

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA RASIO FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 TERHADAP KADAR KLOTHO DENGAN
KADAR FOSFAT PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK**

*CORRELATION BETWEEN RATIO OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 TO KLOTHO LEVEL AND
PHOSPHATE LEVEL IN CHRONIC KIDNEY DISEASE*

Disusun dan diajukan oleh

IRHAM KHAIRI

C015191012



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2023

**HUBUNGAN ANTARA RASIO FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 TERHADAP KADAR KLOTHO DENGAN
KADAR FOSFAT PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK**

*CORRELATION BETWEEN RATIO OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 TO KLOTHO LEVEL AND
PHOSPHATE LEVEL IN CHRONIC KIDNEY DISEASE*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

IRHAM KHAIRI

C015191012

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN ANTARA RASIO FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 TERHADAP KADAR KLOTHO DENGAN KADAR FOSFAT PADA PENYAKIT GINJAL KRONIS

CORRELATION BETWEEN RATIO OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 TO KLOTHO LEVEL AND PHOSPHATE LEVEL IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Disusun dan diajukan oleh :

IRHAM KHAIRI

Nomor Pokok : C015191012

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 28 November 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr.dr.Hasyim Kasim,Sp.PD,K-GH

NIP.195910241987011001

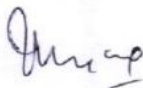
Pembimbing Pendamping



Prof.Dr.dr.Syakib Bakri,Sp.PD,K-GH

NIP. 195103181978031001

Ketua Program Studi Spesialis  Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Dr.dr.M.Harun Iskandar,Sp.P(K),Sp.PD,KP

NIP.197506132008121001



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

NIP.196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : dr. Irham Khairi
NIM : C015191012
Program studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: "Hubungan antara Rasio Fibroblast Growth Factor-23 terhadap Kadar Klotho dengan Kadar Fosfat pada Penyakit Ginjal Kronik" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, November 2023

Yang menyatakan,



dr. Irham Khairi

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. A.M Takdir Musba, Sp.An, KMN-FIPM** Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat- nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua untuk saya selama ini.

5. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2009-2017 dan pembimbing tesis saya, yang selalu membimbing, mengarahkan saya. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.
6. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH** selaku pembimbing tesis saya, yang selalu membimbing dan mengarahkan saya. Terima kasih karena telah senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.
7. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku Ketua Program Studi Sp-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
8. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM**, selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
9. **Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
10. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
11. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.

12. Para penguji: **Dr. dr. A.Muh. Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH; dan Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD;**
13. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima terima kasih bantuannya selama ini.
15. Kepada teman-teman angkatan saya, **JuliD 2019**. Terima kasih karena telah menjadi saudara dan keluarga yang selalu mendukung saya. ***Kalian luar biasa!***
16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
17. Kepada tim penelitian bersama **dr. Akiko. S. Tahir, Sp.PD, dr. Ayu Fitriani, Sp.PD, dr. Abdul Mubdi Sp.PD, dr. A. Purnamasari, Sp.PD, dr. Adeh Mahardika, Sp.PD, dr. Endang Murtini, dan dr. Wahyudi Pratama, dan dr. A. Puspa Ratu** terima kasih atas kerjasamanya sehingga penelitian ini bisa berjalan dengan lancar.
18. Kepada **dr. Rezky Juni dan dr. Aldian Irma Amaruddin, Ph.D** atas bantuan dan konsultasi statistik penelitian ini.
19. Kepada sahabat-sahabat *Bertahan Terluka* **dr. Uditia Alham, dr. Okto Sofyan, dr. Zhafran Darwis, dan dr. Jonathan Ham**. Terimakasih untuk motivasi dan dukungan kalian.
20. Kepada psikiater saya. Terimakasih atas psikoterapi dan farmakoterapinya sehingga saya bisa melewati hari-hari dengan baik dan sukses menjalani pendidikan.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan kepada orang tua yang sangat saya sayangi untuk semua cinta, kasih sayang, doa dan pengorbanan hingga saat ini, dan juga kepada saudara-saudara saya, **Ishmah Khairina, Inayah Afifah, dan Izza Karimah**, serta keluarga besar atas dukungan moril serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, November 2023

Irham Khairi

DAFTAR ISI

JUDUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
A. Penyakit Ginjal Kronik	4
B. Homeostasis Fosfat pada PGK.....	6
C. <i>Fibroblast Growth Factor 23</i>	8
C.1 <i>Fibroblast Growth Factor 23</i> pada PGK.....	9
D. Klotho	11
D.1 Klotho pada PGK	12
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS	15
A. Kerangka Teori	15
B. Kerangka Konsep	16
C. Hipotesis	16

BAB IV	METODOLOGI PENELITIAN.....	17
A.	Desain Penelitian	17
B.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	17
C.	Populasi Penelitian	17
D.	Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	17
E.	Jumlah Sampel Penelitian.....	18
F.	Metode Pengambilan Sampel	18
G.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	18
H.	Analisis Data	21
I.	Alur Penelitian	22
BAB V	HASIL PENELITIAN.....	23
A.	Karakteristik Subjek Penelitian	23
B.	Analisis Karakteristik Subjek Penelitian.....	24
C.	Stratifikasi Stadium PGK dengan Variabel Penelitian.....	24
D.	Hubungan Rasio FGF23-Klotho terhadap Fosfat.....	25
E.	Korelasi Rasio FGF23-Klotho terhadap Fosfat.....	26
F.	Hubungan Variabel Perancu dengan Kadar Fosfat.....	28
BAB VI	PEMBAHASAN	30
A.	Karakteristik Subjek Penelitian	30
B.	Analisis Karakteristik Subjek Penelitian.....	31
C.	Stratifikasi Stadium PGK dengan Variabel Penelitian.....	31
D.	Hubungan Rasio FGF23-Klotho terhadap Fosfat.....	33
E.	Korelasi Rasio FGF23-Klotho terhadap Fosfat.....	34
F.	Hubungan Variabel Perancu dengan Kadar Fosfat.....	37
BAB VII	PENUTUP	39
A.	Ringkasan	39
B.	Kesimpulan	39
C.	Saran	39
DAFTAR PUSTAKA		40

DAFTAR SINGKATAN

K/DOQI	: <i>Kidney Disease Quality Outcome Initiative</i>
PGK	: Penyakit ginjal kronik
LFGe	: Laju filtrasi glomerulus Estimasi
HPT	: Hormon Paratiroid
FGF23	: <i>Fibroblast growth factor 23</i>
mKlotho	: <i>membranous</i> Klotho
sKlotho	: <i>soluble</i> Klotho
PTH	: <i>Parathyroid hormone</i>
CKD-MBD	: <i>Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder</i>
DM	: Diabetes mellitus
IMT	: Indeks massa tubuh
NKF-KDIGO	: <i>The National Kidney Foundation Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
CaSR	: <i>Calcium Sensing Receptor</i>
CKD-EPI	: <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
TDS	: Tekanan darah sistol
TDD	: Tekanan darah diastol
BB	: Berat Badan

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Stadium Laju Filtrasi Glomerulus pada PGK	12
Tabel 2. Kategori Laju Filtrasi Glomerulus pada PGK	26
Tabel 3. Karakteristik Subjek Penelitian	30
Tabel 4. Analisis Karakteristik Subjek	31
Tabel 5. Stratifikasi Stadium PGK dengan Variabel Penelitian.....	32
Tabel 6. Hubungan Rasio FGF23-Klotho terhadap Fosfat	32
Tabel 7. Sebaran Kadar Fosfat menurut Umur, Jenis Kelamin, IMT	35

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Distribusi Fosfat.....	13
Gambar 2. Respon Homeostatis Normal Terhadap Hiperfosfatemia	14
Gambar 3. Pengaturan Keseimbangan Fosfat pada PGK.....	17
Gambar 4. Kerangka Teori	22
Gambar 5. Kerangka Konsep.....	23
Gambar 6. Alur Penelitian	29
Gambar 7. Kurva Korelasi Rasio FGF23-Klotho terhadap Kadar Fosfat.....	33

ABSTRAK

Irham: **Hubungan antara Rasio Fibroblast Growth Factor-23 terhadap Kadar Klotho dengan Kadar Fosfat pada Penyakit Ginjal Kronik** (Dibimbing oleh Hasyim Kasim dan Syakib Bakri)

Latar belakang: Penyakit Ginjal Kronik merupakan kondisi dimana terjadi kerusakan structural dan fungsional ginjal yang berlangsung lebih dari 3 bulan dan pada saat terjadi penurunan LFG maka akan terjadi gangguan homeostasis fosfat. FGF-23 yang utamanya disintesis oleh tulang berperan sebagai hormone fosfaturik yang meningkatkan ekskresi fosfat bila terjadi peningkatan fosfat. Efek fisiologi FGF23 dapat terjadi bila berikatan dengan Klotho sebagai ko-reseptornya dimana klotho utamanya diproduksi di ginjal. Menurunnya fungsi ginjal akan memicu penurunan massa ginjal sehingga produksi Klotho akan menurun. Studi ini bertujuan untuk mengetahui hubungan rasio FGF23 terhadap Klotho dengan kadar fosfat pada pasien PGK.

Metode: Sebuah studi observasional melibatkan 60 subyek dengan PGK stadium 3, 4, dan 5 non dialysis. Serum diukur dengan metode ELISA. Analisis statistic menggunakan Mann-Whitney, Chi-Square, dan Uji Korelasi Spearman. Hasil uji statistic signifikan jika nilai $p < 0.05$.

Hasil: Nilai mean dari rasio FGF23-Klotho 0.62. Pada kelompok diatas mean (>0.62) didapatkan rerata fosfat 7.39 mg/dl, 3 subyek normofosfatemia, dan 11 subyek hiperfosfatemia. Pada kelompok dibawah mean (≤ 0.62) didapatkan rerata fosfat 4.15 mg/dl, 35 subyek normofosfatemia, dan 11 subyek hiperfosfatemia. Hasil ini bermakna secara statistik (P masing-masing < 0.001 dan < 0.001). Didapatkan korelasi signifikan antara rasio FGF23-Klotho dengan kadar fosfat ($p < 0.001$, $R: 0.581$). Didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis kelamin perempuan dengan kejadian hiperfosfatemia ($p = 0.0038$).

Kesimpulan: Semakin tinggi rasio FGF23-Klotho maka semakin tinggi kadar fosfat pada pasien PGK. Peningkatan rasio FGF23-Klotho dapat menjadi faktor resiko, faktor proteksi, dan untuk keperluan diagnostik, terapi maupun prognostik dalam menilai kadar fosfat maupun kondisi hiperfosfatemia pada pasien PGK.

Kata Kunci: FGF23, Klotho, peningkatan rasio FGF23-Klotho, fosfat, penyakit ginjal kronik

ABSTRACT

Irham: Correlation Between Ratio of Fibroblast Growth Factor-23 to Klotho Level and Phosphate Level in Chronic Kidney Disease (Supervised by Hasyim Kasim and Syakib Bakri)

Background: Chronic Kidney Disease is a condition where there is structural and functional damage to the kidneys that lasts more than 3 months and when there is a decrease in GFR there will be disruption of phosphate homeostasis. FGF-23, which is mainly synthesized by bones, acts as a phosphaturic hormone which increases phosphate excretion when there is an increase in phosphate serum. The physiological effects of FGF-23 can occur when it binds to Klotho as a co-receptor where klotho is mainly produced in the kidneys. Decreased kidney function will trigger a decrease in kidney mass so that Klotho production will decrease. This study aims to determine the association between the ratio of FGF-23 to Klotho and phosphate levels in CKD patients.

Methods: An observational study involving 60 subjects with stages 3, 4, and 5 non-dialysis CKD. Serum was measured using the ELISA method. Statistical analysis uses Mann-Whitney, Chi-Square, and Spearman Correlation Tests. Statistical test results are significant if the p value is <0.05 .

Results: The mean value of the FGF23-Klotho ratio was 0.62. In the group above the mean (>0.62), the mean phosphate was 7.39 mg/dl, 3 subjects were normophosphatemia, and 11 subjects were hyperphosphatemia. In the group below or equal the mean (≤ 0.62), the mean phosphate was 4.15 mg/dl, 35 subjects were normophosphatemia, and 11 subjects were hyperphosphatemia. This result is statistically significant ($P < 0.001$ and < 0.001 respectively). A significant correlation was found between the FGF23-Klotho ratio and phosphate levels ($p < 0.001$, $R: 0.581$). There was a significant relationship between female gender and the incidence of hyperphosphatemia ($p = 0.0038$).

Conclusion: The higher the FGF23-Klotho ratio, the higher the phosphate levels in CKD patients. An increase in the FGF23-Klotho ratio can be a risk factor, protective factor, and for diagnostic, therapeutic and prognostic purposes in assessing phosphate levels and hyperphosphatemia conditions in CKD patients.

Keywords: FGF-23, Klotho, increased FGF23-Klotho ratio, phosphate, chronic kidney disease

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) adalah suatu kondisi dimana terjadi kerusakan struktural atau fungsional ginjal yang berlangsung ≥ 3 bulan dan memberi implikasi terhadap kesehatan. Kerusakan ginjal yang dimaksud adalah ditemukannya satu atau lebih penanda kerusakan ginjal atau adanya penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) < 60 ml/menit/1,73m². Perlangsungan PGK dibagi menjadi lima tahap berdasarkan penurunan LFG yaitu tahap 1 (LFG > 90 ml/menit/1,73m²), tahap 2 (LFG 60-89 ml/menit/1,73m²), tahap 3 (LFG 30-59 ml/menit/1,73m²), tahap 4 (LFG 15-29 ml/menit/1,73m²) dan tahap 5 (LFG < 15 ml/menit/1,73m²).¹

Pada saat terjadi penurunan LFG maka akan terjadi gangguan homeostasis mineral, dalam hal ini gangguan fosfat dan kalsium. Homeostasis fosfat utamanya diatur oleh ekskresi ginjal. Dengan menurunnya fungsi ginjal maka ekskresi fosfat akan menurun, yang selanjutnya menyebabkan peningkatan kadar fosfat dalam darah. Namun kenyataanya pada penurunan fungsi ginjal ringan (tahap 2 dan 3) kadar fosfat tetap dalam batas normal. Hal ini disebabkan oleh mekanisme kompensasi tubuh dimana akan terjadi peningkatan suatu hormon yang disebut *phosphatonin*. Diantara *phosphatonin* ini yang paling banyak diteliti dalam kaitannya dengan PGK adalah *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23).²

Fibroblast growth factor 23 disintesa oleh tulang, utamanya oleh osteoklast dan sebagian kecil oleh osteoblast, juga dalam jumlah kecil di sintesa di berbagai organ tubuh lainnya. *Fibroblast growth factor 23* disebut juga hormon fosfaturik oleh karena fungsinya adalah meningkatkan ekskresi fosfat bila terjadi peningkatan kadar fosfat, untuk mempertahankan kadar fosfat dalam kisaran normal. Efek fosfaturik FGF23 dimediasi oleh

penurunan ekspresi NaPi-IIa dan NaPi-IIc *co-transporter* di ginjal yang akan menyebabkan penurunan reabsorpsi fosfat di tubulus, sehingga terjadi peningkatan ekskresi fosfat. *Fibroblast growth factor 23* juga menurunkan ekspresi NaPi-IIb *co-transporter* di usus halus yang akan menyebabkan absorpsi fosfat di usus halus menurun. *Fibroblast growth factor 23* juga menurunkan absorpsi fosfat di usus halus secara tidak langsung melalui penghambatan 1- α *hydroxylase* dan penurunan kadar vitamin D.³

Berbagai penelitian seperti yang dilaporkan oleh Kritmetapak dkk⁴, Liu Z dkk⁵, Gutierrez dkk⁶, dan Isakova dkk⁷, melaporkan bahwa terjadi peningkatan kadar fosfat seiring penurunan LFG.

Kondisi hiperfosfatemia akan menyebabkan kalsifikasi vaskuler dan katup jantung yang akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular (KV).⁸ Juga, kondisi hiperfosfatemia bersama-sama gangguan metabolisme kalsium, penurunan sintesis vitamin D, peningkatan HPT akan menyebabkan *chronic kidney disease - mineral and bone disorder* (CKD-MBD).⁹

Faktor-faktor lain yang turut berperan dalam regulasi fosfat serum masih belum jelas. Diet, jenis kelamin, usia dan genetik diketahui sebagai faktor yang mempengaruhi kadar fosfat dalam serum.¹⁰ Kadar FGF23 juga meningkat pada usia lanjut, obesitas, hipertensi dan diabetes melitus (DM).¹¹⁻¹²

Efek fisiologi dari FGF23 terjadi apabila hormon ini terikat dengan Klotho sebagai *co-reseptor*. Klotho utamanya diproduksi di ginjal dan sebagian kecil di ekspresi di pleksus koroid otak dan kelenjar paratiroid. Dengan menurunnya fungsi ginjal yang diartikan sebagai penurunan massa ginjal maka produksi Klotho menurun.¹² Penurunan kadar Klotho juga dipengaruhi oleh stress oksidatif dan inflamasi yang terjadi pada PGK. Klotho sebagai *co-reseptor* FGF23 adalah

dalam bentuk *membranous* Klotho (mKlotho) yang terdapat pada membran sel tubulus ginjal yang berperan pada homeostatis fosfat. Klotho juga terdapat dalam bentuk *soluble* Klotho (sKlotho) yang beredar dalam sirkulasi dan independen dari FGF23 dan berperan sebagai sitoprotektor, anti fibrosis, anti inflamasi, dan angiogenesis.^{5,13} Penurunan fungsi ginjal akan mengakibatkan penurunan ekskresi fosfat. Tubuh akan merespon melalui peningkatan sintesis dan sekresi *fibroblast growth factor-23* (FGF-23) dari tulang yang fungsinya adalah meningkatkan ekskresi fosfat.^{4,6} Pada PGK stadium 3b, konsentrasi fosfat mulai meningkat, menunjukkan mekanisme kompensasi tidak lagi cukup untuk menjaga keseimbangan fosfat dan mencegah hiperfosfatemia.⁷

Dari hal tersebut diatas, diketahui bahwa pada PGK terjadi peningkatan kadar FGF23 dan penurunan kadar Klotho, dengan kata lain pada PGK terjadi peningkatan rasio kadar FGF23 terhadap kadar Klotho serum. Perubahan rasio ini dapat menjadi salah satu parameter beratnya progresivitas PGK dan mencerminkan tinggi rendahnya kadar fosfat darah pasien PGK.⁵

Penelitian ini ditujukan untuk menganalisa hubungan antara rasio kadar FGF23 terhadap kadar Klotho serum dengan kadar fosfat pada pasien PGK.

B. Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan antara rasio kadar FGF23 terhadap kadar Klotho serum dengan kadar fosfat pada pasien PGK

C. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui hubungan antara rasio kadar FGF23 terhadap kadar Klotho serum dengan kadar fosfat pada pasien PGK

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) adalah suatu kondisi dimana terjadi kerusakan struktural atau fungsional ginjal yang berlangsung ≥ 3 bulan dan memberi implikasi terhadap kesehatan. Kerusakan ginjal yang dimaksud adalah ditemukannya satu atau lebih penanda kerusakan ginjal atau adanya penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) < 60 ml/menit/1,73m².¹

Penyakit ginjal kronik adalah masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia yang mempengaruhi jutaan orang dari berbagai jenis ras dan etnis. Pasien dengan PGK berada pada peningkatan risiko untuk kejadian kardiovaskular dibandingkan dengan individu dengan fungsi ginjal normal.¹⁴ Menurut *The Global Burden of Disease study* pada tahun 2015, bahwa sekitar 1,2 juta orang meninggal karena PGK. Di negara-negara berkembang lainnya, insiden ini diperkirakan sekitar 40-60 kasus perjuta penduduk per tahun.¹⁵

Menurut data *Indonesian Renal Registry* pada tahun 2017, etiologi PGK pada pasien hemodialisis baru di Indonesia adalah penyakit ginjal hipertensi 36%, nefropati diabetik 29%, glomerulopati primer 12%, pielonefritis kronik 7%, nefropati obstruksi 4%, nefropati lupus 1%, ginjal polikistik 1%, nefropati asam urat 1%, lain-lain 8%, dan tidak diketahui sebesar 1%.¹⁶

The National Kidney Foundation Kidney Disease Improving Global Outcomes (NKF-KDIGO) tahun 2012, mengklasifikasikan PGK menjadi 5 tahap berdasarkan LFG, yaitu:¹

Tabel 1: Stadium LFG pada PGK.¹

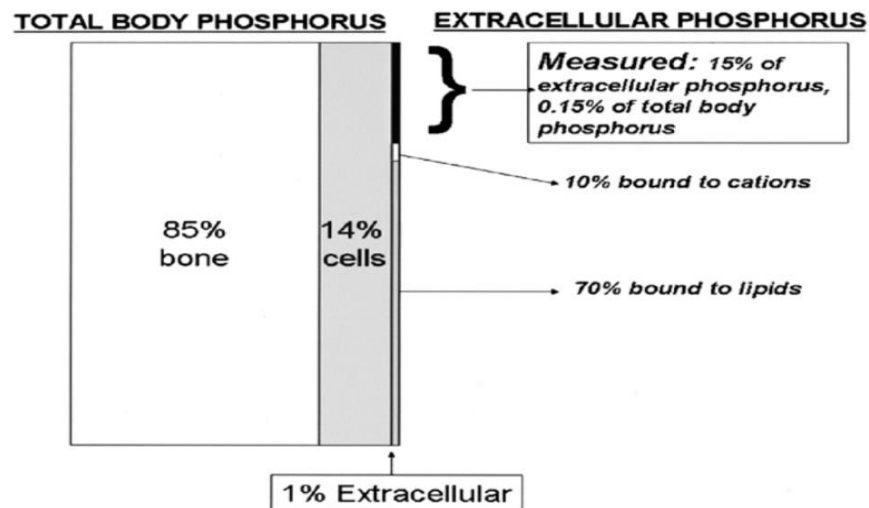
Kategori LFG	LFG (ml/min/1.73m ²)	Batasan
G1	≥ 90	Normal atau tinggi
G2	60 – 89	Penurunan ringan
G3a	45-49	Penurunan ringan – sedang
G3b	30 – 44	Penurunan sedang – berat
G4	15 - 29	Penurunan berat
G5	< 15	Gagal ginjal

Tahap 5 (gagal ginjal) adalah tahap dimana sudah perlu dilakukan terapi pengganti ginjal. Inisiasi dialisis dipercepat jika ada gejala/tanda berikut: overload cairan dan/ hipertensi yang refrakter, hiperkalemia refrakter, asidosis metabolik refrakter, hiperfosfatemia refrakter, anemia refrakter, penurunan kondisi fisik/fungsional umum, perburukan status nutrisi.¹⁷

Pada saat terjadi penurunan LFG maka akan terjadi gangguan homeostasis mineral, dalam hal ini gangguan kadar fosfat dan kalsium. Gangguan ini melibatkan hormon yang berperan pada homeostasis kalsium dan fosfat seperti *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23), hormon paratiroid (HPT) dan 1,25-dihydroxyvitamin D 1,25-(OH)₂. Kondisi ini akan menyebabkan terjadinya hiperparatiroidisme, osteodistrofi renal, kalsifikasi kardiovaskuler dan jaringan ikat lunak serta kalsifilaksis yang dikenal sebagai *Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder* (CKD-MBD).¹⁸

B. Homeostasis Fosfat pada Penyakit Ginjal Kronik

Cadangan fosfor pada subjek dewasa 700 gr, dimana 85% terdapat tulang dalam bentuk hydroxyapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. Sisanya, 14% berada dalam intraseluler dan hanya 1% di ekstraseluler. Dari fosfor ekstraseluler 70% dalam bentuk organik dan 30% inorganik. 15% dari fosfor ekstraseluler terdapat dalam sirkulasi, ini disebut fosfat dan dapat diukur kadarnya.²

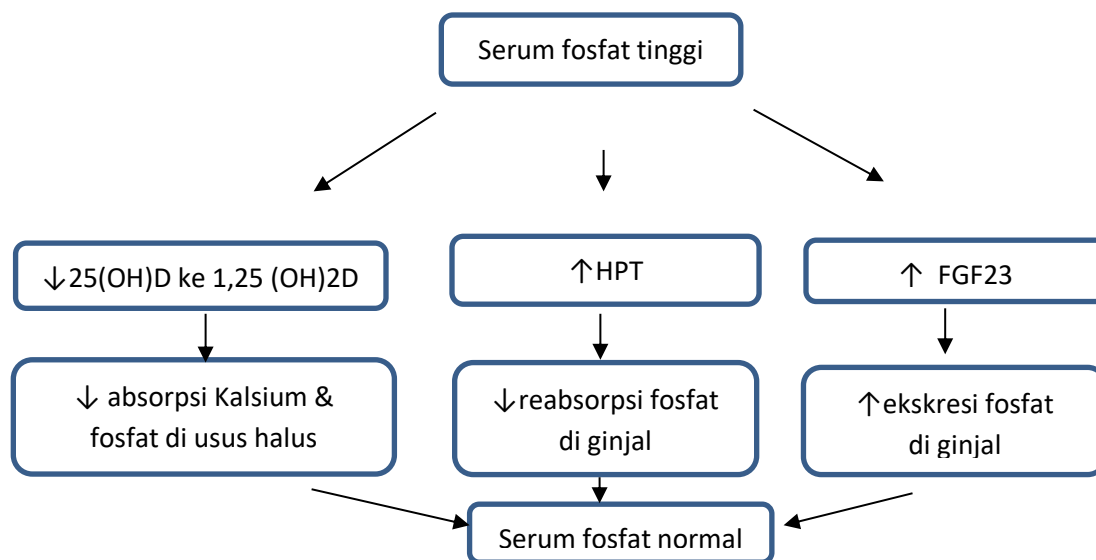


Gambar 1. Distribusi fosfat.²

Terdapat tiga organ yang berperan dalam homeostatis fosfat (regulasi fosfor intra dan ekstra seluler) yaitu usus halus, ginjal, dan tulang. Absorpsi fosfor utamanya di jejunum dan ileum serta sedikit di duodenum. Bila asupan fosfor tinggi ($> 10 \text{ mg/kg}$ berat badan/hari) maka hanya 70% fosfor dari makanan yang di absorpsi, sebaliknya pada keadaan asupan rendah fosfor, absorpsi dapat sampai 80-90%.¹⁹ Sekitar 2/3 dari asupan fosfor diekskresi melalui urine dan 1/3 melalui feses. Ekskresi fosfor oleh ginjal ditentukan oleh jumlah filtrasi di glomerulus dan reabsorpsi oleh tubulus. Fosfor inorganik hampir seluruhnya di filtrasi di glomerulus dimana 70-89% di reabsorpsi di tubulus proksimalis dan 20-30% di reabsorpsi di tubulus distalis. Dalam

beberapa penelitian terdapat bukti bahwa kadar fosfat juga diatur oleh hormon *phosphatonin*. Dari hormon *phosphatonin* ini yang paling banyak dihubungkan dengan PGK adalah FGF23 yang diproduksi oleh tulang.²

Transpor fosfat diatur oleh 3 *transporter* yaitu tipe 1 *sodium phosphate co-transporters* NPT1, tipe 2 *sodium phosphate co-transporters* yang terdiri dari 3 tipe NPT2a, NPT2b, NPT2c dan tipe 3 *phosphate transporters* PiT1 dan PiT2. Dari ketiga reseptor tersebut, yang berperan pada reabsorpsi fosfat di tubulus proksimal. FGF23 akan menghambat ekspresi NPT2a dan NPT2c *co-transporters* sehingga menyebabkan penurunan reabsorpsi fosfat dan dengan sendirinya menyebabkan ekskresi fosfat³



Gambar 2. Respon homeostatis normal terhadap hiperfosfatemia.²

Pada PGK tahap awal, kemampuan ginjal mengekskresikan fosfat mulai menurun, namun kadar fosfat tetap dalam kisaran normal yaitu 2.5-4.5 mg/dl. Hal ini disebabkan oleh peningkatan kadar fosfat akan merangsang sekresi FGF23 dan HPT yang selanjutnya meningkatkan ekskresi fosfat sehingga kadar fosfat kembali normal. Namun apabila kerusakan ginjal terus berlangsung

dan masuk pada tahap lanjut yaitu pada LFG <30 ml/menit/ 1.73 m^2 maka akan sulit terjadi kompensasi. Hal ini menyebabkan terjadinya hiperfosfatemia.²

C. Fibroblast Growth Factor 23

Gen Fibroblast growth factor 23 memberikan signal untuk membentuk protein FGF23, yaitu suatu protein yang utamanya disintesa oleh sel tulang, sebagian besar oleh osteoklast dan sebagian kecil oleh osteoblast juga dalam jumlah kecil di sintesa di berbagai organ tubuh lainnya. Dengan regulator-regulator yang saat ini telah diketahui yaitu PHEX, *dentin matrix protein* (DMP)-1, keadaan hiperfosfatemia, kadar 1-alpha *hydroxylase* yang tinggi, kadar Klotho, hormon paratiroid dan kalsium serum yang rendah. Fungsi utama FGF23 di ginjal adalah mengatur eksresi fosfat urin bila terjadi peningkatan asupan fosfat untuk mempertahankan kadar fosfat dalam kisaran normal yang stabil. Peningkatan FGF23 pada subjek PGK merupakan respon fisiologis untuk menstabilkan kadar fosfat melalui peningkatan ekskresi fosfat di urin, dengan menurunkan ekspresi NaPi-IIa dan NaPi-IIc *co-transporter* di ginjal yang menyebabkan reabsorpsi fosfat menurun, serta NaPi-IIb *co-transporter* di usus halus sehingga absorpsi fosfat di usus halus menurun. FGF23 juga menurunkan absorpsi fosfat di usus halus secara tidak langsung melalui penghambatan 1-alpha *hydroxylase* dan penurunan kadar *calcitriol*.³

Selain peningkatan kadar fosfat, beberapa faktor juga menstimulir peningkatan FGF23 yaitu adanya efek dari inflamasi, toksin uremik, usia, stress oksidatif, dislipidemia dan resistensi insulin.²⁰⁻²¹

Efek biologi dari FGF23 terjadi bila FGF23 berikatan dengan kompleks reseptor FGF23 dengan Klotho sebagai *co-receptor*. Peningkatan ekspresi FGF23 di osteosit sudah terjadi pada awal perjalanan PGK yang dimana kadar FGF23 sirkulasi telah meningkat pada 30-40% subjek dewasa dengan LFG 70-90 ml/menit/ 1.73 m^2 .²²

Fibroblast growth factor 23 sirkulasi terdiri dari dua bentuk, yaitu *C-terminal fragment* dan *intact FGF23*. FGF23 *C-terminal enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) merupakan gabungan dari kedua bentuk tersebut.²³

Peningkatan konsentrasi FGF23 berhubungan dengan HVK, disfungsi endotel dan kalsifikasi vaskular. Ikatan FGF23 dan FGFR pada dinding vaskular akan menginduksi reduksi lokal dari Klotho yang mempunyai efek memperbaiki proses kalsifikasi vaskular.²⁴

D.1 Fibroblast Growth Factor 23 pada Penyakit Ginjal Kronik

Pada subjek PGK, kadar FGF23 meningkat secara linier seiring penurunan fungsi ginjal. Gutierrez dkk membagi subjek ke dalam 4 grup: (1) LFG > 60, (2) 45-60, (3) 30-45, (4) < 30 ml/menit. Didapatkan kadar FGF23 berturut-turut 86.2 ± 61.4 , 136.2 ± 69.1 , 224.6 ± 200.1 dan 436.0 ± 493.8 rU/ml. Didapatkan juga bahwa peningkatan FGF23 terjadi sebelum adanya gangguan fosfat dan kalsium.⁶

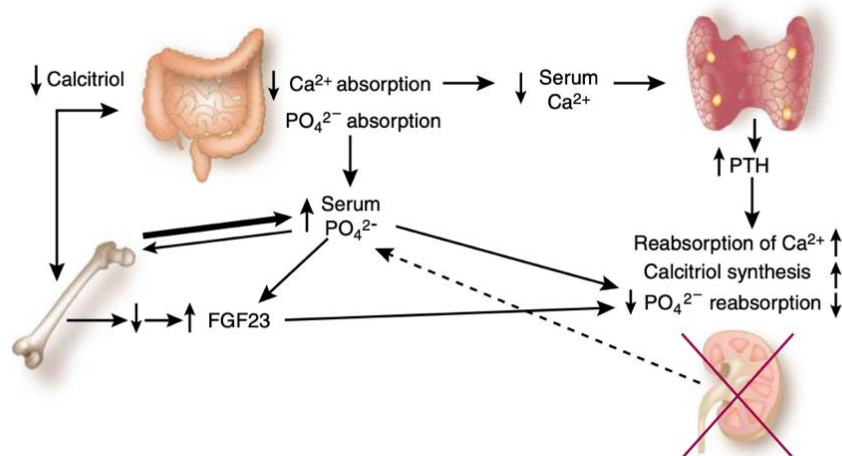
Hal ini dibuktikan juga pada penelitian Marsell dkk terhadap 3016 subyek yang berumur 70-80 tahun dengan LFG > 60 ml/menit/1.73 m, didapatkan hubungan negatif lemah antara kadar FGF23 dengan LFG.²⁵

Flisser dkk²⁶ meneliti 227 subyek PGK non-diabetes yang dibagi 4 kelompok, yaitu (1) LFG > 90, (2) 60-89, (3) 30-59, (4) < 30 ml/menit. Didapatkan kadar FGF23 berturut-turut 57 ± 43 , 81 ± 52 , 187 ± 194 dan 456 ± 475 rU/ml. Dari subjek yang diteliti ini, 177 diamati selama rata-rata 53 bulan untuk menilai progresi PGK dan dibagi kelompok progresi dan kelompok non-progresi. Didapatkan bahwa kelompok progresi mempunyai kadar FGF23 yang secara bermakna ($P < 0.001$) dibanding non-progresi (351 ± 394 vs 92 ± 113 rU/ml.).²⁶

D.2 Fibroblast Growth Factor 23 dan Kadar Fosfat

Selama tahap awal PGK, penurunan ekskresi fosfat dan penurunan sintesis vitamin D3 aktif oleh ginjal mengakibatkan peningkatan kadar fosfat serum dan penurunan kadar kalsium serum. Selanjutnya, FGF-23, yang disekresikan dari tulang sebagai respons terhadap peningkatan fosfat, bekerja untuk meningkatkan ekskresi fosfat oleh ginjal. Hipokalsemia memicu sintesis dan pelepasan HPT, yang pada gilirannya meningkatkan pelepasan kalsium dari tulang dan ekskresi fosfat oleh ginjal. Bersama-sama, tindakan kompensasi ini merupakan respons adaptif untuk mempertahankan kadar fosfat dalam batas normal.²⁷

Hemostasis fosfat oleh usus, ginjal, dan tulang menjadi terganggu seiring progresivitas PGK.²⁷ Peningkatan HPT dan FGF-23 pada awal penyakit cukup untuk mengimbangi retensi fosfat namun seiring dengan penurunan fungsi ginjal dan progresivitas penyakit; mekanisme ini gagal untuk mempertahankan fosfat dalam kisaran normal. Retensi fosfat yang tidak terkontrol menyebabkan peningkatan kadar fosfat serum (hiperfosfatemia), ketika LFG <45 mL/menit/1,73 m².²⁸



Gambar 3. Pengaturan Keseimbangan Fosfor pada PGK.²⁹

E. Klotho

Gen Klotho diekspresikan di permukaan membran sel dari tubulus proksimalis dan tubulus distalis ginjal dan kelenjar paratiroid. Dalam keadaan fisiologis, ginjal merupakan regulator utama dalam mempertahankan kadar Klotho. Pada model hewan coba maupun pada manusia dengan PGK kadar Klotho menurun. Penelitian eksperimental terhadap *klotho-deficient mice* memperlihatkan fenotipik yang mirip *premature-aging syndrome* pada manusia dan memiliki lama hidup yang singkat.¹³

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.¹³⁻³⁰

Oleh karena ekspresi mRNA Klotho paling banyak di tubulus ginjal, maka dengan menurunnya massa ginjal yang secara klinis dikenal sebagai PGK maka secara teoritis klotho akan menurun. Hal ini dibuktikan oleh Pavik dkk mendapatkan bahwa setiap penurunan 1 ml/min/1.73m LFG akan diikuti penurunan 3,2 pg/mL Klotho. Penurunan kadar Klotho juga disebabkan oleh peningkatan stress oksidatif dan inflamasi yang terjadi pada PGK.³¹ Adapun fungsi dari Klotho adalah:

- Sebagai *co-receptor* dari FGF23

Aksi kerja FGF23 terjadi bila FGF23 berikatan dengan reseptor FGF23. Pada reseptor FGF23 menjadi aktif apabila berikatan dengan Klotho sebagai *co-receptor* membentuk kompleks reseptor FGF23 Klotho. Ikatan FGF23 dengan kompleks reseptor ini akan menurunkan reabsorpsi fosfat di tubulus ginjal sehingga meningkatkan ekskresi fosfat di urin.³² FGF23 juga menurunkan absorpsi fosfat di usus halus.³

- Klotho, independen dari FGF23 menurunkan reabsorpsi fosfat di usus sehingga meningkatkan ekskresi fosfat di urin.¹³

- Antifibrosis dan antiproliferatif

Klotho menekan ekspresi *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF- β 1), sebaliknya peningkatan ekspresi TGF- β 1 akan menekan ekspresi Klotho. Klotho juga menekan aktivasi sistem renin angiotensin aldosterone (RAA). Defisiensi Klotho akan menyebabkan aktivasi sistem RRA. Di lain pihak RAA akan meningkatkan TGF- β 1. Peningkatan aktivasi sistem RAA dan TGF- β 1 terbukti telah diketahui berperan pada proses fibrosis ginjal dan hipertropfi jantung.¹³

- Sebagai anti inflamasi.¹³

E.1 Klotho pada Penyakit Ginjal Kronik

Sebagian besar penelitian menemukan korelasi linier positif antara kadar Klotho dengan beratnya penurunan fungsi ginjal dimana makin berat gangguan fungsi ginjal makin rendah kadar Klotho.

Kim dkk³³ meneliti 243 pasien PGK, ditemukan kadar Klotho serum berkorelasi positif dengan penurunan fungsi ginjal ($p < 0.001$). Shimamura dkk³⁴ meneliti 292 pasien PGK, menemukan bahwa Klotho berkorelasi positif dengan LFG ($r = 0.441$; $p < 0.0001$) dan berkorelasi negatif dengan kadar kreatinin serum ($r = 0.181$; $p < 0.001$). Didapatkan juga bahwa kadar Klotho pada stadium 2 lebih rendah dibanding stadium 1 sehingga dianggap dapat merupakan biomarker untuk diagnosis dini PGK. Rotondi dkk³⁵ meneliti 68 pasien dengan rerata umur 58 ± 15 tahun dan rerata LFG 45 ± 21 ml/min dibandingkan 30 subjek normal dengan rerata umur 35 ± 12.4 tahun dan rerata LFG $105,8 \pm 15.4$ ml/menit/1.73 m didapatkan bahwa rerata kadar Klotho lebih rendah pada subjek PGK dibanding subjek normal (519 ± 183 versus

845 ± 30 pg/ml ($p < 0.0001$)) penurunan Klotho telah dijumpai pada PGK tahap 2. Seiler dkk³⁶ meneliti secara prospektif 321 pasien PGK stage 2-4 dimana kadar Klotho pada stage 2, 3a, 3b, dan 4 berturut-turut adalah 554 (472-757)pg/mL, 550 (462-665)pg/mL, 536 (443-661)pg/mL, dan 530 (429-678)pg/mL ditemukan bahwa serum Klotho secara bermakna berhubungan dengan usia.

E.2 Klotho dan Kadar Fosfat

Klotho adalah faktor renoprotektif dan ketika Klotho diekspresikan secara berlebihan dapat memberikan efek menguntungkan pada model glomerulonefritis dan gangguan ginjal akut hewan coba tikus. Penurunan ekspresi Klotho ginjal akan mendahului ekspresi berlebih FGF-23 dan hiperfosfatemia, dan mungkin mewakili kejadian awal PGK. Klotho juga ada sebagai bentuk tersekresi yang dihasilkan dengan memotong bagian ekstraseluler dari molekul. Tidak ada bentuk protein Klotho tanpa FGFR dapat berikatan dengan FGF-23 dengan afinitas tinggi. Klotho yang disekresikan ditemukan dalam darah, urin, dan cairan serebrospinal, dan bertindak sebagai hormon fosfaturik yang independen terhadap FGF-23.^{37,38}

Bagian ekstraseluler dari protein Klotho dipotong oleh membran protease ADAM10, ADAM17 dan BACE1. Klotho yang disekresikan menghambat transporter natrium/ fosfat NPT2a, NPT2c, dan NPT3 dan mengaktifkan saluran ion TRPV5, TRPV6, dan ROMK1. Klotho yang disekresikan memberikan efek fosfaturik secara independen dari FGF-23. Klotho yang disekresikan diberikan secara intravena dapat menginduksi fosfaturia pada tikus normal dan *Fgf23*^{-/-}. NaPi2a memediasi reabsorpsi fosfat tubulus proksimal (70–80% dari total reabsorpsi fosfat); studi mengenai membran vesikel dari sel tubulus proksimal menunjukkan Klotho yang disekresikan dapat menonaktifkan NaPi2a.^{22,35}

FGF-23 menekan reabsorpsi fosfat ginjal dan meningkatkan reabsorpsi kalsium dengan meningkatkan sekresi Klotho dari sel tubulus kolektivus distal . Klotho akan masuk ke cairan luminal dan menghambat NaPi2a di tubulus proksimal untuk memungkinkan ekskresi fosfat dan mengaktifkan TRPV5 di tubulus distal untuk menyerap kembali kalsium.³⁹

F. Rasio FGF23-Klotho dengan Kadar Fosfat

Kadar fosfat pada pasien CKD terutama diatur oleh diet, FGF23, Klotho, PTH, dan 1,25(OH)2D3. FGF23 dalam darah terdiri dari tiga bentuk: FGF23 intak (iFGF23), segmen peptida terminal amino (nFGF23), dan segmen peptida terminal karboksil (cFGF23). Seiring progresivitas CKD, peningkatan kadar fosfat merangsang sekresi iFGF23, yang menginduksi ekskresi fosfat urin dengan mengikat kompleks reseptor FGF23 (FGFR)–Klotho sehingga hal ini mengatur metabolisme fosfat dengan menghambat sintesis 1,25(OH)2D3 dan sekresi PTH. Namun, cFGF23 kompetitif berikatan dengan kompleks biner FGFR-Klotho untuk menghambat aksis pensinyalan iFGF23–Klotho dan ekskresi fosfat urin. Tidak ada laporan mengenai efek cFGF23 pada metabolisme fosfat pasien CKD. Seiring perkembangan CKD, level iFGF23 dan cFGF23 meningkat; iFGF23 dan cFGF23 mengatur metabolisme fosfat melalui Klotho.⁵

Seiring menurunnya LFG, rasio cFGF23/Klotho meningkat dan efek penghambatan cFGF23 pada aksis pensinyalan iFGF23–Klotho bertambah sehingga hal ini mengurangi ekskresi fosfat urin. Ditemukan efek regulasi iFGF23 pada fosfat secara bertahap berkurang ketika rasio cFGF23/Klotho lebih besar dari 2,88. Mempertahankan rasio cFGF23/Klotho dalam kisaran yang sesuai dengan meningkatkan ekspresi Klotho serta menghambat pembelahan iFGF23 dapat meningkatkan metabolisme fosfat pada pasien CKD.⁵