan antara rasio FGF21 / Klotho dengan kejadian dan derajat retinopati diabetik pada pasien DM tipe 2 dan menambah pengetahuan tentang biomarker pada retinopati diabetik.
4. Menganalisis pengaruh usia, indeks massa tubuh (IMT), hipertensi, dan dislipidemia terhadap hubungan antara kadar FGF21 dan Klotho dengan kejadian dan derajat retinopati diabetik.

I.4. Manfaat Penelitian

Dengan mengetahui hubungan antara rasio kadar FGF 21 serum terhadap kadar Klotho serum dengan kejadian dan derajat retinopati diabetik, dapat memperkuat teori tentang peran penting FGF 21 dan Klotho serta rasio keduanya dengan kejadian dan derajat retinopati diabetik.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II. 1. Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit gangguan metabolik menahun yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah yang terjadi akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin atau gabungan keduanya. Berdasarkan penyebabnya, DM diklasifikasikan menjadi 4 kelompok yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional dan DM tipe lain. ¹ Lebih dari 90 % kasus DM adalah DM tipe 2 yang ditandai dengan defisiensi sekresi insulin oleh sel β pankreas, resistensi insulin, dan respon terhadap kompensasi sekresi insulin yang tidak adekuat.^{16,17}

Hiperglikemia yang merupakan manifestasi klinis DM mengakibatkan terjadinya kerusakan struktur dan fungsi berbagai jaringan didalam tubuh, khususnya sistem vaskular. Komplikasi kronik akibat penyakit DM dapat berupa gangguan pada pembuluh darah baik mikrovaskular maupun makrovaskular, serta gangguan pada sistem saraf atau neuropati. Hiperglikemia yang berlangsung lama dan tidak diterapi akan mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskular, kerusakan struktur *glycocalyx*, retensi cairan dan protein, yang mengakibatkan terjadinya edema. Salah satu komplikasi kronik mikrovaskular akibat hiperglikemia yaitu komplikasi pada retina atau retinopati diabetik. ¹⁸

Faktor risiko terjadinya DM tipe 2 sangat kompleks, yaitu meliputi genetik, metabolik dan lingkungan. Meskipun faktor predisposisi DM tipe 2 sangat dipengaruhi oleh faktor risiko yang tidak dapat



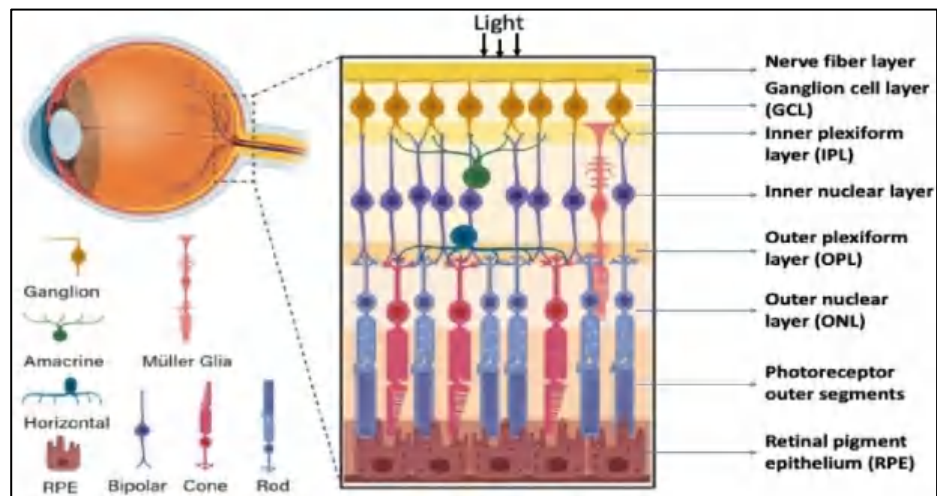
dimodifikasi yaitu : etnis, riwayat keluarga, dan genetik, namun berdasarkan studi epidemiologi menunjukkan bahwa terdapat banyak kasus DM tipe 2 yang dapat dicegah dengan memperbaiki faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti : obesitas, aktifitas fisik yang kurang, serta diet yang tidak sehat.

II. 2. Retinopati Diabetik

II. 2. 1. Anatomi Retina

Retina merupakan membran yang sangat tipis dan transparan, pertama kali diperkenalkan oleh *Herophilus of Chalcedon* (300 tahun SM) dan nama retina diberikan oleh *Rufos of Ephesus* (110 M), dinamakan demikian karena bentuknya yang menyerupai jala yang menangkap vitreus. Retina merupakan jaringan fotoreseptor primer pada mata. Pada potongan melintang retina terdiri dari sepuluh lapisan, dan pembuluh darah memberikan suplai nutrisi serta oksigen melalui lapisan-lapisan tersebut. Sama halnya pembuluh darah diseluruh tubuh jika terjadi kondisi hipoksia pada pembuluh darah retina, maka endotel dari pembuluh darah retina akan melepaskan faktor-faktor angiogenesis seperti *vascular endothelial growth factors (VEGF)*, *basic fibroblast growth factor (bFGF)*, *insulin-like growth factor-I (IGF-I)* dan berbagai nukleosida seperti adenosin.^{19,20}





Gambar 1. Anatomi dan Lapisan Retina ²¹

II .2. 2. **Blood Retinal Barrier (BRB)**

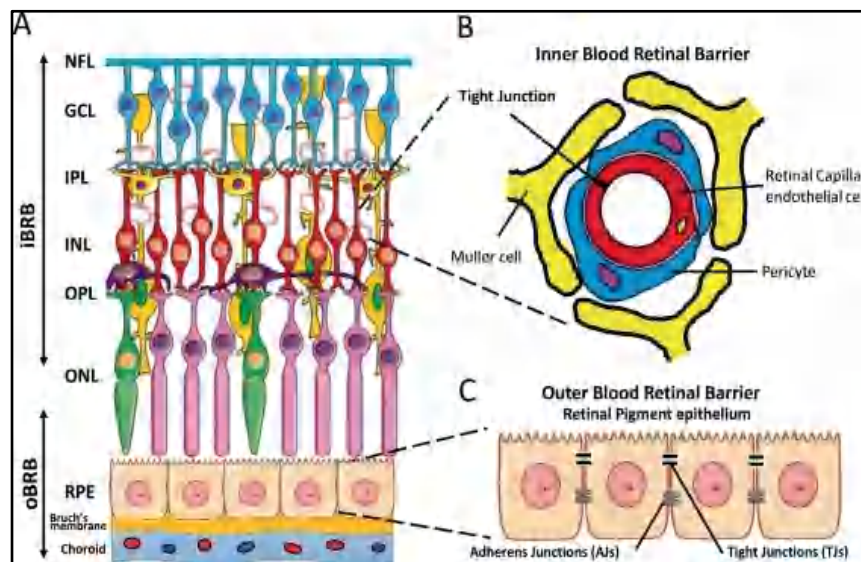
Retina merupakan bagian dari sistem saraf pusat yang memiliki suatu barier fungsional yang disebut *blood retinal barrier* (BRB). *Blood retinal barrier* (BRB) menyerupai karakter *blood brain barrier* (BBB) yang menerima suplai darah dari pembuluh darah retina dan pembuluh darah koroid. Selain itu BRB juga berfungsi sebagai pemisah selektif antara struktur retina dengan sirkulasi darah, dan juga untuk mempertahankan kondisi lingkungan yang khusus bagi *neural tight junction*. ¹⁹

Blood retinal barrier (BRB) terdiri dari *inner BRB* (iBRB) dan *outer BRB* (oBRB). Struktur utama iBRB adalah jaringan mikrovaskular yang melindungi lapisan retina bagian dalam, sedangkan oBRB terletak di antara koriokapiler dan neurosensori retina dan dipertahankan oleh *tight junction* di antara sel-sel *retinal pigment epithelial* (RPE). Hiperglikemia

akibatkan terjadinya retinopati diabetik melalui kerusakan BRB, perisit *othelial junctions*. Perisit merupakan komponen sel yang penting



dalam regulasi perfusi kapiler retina, kerusakan perisit menyebabkan perubahan pada hemodinamik retina termasuk sistem autoregulasi dan aliran darah ke retina.^{19,22}



Gambar 2. Blood Retinal Barrier ²³

II. 2. 3. Retinopati Diabetik

II. 2. 3. a. Derajat Retinopati Diabetik

Retinopati diabetik merupakan salah satu komplikasi mikrovaskular yang utama dan menjadi salah satu penyebab gangguan penglihatan pada populasi usia kerja diseluruh dunia, diperkirakan 50 hingga 60 % pasien DM tipe 2 mengalami komplikasi retinopati diabetik dan sebanyak 2,6 % diantaranya mengalami kebutaan. Secara klinis retinopati diabetik ditandai dengan adanya neovaskularisasi pada retina, terbentuknya mikroaneurisma serta protein eksudat pada vitreus, dimana keseluruhan hal

dapat menyebabkan terjadinya gangguan penglihatan.^{4,5}



Diagnosis retinopati diabetik berdasarkan manifestasi klinis akibat abnormalitas pembuluh darah di retina. Secara klinis dibagi menjadi dua tahapan yaitu : *non-proliferative diabetic retinopathy* (NPDR) dan *proliferative diabetic retinopathy* (PDR). *Non-proliferative diabetic retinopathy* (NPDR) terbagi tiga kategori ringan, sedang dan berat. *Non-proliferative diabetic retinopathy* (NPDR) merupakan tahap awal dari retinopati diabetik yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas vaskular dan oklusi kapiler pada pembuluh darah retina. Pada tahap ini meskipun masih bersifat asimtomatik namun telah terjadi kerusakan pada retina berupa mikroaneurisma, perdarahan dan *hard exudates* yang dapat terdeteksi dengan pemeriksaan foto fundus. *Proliferative diabetic retinopathy* (PDR) merupakan tahap lanjut dari retinopati diabetik yang ditandai dengan adanya neovaskularisasi. Pada tahap ini pasien mengalami gangguan penglihatan yang berat akibat pecahnya pembuluh darah baru ke dalam vitreus atau akibat ablasi retina. Penyebab terbanyak kebutaan pada retinopati diabetik adalah *diabetic macular edema* (DME). *Diabetic macular edema* (DME) ditandai dengan penebalan makula akibat akumulasi cairan pada sub dan intra retina yang dipicu oleh kerusakan BRB. *Diabetic macular edema* (DME) dapat terjadi pada semua tahap retinopati diabetik, sehingga klasifikasi DME dipisahkan dari pembagian derajat retinopati diabetik.^{24,5}



klasifikasi retinopati diabetik berdasarkan *American y of Ophthalmology* dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi Retinopati Diabetik ²⁵

Disease	Findings Observable on Dilated Ophthalmoscopy*
Diabetic retinopathy	
No apparent DR	No abnormalities
Mild nonproliferative DR	Microaneurysms only
Moderate nonproliferative DR	Microaneurysms and other signs (e.g., dot and blot hemorrhages, hard exudates, cotton wool spots), but less than severe nonproliferative DR
Severe nonproliferative DR	Moderate nonproliferative DR with any of the following: intraretinal hemorrhages (≥ 20 in each quadrant); definite venous beading (in 2 quadrants); intraretinal microvascular abnormalities (in 1 quadrant); and no signs of proliferative retinopathy
Proliferative DR	Severe nonproliferative DR and 1 or more of the following: neovascularization, vitreous/preretinal hemorrhage
Diabetic macular edema	
No DME	No retinal thickening or hard exudates [†] in the macula
Non-center-involving DME	Retinal thickening in the macula that does not involve the central subfield zone that is 1 mm in diameter
Center-involving DME	Retinal thickening in the macula that does involve the central subfield zone that is 1 mm in diameter

DME = diabetic macular edema; DR = diabetic retinopathy.

*Clinical findings as reported and observed from dilated ophthalmoscopy performed for DR and dilated binocular, stereoscopic ophthalmoscopy for DME.⁷⁵

[†]Hard exudates are a sign of current or previous macular edema. Diabetic macular edema is defined as retinal thickening, and this requires a 3-dimensional assessment that is best performed by a dilated examination using slit-lamp biomicroscopy, stereo fundus photography, or both.

II. 2. 3. b. Patofisiologi Retinopati Diabetik

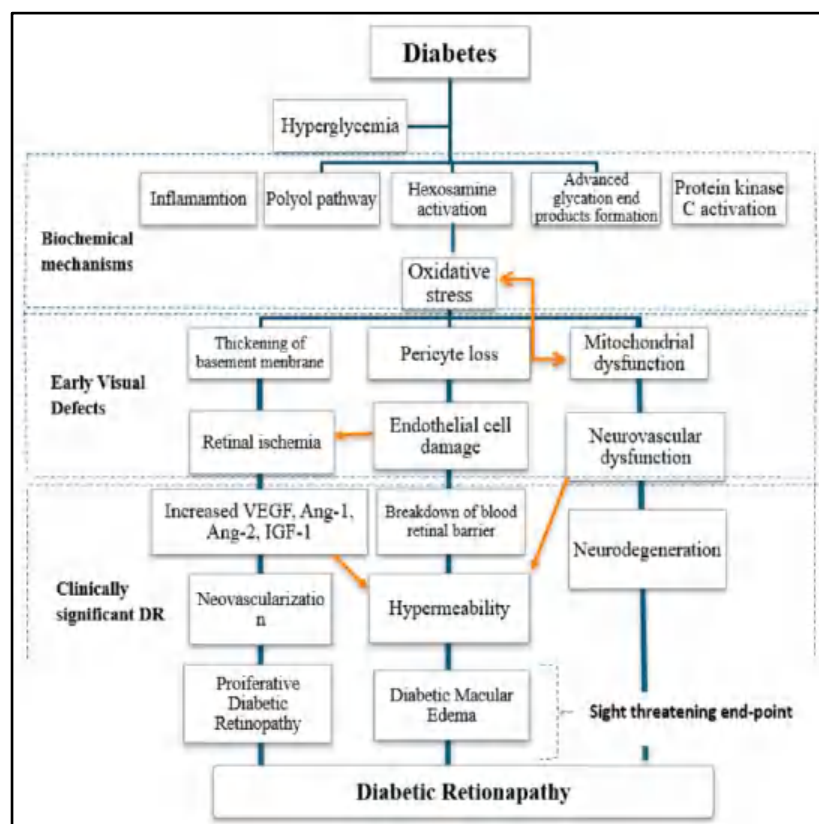
Retina merupakan jaringan di dalam tubuh yang paling aktif secara metabolik sehingga sangat rentan terhadap stres oksidatif. Mekanisme hiperglikemia menyebabkan terjadinya retinopati diabetik meliputi akumulasi pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), aktivasi *hexosamine*, *protein kinase C*, dan inflamasi. Pada kondisi hiperglikemia terjadi glikosilasi non enzimatis yang meningkatkan pembentukan AGEs. Pembentukan AGEs akan meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS) yang memicu terjadinya stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan pada sel retina. Selain itu pembentukan AGEs juga akan memicu terjadinya



i dan kerusakan sel-sel endotel mikrovaskular retina. Selain itu juga peningkatan produksi sorbitol melalui *polyol pathway*. Sorbitol

memicu kerusakan sel retina melalui gangguan keseimbangan osmotik sel.^{4,5,26}

Peningkatan stres oksidatif yang merupakan tanda awal dari retinopati diabetik menyebabkan terjadinya penebalan membrana basalis, apoptosis perisit dan disfungsi mitokondria, yang mana keseluruhan hal tersebut menyebabkan kerusakan BRB. Selain itu juga terjadi pelepasan berbagai sitokin pro inflamasi, kemokin dan *growth factor*. Kerusakan BRB akan menyebabkan penebalan retina dan memicu perlengketan leukosit pada sel endotel vaskular yang menyebabkan sumbatan pada kapiler dan kebocoran vaskular. Secara ringkas patofisiologi retinopati diabetik terdapat pada gambar 3.^{5,27}



Gambar 3. Patofisiologi Retinopati Diabetik.⁵



II. 3. *Fibroblast Growth Factor 21*

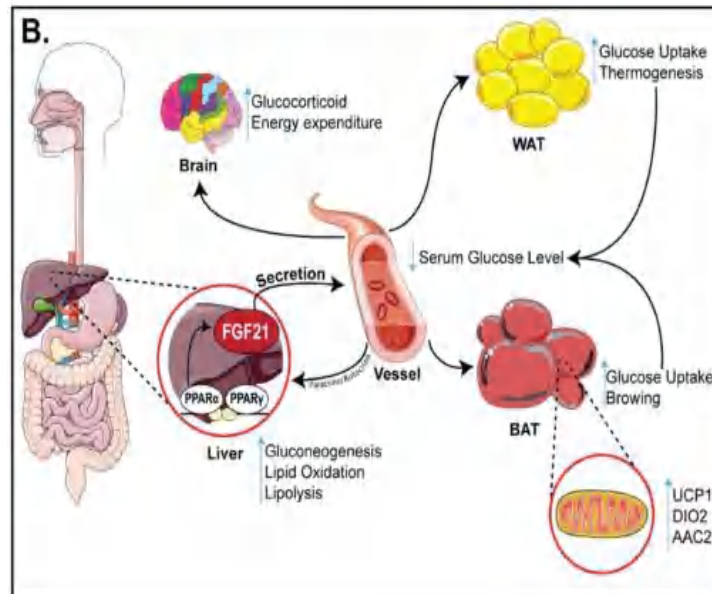
Fibroblast growth factor (FGF) pertama kali diidentifikasi dari hipofisis sapi pada tahun 1973. Terdapat 23 famili FGF namun hanya 22 yang dikenal pada manusia, hal ini karena pada manusia tidak ditemukan adanya FGF 15. Famili FGF dibagi menjadi beberapa subfamili, yang termasuk ke dalam subfamili endokrin yaitu FGF 19 yang terdiri dari FGF 19, FGF 21 dan FGF 23. *Fibroblast growth factor 21* (FGF 21) merupakan suatu polipeptida dengan 181 rantai asam amino, diproduksi terutama di hati, jaringan lemak, otot skelet serta pankreas, dan masuk ke sirkulasi berikatan dengan reseptor FGF dengan β Klotho sebagai *co-receptor*. *Fibroblast growth factor* (FGF 21) merupakan hormon metabolik yang berperan dalam metabolisme glukosa, lemak, resistensi insulin dan obesitas, selain itu FGF 21 juga berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan sel, angiogenesis dan prosese penyembuhan luka. Kondisi yang berkaitan dengan peningkatan stres oksidatif yang memicu terjadinya disfungsi mitokondria seperti hiperglikemia akan menyebabkan peningkatan kadar FGF 21.^{8,28,29}

Fibroblast growth factor (FGF) 21 diproduksi terutama di hati dan bekerja pada otak, *white adipose tissues* (WAT), *brown adipose tissues* (BAT) untuk mengatur ambilan glukosa. Selain itu FGF 21 juga berperan dalam proses glukoneogenesis dan oksidasi lipid. Sekresi FGF 21 dikontrol

peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) dan *peroxisome proliferator-activated receptor α* (PPAR α), keduanya merupakan regulator



gen utama yang berperan dalam mengatur metabolisme lemak, glukosa, proliferasi dan diferensiasi sel, serta respon imun.^{30,31}



Gambar 4. Aktivitas Fisiologi FGF 21³⁰

Aktivitas FGF 21 tergantung pada ikatannya dengan reseptor FGF (FGFR) dan kofaktor yang dikenal dengan nama β -Klotho. Reseptor FGF adalah suatu reseptor permukaan sel dan termasuk reseptor tirosin kinase sedangkan β -Klotho adalah protein transmembrane tunggal. *Fibroblast growth factor 21* (FGF 21) memiliki kecenderungan untuk berikatan dengan kompleks FGFR 1c/ β -Klotho dibanding reseptor FGF tipe lain.³²

II. 3. 1. *Fibroblast Growth Factor 21* pada Retinopati Diabetik

Kondisi iskemik pada retina akibat hiperglikemia akan melepaskan berbagai macam *growth factor* (GF) yang memicu terjadinya ularisasi. *Growth factor* (GF) yang berperan dalam kejadian ti diabetik seperti FGF, *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), *platelet-*



derived growth factor (PDGF), transforming growth factor beta (TGF beta) dan *vascular endothelial cell growth factor (VEGF)*.

Berbagai penelitian melaporkan bahwa peningkatan FGF21 berkorelasi dengan beratnya derajat retinopati diabetik seperti dilaporkan oleh Shi Jin dkk,⁹ Yuan Lin,¹⁰ Yun-Sheng Wang.¹¹

Penelitian oleh Shi Jin dkk,⁹ melihat hubungan antara derajat retinopati diabetik dan FGF 21, penelitian tersebut membagi subjek menjadi empat grup yaitu Q1-Q4, kuartil 1 (Q1, FGF21 <388), kuartil 2 (Q2, $388 \leq \text{FGF21} < 455$), kuartil 3 (Q3, $455 \leq \text{FGF21} < 579$) dan kuartil 4 (Q4, FGF21 ≥ 580). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar FGF 21 serum secara signifikan berhubungan dengan beratnya derajat retinopati diabetik dan kadar FGF 21 > 554,69 pg/ml mempunyai risiko delapan kali lebih besar mengalami *sight-threatening diabetic retinopathy (STDR)*.

Penelitian oleh Yuan Lin dkk,¹⁰ membandingkan kadar FGF 21 pada 68 subjek sehat dengan 117 pasien diabetes. Kadar FGF 21 pada pasien diabetes secara signifikan lebih tinggi dibanding kontrol, begitu pula dengan kadar FGF 21 pada pasien NPDR dan PDR secara signifikan lebih tinggi dibanding pasien tanpa retinopati diabetik. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa peningkatan kadar FGF 21 berhubungan dengan beratnya derajat retinopati diabetik, dan FGF 21 berperan penting dalam patogenesis dan derajat retinopati diabetik.

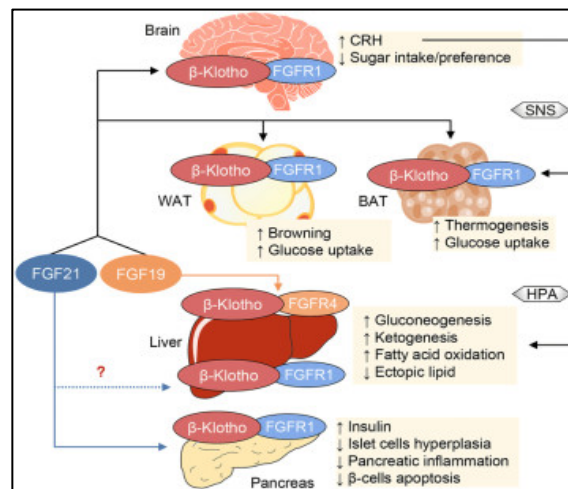


tho

Klotho pertama kali diperkenalkan oleh Kuro dkk pada tahun 1997 sebagai gen *anti aging*. Mereka melaporkan model hewan coba yang mengalami defisiensi Klotho, dimana pada hewan coba tersebut memperlihatkan fenotip yang sama dengan proses penuaan pada manusia, seperti berkurangnya usia hidup, kalsifikasi vaskular, osteoporosis, dan atrofi kulit. Klotho terdiri dari 1044 asam amino dengan berat molekul 140 kDa dan mempunyai kemiripan dengan enzim β -glucosidase. Klotho terdiri dari 3 jenis yaitu α , β dan γ , merupakan komponen yang penting untuk FGF subfamili endokrin (FGF 19, FGF 21 dan FGF 23) karena merupakan kofaktor yang diperlukan untuk berikatan dengan reseptor FGF.^{13,33,34,35}

β -Klotho merupakan kofaktor FGF 21, terutama diproduksi di hati dan ditemukan juga pada ginjal, usus, dan retina. Klotho ditemukan pada setiap lapisan retina dan berperan penting terhadap fungsi retina, sebagai contoh pada hewan coba tikus yang mempunyai kadar Klotho yang rendah akan mengalami gangguan fungsi sinyal dan sinaps retina. Klotho dapat dalam dua bentuk yaitu *membranous* Klotho (mKlotho) yang terdapat pada membran sel tubulus ginjal yang berperan pada homeostatis fosfat dan *soluble* Klotho (sKlotho) yang beredar dalam sirkulasi yang berperan sebagai sitoprotektor, anti fibrosis, anti inflamasi, dan angiogenesis. Berikut adalah mekanisme kerja FGF 21 dengan β Klotho sebagai koreseptor.³¹





Gambar 5. β Klotho Sebagai Kofaktor FGF 21 ³³

II. 4. 1. Klotho pada Retinopati Diabetik

Beberapa penelitian menemukan korelasi linier positif antara kadar Klotho dengan retinopati diabetik dimana semakin berat derajat retinopati diabetik semakin rendah kadar Klotho.

Baolan dkk¹⁴ meneliti kadar Klotho pada subjek sehat dan DM tipe 2, penelitian tersebut didapatkan Klotho pada subjek DM tipe 2 lebih rendah dibanding subjek sehat ($p = 0,007$) dan secara bertahap menurun pada subkelompok tanpa retinopati diabetik, retinopati diabetik non proliferatif, retinopati diabetik proliferatif ($p = 0,045$). Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Antonella Corcillo dkk¹⁵ yang melaporkan bahwa kadar Klotho yang rendah berkaitan dengan meningkatnya risiko progresivitas retinopati diabetik.

