

Hubungan Kadar Fosfat Serum dengan Fungsi Sistolik dan Penebalan Ventrikel Kiri pada Anak dengan Penyakit Ginjal Kronik Tahap Akhir: Tinjauan Literatur

Wira Mondana^{1*}, Azizul Berlyansah², Nany Kustyah³, Muh. Arfan⁴, Frans Setiadi Sarumpeat⁵, Aminah Rahmayani⁶

¹Department of Pediatric, School of Medicine, Universitas Internasional Batam, Batam City, Riau Islands, Indonesia

²Department of Biology, Faculty of Health and Sciences, Universitas Internasional Batam, Batam City, Riau Islands, Indonesia

³Department Ophthalmology, School of Medicine, Universitas Internasional Batam, Batam City, Riau Islands, Indonesia

⁴Department of Surgery, School of Medicine, Universitas Internasional Batam, Batam City, Riau Islands, Indonesia

⁵Department of Internal Medicine, School of Medicine, Universitas Internasional Batam, Batam City, Riau Islands, Indonesia

⁶Department of Biochemistry, School of Medicine, Universitas Internasional Batam, Batam City, Riau Islands, Indonesia

*Corresponding author:

Name : Wira Mondana

Email address : dr.wira.mondana@uib.ac.id

Published: 20-12-2025

Abstract

Penyakit ginjal kronik (PGK) pada anak merupakan masalah kesehatan global dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi, terutama akibat komplikasi kardiovaskular seperti hipertrofi ventrikel kiri (LVH). Hiperfosfatemia yang sering terjadi pada pasien PGK tahap akhir (PGTA) memiliki peran penting dalam proses kalsifikasi vaskular, disfungsi endotel, dan perubahan struktur miokard yang berujung pada gangguan fungsi jantung. Kajian literatur ini bertujuan untuk menilai hubungan antara kadar fosfat darah dengan fungsi sistolik dan penebalan ventrikel kiri pada anak dengan PGK tahap akhir. Kajian dilakukan berdasarkan analisis literatur dan data klinis mengenai hubungan kadar fosfat dengan perubahan kardiovaskular pada pasien anak PGTA. Hasil menunjukkan bahwa peningkatan kadar fosfat serum berhubungan erat dengan peningkatan massa ventrikel kiri serta penurunan fungsi sistolik. Peningkatan kadar hormon fibroblast growth factor-23 (FGF-23) dan penurunan ekspresi α -Klotho turut memperparah hipertrofi miokard melalui aktivasi jalur kalsineurin–NFAT dan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Selain itu, hiperfosfatemia memicu kalsifikasi pada dinding vaskular, peningkatan kekakuan arteri, dan tekanan darah tinggi, yang secara sinergis memperburuk performa jantung pada pasien anak dengan PGK. Dengan demikian, kadar fosfat darah yang tinggi terbukti memiliki hubungan signifikan dengan gangguan fungsi sistolik dan hipertrofi ventrikel kiri. Pengendalian kadar fosfat melalui pengaturan diet, terapi pengikat fosfat, serta manajemen metabolisme mineral merupakan langkah penting untuk mencegah komplikasi kardiovaskular dan meningkatkan kualitas hidup pasien anak dengan PGK tahap akhir.

Kata kunci: penyakit ginjal kronik, anak, fosfat, hipertrofi ventrikel kiri, FGF-23

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik (PGK) atau *chronic kidney disease* (CKD) saat ini menjadi salah satu masalah kesehatan utama di dunia dengan peningkatan insidens dan prevalens yang signifikan. PGK adalah sindrom klinis yang ditandai dengan hilangnya fungsi ginjal secara bertahap dengan progresivitas yang bervariasi menjadi penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) (1,2). Pedoman *kidney disease improving global outcomes* (KDIGO) telah mengartikan PGK sebagai gangguan struktur

atau fungsi ginjal yang berlangsung lebih dari tiga bulan dan memiliki dampak terhadap Kesehatan (3). PGK pada anak menampilkan gambaran klinis yang spesifik dan khas, termasuk dampak penyakit terhadap pertumbuhan. Selain itu, beberapa karakteristik khusus PGK pada anak, seperti etiologi atau komplikasi kardiovaskular, merupakan variabel yang tidak hanya memengaruhi kesehatan pasien selama masa anak, tetapi juga berdampak pada kehidupan orang dewasa yang akan dihadapi oleh anak tersebut di kemudian hari (3,4).

Pasien anak dengan PGK memiliki kelangsungan hidup yang paling buruk terjadi pada 12, 24, dan 36 bulan setelah awal dialisis. Probabilitas kelangsungan hidup lima tahun bagi pasien yang memulai pengobatan PGTA adalah sekitar 89%, dan angka kematian bagi anak ini 30 kali lebih tinggi dibandingkan dengan anak sehat (5,6). Pada anak, penyebab kematian paling umum adalah penyakit kardiopulmoner, diikuti oleh infeksi (3). Dalam konteks PGTA, penyakit kardiovaskular menjadi penyebab utama kematian di antara populasi pasien anak (7,8). Penyakit kardiovaskular diduga memiliki awitan sejak tahap awal perkembangan PGK dan mengalami perkembangan yang pesat seiring dengan penurunan fungsi ginjal, terutama ketika pasien menjalani terapi dialysis (9). Kematian pada populasi anak lebih sering disebabkan oleh serangan jantung, aritmia, kardiomiopati, dan penyakit miokardium. Beberapa perubahan dalam sistem vaskular seperti aterosklerosis, lesi arteriosklerotik termasuk penebalan intima fibrosa atau fibroelastik, gangguan pada lamina elastis interna, dan pembentukan plak ateromatosa juga telah dilaporkan terjadi pada anak yang mengalami PGK (10). Faktor risiko kardiovaskular pada anak dengan PGK meliputi hipertensi, dislipidemia, obesitas, hiperglikemia, anemia, kelebihan cairan, gangguan metabolisme mineral tulang seperti hiperparatiroidisme, hipoalbuminemia, peradangan, dan stres oksidatif. Faktor risiko lain termasuk pengobatan, seperti kelebihan kalsium dari dialisis, pengikat fosfat kalsium, dan terapi vitamin D (11).

Hipertrofi ventrikel kiri (*left ventricle hypertrophy/LVH*) adalah perubahan jantung yang umum terjadi dan menjadi tanda awal penyakit kardiovaskular pada anak dengan PGK (4). Disfungsi ventrikel kiri dan perubahan pada fase diastolik ditemukan di masa awal PGK. Prevalensi LVH sekitar 20-30% terlihat pada pasien anak PGK sebelum menjalani dialysis (12). Pada pasien yang menjalani dialisis, LVH umumnya terkait dengan hipertensi dan kelebihan volume, dan laporan menunjukkan prevalensinya bahkan mencapai 85% pada anak yang menjalani dialysis (7). Peningkatan prevalensi LVH dari 19% menjadi 39% dalam periode pemantauan selama dua tahun. Anak yang mengalami perkembangan LVH menunjukkan tingkat hormon paratiroid (PTH) yang secara signifikan lebih tinggi, serta kadar hemoglobin dan kalsium yang lebih rendah. Selain itu, terdapat peningkatan yang lebih besar dalam kadar PTH pada subyek anak dengan indeks massa ventrikel kiri yang normal dibandingkan dengan anak yang mengalami insiden LVH (13).

Hiperfosfatemia kerap kali muncul pada kasus PGK karena dampaknya terhadap kalsifikasi pembuluh darah. Pemeliharaan kadar fosfat dalam rentang normal yang sesuai dengan usia menjadi sangat penting dalam pengelolaan PGK dan tatalaksana dialisis. Fosfat telah terbukti memiliki efek toksik pada pembuluh darah, baik dalam model eksperimental maupun dalam penelitian lintas spesies, yaitu terdapat peningkatan umur panjang pada spesies yang secara fisiologis menunjukkan tingkat fosfat terendah (14). Efek ini juga diamati pada pasien dengan PGK (15). Block dkk., menemukan bahwa 12% dari 10.015 kematian pada hemodialisis terkait dengan hiperfosfatemia. Penelitian serupa menemukan peningkatan kematian 10% terlihat saat kadar fosfat melebihi 1,98 mmol/L, juga saat di bawah 0,71 mmol/L. Hubungan antara tingkat fosfat tinggi dan risiko kematian tinggi tidak hanya terlihat pada PGK tapi juga pada orang dengan penyakit jantung (16). Kajian literatur ini bertujuan untuk menilai hubungan antara kadar fosfat darah dengan fungsi sistolik dan penebalan ventrikel kiri pada anak dengan PGK tahap akhir.

DISKUSI

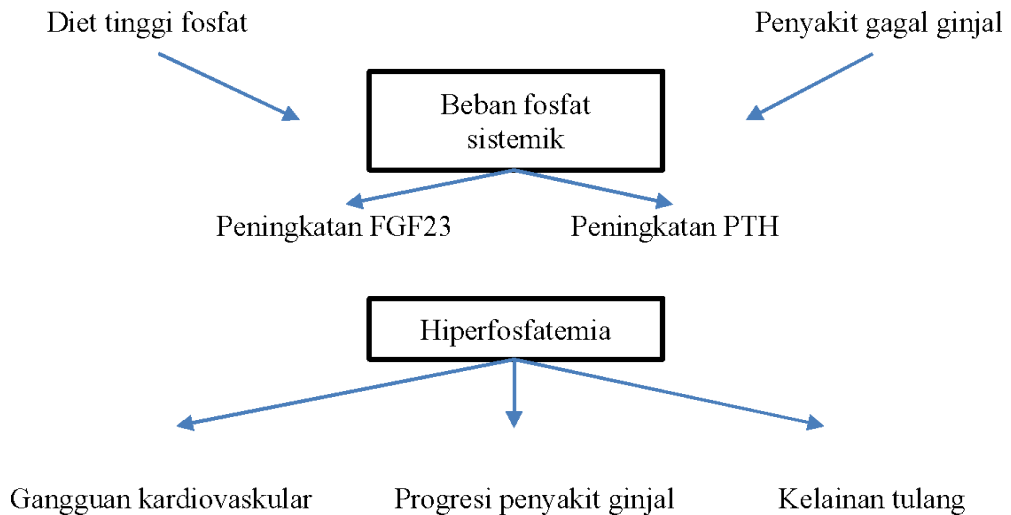
1. Metabolisme Fosfat

Fosfat adalah elektrolit penting dalam tubuh manusia dengan kadar di dalam darah sekitar 1% dari total berat badan. Pada dewasa, kadar fosfat serum normal berkisar antara 2,5-4,5 mg/dL. Kadar fosfat serum normal cenderung menurun seiring bertambahnya usia. Kadar tertinggi pada anak adalah 4,5-7,35 mg/dL yang ditemukan pada bayi, sekitar 50% lebih tinggi dari orang dewasa. Hal ini dikarenakan bayi dan anak membutuhkan lebih banyak fosfat untuk pertumbuhan dan perkembangan (17).

Fosfat tersedia di dalam makanan dan hampir ada di semua sumber makanan alami seperti susu, biji-bijian, sereal, ikan, unggas, telur, daging, dan kacang tanah. Sebanyak 85% fosfat terdapat dalam tulang dan gigi, satu persen dalam cairan ekstraselular dan 14% sisanya didistribusikan di jaringan lain yang penting untuk membran sel, asam nukleat, ester fosfat berenergi tinggi (ATP), dan protein intraselular. Sebagian besar fosfat berkombinasi dengan kalsium dalam bentuk kristal hidroksiapatit di dalam tulang rangka dan sisanya terdapat dalam bentuk kalsium fosfat amorf. Ada dua bentuk fosfat yang terdapat dalam serum, yaitu *dihidrogen fosfat* (H_2PO_4) dan *monohidrogen fosfat* (HPO_4). Keseimbangan antara kedua bentuk ini bergantung pada status asam-basa tubuh (18).

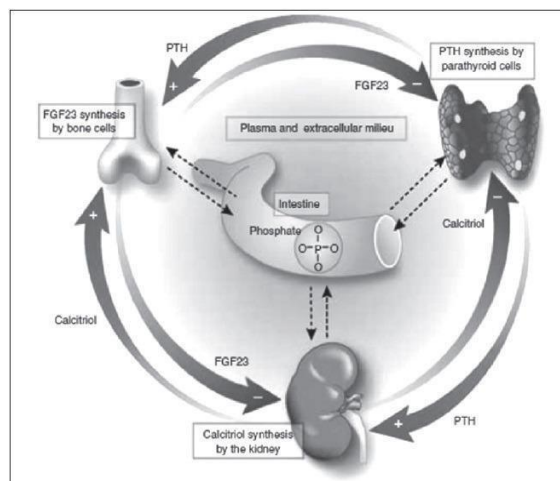
Kadar fosfat serum bergantung pada asupan makanan, mobilisasi fosfat dari tulang, dan ekskresi fosfat melalui ginjal. Tingkat kadar fosfat seperti hiperfosfatemia yang terlihat pada penyakit ginjal kronik, dikaitkan dengan morbiditas kardiovaskular yang signifikan, sedangkan hipofosfatemia dapat menyebabkan rakhitis dan osteomalasia. Terdapat tiga hormon pengatur yang berperan dalam menjaga keseimbangan fosfat dalam tubuh, yaitu kalsitriol dalam bentuk aktifnya yang juga dikenal sebagai *1,25-dihidroksikolekalsiferol* (vitamin D), hormon paratiroid, dan FGF-23 yang berinteraksi dengan protein *klotho* yang terikat pada membran. (Gambar 1) (19). Dalam saluran pencernaan, sebagian besar fosfat dari makanan diserap di jejunum. Penyerapan ini terjadi melalui dua jalur pada tingkat subseluler. Jalur pertama adalah jalur paraselular yang tidak tergantung pada Na^+ (natrium) dan jalur kedua adalah jalur trans selular yang bergantung pada Na^+ melalui ko-transporter natrium fosfat ($NaPi-IIb$) (20).

Hampir seluruh fosfat dalam darah yang melewati proses filtrasi di ginjal. Tubulus kontortus proksimal merupakan tempat utama reabsorpsi fosfat di dalam ginjal. Pada tingkat subselular, reabsorpsi ini melibatkan tiga jenis protein transpor yang berbeda. Sebagian besar reabsorpsi fosfat terjadi melalui ko-transporter natrium fosfat $NaPi-IIa$ dan $NaPi-IIc$, dan sebagian kecil melalui transporter $PiT-2$. Di ginjal juga terjadi pelepasan hormon paratiroid (PTH) sebagai respons terhadap kadar fosfat yang tinggi dalam darah. PTH memengaruhi reabsorpsi fosfat dengan menginduksi internalisasi ko-transporter $NaPi-IIa$ dan $NaPi-IIc$. FGF-23 memiliki efek yang menghambat reabsorpsi fosfat di tubulus proksimal dengan cara menghambat ekspresi $NaPi-IIa$ melalui pengaruh pada tingkat translasi (21). PTH memiliki peran ganda dalam regulasi fosfat, karena selain meningkatkan penyerapan fosfat dalam saluran pencernaan secara tidak langsung dengan meningkatkan aktivasi vitamin D, hormon ini juga meningkatkan ekskresi fosfat oleh ginjal. Sebaliknya, FGF-23 bekerja untuk menurunkan kadar fosfat dalam darah dengan menghambat penyerapan fosfat dalam saluran pencernaan dan meningkatkan ekskresi fosfat melalui ginjal (22).



Gambar 1. Pengaruh kadar fosfat yang tinggi terhadap berbagai jaringan (19).

Mekanisme utama yang mengendalikan pembentukan dan pelepasan hormon paratiroid (PTH) didasarkan pada konsentrasi ion kalsium bebas di luar sel (Gambar 2). Proses ini melibatkan faktor-faktor seperti kadar fosfat serum, reseptor sensor kalsium (CaSR), dan vitamin D. Kelenjar paratiroid memiliki reseptor sensor kalsium (CaSR) yang dapat mendeteksi perubahan konsentrasi kalsium dalam plasma. Reseptor ini berperan penting dalam mengatur pelepasan PTH sebagai respons terhadap perubahan kalsium. Selain itu, vitamin D, terutama dalam bentuk aktifnya 1,25(OH)₂D, juga memengaruhi sintesis dan pelepasan PTH. Bentuk aktif vitamin D ini dihasilkan melalui konversi 25-hidroksivitamin D oleh enzim 1- α hidroksilase di sel tubulus proksimal ginjal. Vitamin D ini berikatan dengan reseptor vitamin D (VDR) di kelenjar paratiroid, sehingga memengaruhi sintesis RNA pembawa pesan PTH (PTH-mRNA) (23).



Gambar 2. Tiga siklus umpan balik yang menunjukkan pengaturan keseimbangan fosfat dalam tubuh (23).

Terdapat faktor tambahan yang memengaruhi pembentukan dan pelepasan PTH. *Fibroblast growth factor-23* (FGF-23) dan hormon fosfaturik, yang berasal dari osteosit dan

osteoblas, yang telah diidentifikasi sebagai agen yang dapat mengurangi pembentukan dan pelepasan PTH. Hubungan ini juga dipengaruhi oleh interaksi antara konsentrasi fosfat serum dan PTH. Dalam kondisi kadar kalsium serum yang rendah dan berlangsung lama, kelenjar paratiroid akan merespon dengan mengeluarkan PTH, yang dapat menyebabkan proliferasi dan hiperplasia sel paratiroid. Rangkaian peristiwa yang kompleks ini memiliki implikasi penting dalam penyakit ginjal kronik. Pada pasien PGK, gangguan dalam sekresi fosfat oleh tubulus ginjal menyebabkan peningkatan kadar fosfat serum. Hal ini berkontribusi pada risiko terjadinya hiperparatiroidisme sekunder (SHP). FGF-23 juga memainkan peran penting dalam hubungan antara kalsium serum, fosfat, dan PTH. Seiring PGK berkembang, kadar FGF-23 meningkat, menciptakan keseimbangan antara perlunya menormalkan konsentrasi fosfat serum dan aktivasi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Ketidakseimbangan ini, jika terganggu, dapat berkontribusi pada penurunan perkembangan SHP (23).

Sistem yang kompleks ini dinamakan α -Klotho, protein transmembran yang sebagian besar dihasilkan oleh ginjal. Meskipun awalnya dikenali sebagai agen supresi penuaan, α -Klotho juga berperan sebagai koreseptor FGF-23. Kekurangannya, terutama terlihat saat PGK berkembang, berkontribusi pada resistensi terhadap efek fosfaturik FGF-23, yang memperburuk retensi fosfat. Kelainan mineral dan tulang akibat penyakit ginjal kronik (CKD-MBD) adalah sindrom yang muncul seiring perkembangan PGK, ditandai dengan ketidakseimbangan metabolisme PTH, kalsium serum, fosfor, dan vitamin D. Gangguan ini tidak hanya memengaruhi kesehatan mineral dan tulang, tetapi juga dampak pada kalsifikasi pembuluh darah, osteodistrofi, dan hilangnya α -Klotho. Pengelolaan konsentrasi PTH serum menjadi penting dalam mengatasi manifestasi tulang terkait CKD-MBD, meskipun komplikasi di luar sistem tulang mungkin tetap ada (24).

2. Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronik (PGK) mengacu pada kondisi di mana terjadi penurunan fungsi ginjal dalam jangka panjang. Diagnosis PGK sering kali melibatkan keberadaan penyakit penyerta seperti hipertensi, diabetes, dan masalah kardiovaskular. Manajemen terapi yang efektif sangat penting untuk mencegah perkembangan PGK dan risiko terkait seperti gagal ginjal akut *acute kidney injury* (AKI), serta untuk meningkatkan keselamatan pasien dan pengobatan. PGK pada tahap awal umumnya tidak menunjukkan gejala yang jelas, dan sumber patologinya sering kali tidak dapat diidentifikasi, terutama karena biopsi ginjal jarang dilakukan. Pengidentifikasian dan penentuan PGK bergantung pada adanya kelainan struktural atau fungsi ginjal yang berlangsung selama minimal tiga bulan. Klasifikasi PGK didasarkan pada tingkat keparahan disfungsi ginjal yang dapat diukur menggunakan estimasi laju filtrasi glomerulus atau *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) yang dihitung dari kandungan kreatinin dalam darah dengan menggunakan rumus standar. Selain itu, PGK juga dapat terdeteksi melalui adanya masalah struktural dalam ginjal atau kerusakan kronik, terutama tanda albuminuria. PGK dalam perawatan awal biasanya tanpa gejala dan patologi yang mendasari perkembangannya sering tidak diketahui. Hal ini diidentifikasi dan ditentukan oleh adanya kelainan struktur ginjal atau fungsi (atau keduanya) yang ada selama minimal tiga bulan. PGK diklasifikasikan berdasarkan derajat disfungsi ginjal, yang diukur dengan eGFR yang berasal dari kreatinin serum menggunakan persamaan perkiraan standar serta ada atau tidak adanya kelainan struktural ginjal atau dengan bukti lain dari kerusakan ginjal kronik, khususnya albuminuria (25).

				Kategori Albuminuria persisten			
				Deskripsi dan rentang			
				A1	A2	A3	
				Normal atau meningkat ringan	Peningkatan sedang	Peningkatan berat	
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol	
Kategori laju filtrasi glomerulus (LFG) (ml/min/1,73 m ²) Deskripsi dan rentang	G1	Normal atau tinggi	≥90	55.6	1.9	0.4	57.9
	G2	Penurunan ringan	60-89	32.9	2.2	0.3	35.4
	G3a	Penurunan ringan hingga sedang	45-59	3.6	0.8	0.2	4.6
	G3b	Penurunan ringan hingga berat	30-44	1.0	0.4	0.2	1.6
	G4	Penurunan berat	15-29	0.2	0.1	0.1	0.4
	G5	Gagal ginjal	<15	0.0	0.0	0.1	0.1
					93.2	5.4	1.3

Gambar 3. Klasifikasi PGK Berdasarkan Kategori EGFR dan Albuminuria (26).

Prevalens PGK mengalami peningkatan di berbagai negara dan kini menjadi penyebab kematian yang berada di peringkat ke-18 secara global. Prevalens PGK di negara maju pada tingkatan sedang hingga berat (stadium G3 - G5) diperkirakan mencapai sekitar 5-6% berdasarkan survei populasi. Peningkatan prevalens ini terjadi dengan semakin bertambahnya usia dan lebih tinggi pada subyek sosio- ekonomi rendah serta populasi etnis tertentu. Menurut pedoman dari KDIGO, diagnosis PGK pada seorang anak dapat ditegakkan jika terdapat kelainan pada struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung minimal selama tiga bulan (26).

3. Morbiditas Kardiovaskular pada Penyakit Ginjal Kronik.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskular menjadi penyebab utama kematian pada populasi anak dengan PGTA. Risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular pada subyek PGTA lebih tinggi hingga 1.000 kali dibandingkan dengan populasi non-PGTA. Panduan dari *American Heart Association* (AHA) yang berfokus pada eliminasi risiko kardiovaskular pada anak berisiko tinggi mengklasifikasikan anak dengan PGTA dalam risiko tertinggi bersama dengan pasien hiperkolesterolemia familial homozigot, diabetes mellitus tipe 1, transplantasi jantung, atau aneurisma koroner akibat penyakit Kawasaki. Studi epidemiologis dan data klinis menunjukkan bahwa anomali kardiovaskular muncul sejak awal perkembangan gagal ginjal, tidak tergantung pada usia awitan, dan semakin memburuk saat dialisis dimulai (27).

Kekakuan arteri yang diffus dan non-oklusif, yang lebih sering ditemukan pada anak dan orang dewasa muda dengan PGTA, umumnya disebabkan oleh kalsifikasi pada lapisan media arteri dan sangat terkait dengan beberapa faktor spesifik terkait uremia seperti hipertensi, dialisis jangka panjang, dan kadar fosfat serum yang tinggi (28). Mayoritas penelitian menunjukkan bahwa LVH adalah kelainan jantung yang paling sering ditemukan pada anak dengan PGTA, bahkan ketika masih dalam tahap ringan dan terus berkembang seiring penurunan fungsi ginjal. LVH ini menyebabkan dominasi disfungsi diastolik yang kemudian berkembang menjadi disfungsi sistolik dan akhirnya menyebabkan gagal jantung. LVH juga berdampak pada sifat konduktif miokardium dan meningkatkan risiko aritmia (29,30). Walaupun faktor risiko klasik aterosklerosis jarang terjadi pada anak dibandingkan pada orang dewasa, tanda-tanda kerusakan kardiovaskular subklinis juga terdeteksi pada pasien anak. Beberapa faktor risiko yang dapat dimodifikasi, termasuk

hiperfosfatemi, hiperparatiroidisme, anemia, dan hipertensi, secara independen dapat memprediksi adanya kelainan kardiovaskular.¹ Pengendalian yang efektif terhadap faktor risiko kardiovaskular ini dapat meningkatkan kelangsungan hidup dan kesejahteraan masa depan pasien anak (27).

4. Hubungan Penyakit Ginjal Kronik, Performa Ventrikel, dan Fosfat.

Kondisi hiperfosfatemia pada pasien PGTA menjadi penyebab terjadinya kalsifikasi pada jaringan lunak, termasuk kalsifikasi pada jaringan vascular (31). Hilangnya fenotipe otot polos, ekspresi penanda tulang tertentu, dan mineralisasi matriks ekstraseluler terjadi akibat peningkatan kadar fosfat yang berasal dari sumber eksternal masuk ke dalam sel otot polos pada pembuluh darah yang terkultur. Proses ini secara bersama menyebabkan kalsifikasi pada dinding media pembuluh darah yang mengakibatkan kehilangan elastisitas normal pembuluh darah. Sebuah studi menggunakan arteri epigastrik inferior yang diambil dari pasien PGTA yang menjalani transplantasi ginjal menunjukkan bahwa terjadi kalsifikasi pada dinding media arteri dengan tingkat prevalens mencapai 44% (31). Dalam model hewan, juga telah ditunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kelebihan fosfat dan kalsifikasi dinding media pembuluh darah dalam kasus gagal ginjal (32).

Sebuah penelitian dilakukan dengan melakukan pengukuran dilatasi mediasi aliran di arteri brakialis sebelum dan dua jam setelah pemberian makanan dengan diet rendah fosfat sebanyak 400 mg dan 1200 mg. Asupan fosfat yang tinggi menghasilkan peningkatan kadar fosfat serum dalam dua jam dengan rerata 0,8 mg/dL dan signifikan mengurangi kemampuan arteri untuk melebar akibat aliran darah dengan rerata 4,5%. Temuan ini mendukung bahwa peningkatan yang signifikan dalam kadar fosfat serum, terutama setelah asupan fosfat secara oral, dapat memainkan peran penting dalam proses patogenesis penyakit kardiovaskular (32). Suatu penelitian lainnya menunjukkan bahwa kadar fosfat serum yang melebihi 5 mg/dL berhubungan dengan peningkatan indeks massa ventrikel kiri dan tingkat FGF-23 serum juga memiliki korelasi positif dengan massa ventrikel kiri (33).

Salah satu studi dari *clinical health study* (CHS) menunjukkan bahwa FGF-23 dapat menjadi faktor risiko independen untuk LVH, dengan berat ventrikel kiri meningkat sebesar 6,71 g untuk setiap dua kali lipat kenaikan FGF-23. Penambahan protein asam matriks tulang penghambat FGF-23 DMP1 pada tikus dengan PGTA menghasilkan penurunan ketebalan dinding ventrikel kiri, menunjukkan dampak yang signifikan terhadap perbaikan kondisi LVH. Faktor pertumbuhan *fibroblast-23* diyakini memicu LVH melalui aktivasi jalur pensinyalan tertentu. FGF-23 berikatan dengan FGFR4 dan α -*Klotho*, yang mengaktifkan jalur *fosfolipase S* γ (PLS γ) / faktor nuklir yang bergantung pada kalsineurin dari sel T teraktivasi (NFAT) (33). Analisis biopsi miokard pada pasien yang meninggal akibat PGK menunjukkan bahwa subyek pasien dengan LVH memiliki defisiensi FGFR4, NFAT, dan α -*Klotho* yang signifikan dibandingkan dengan subyek kontrol. FGF-23 memiliki kesamaan dengan Angiotensin II dalam memicu hipertrofi miokard yang melibatkan sinyal kalsium intraselular (34).

Berdasarkan penggunaan resonansi magnetik miokard untuk mengukur volume ekstraseluler, ditemukan bahwa FGF-23 memiliki korelasi positif dengan derajat fibrosis jantung. Pada pasien dengan fibrilasi atrium, ekspresi FGF-23 dan FGFR4 meningkat seiring dengan peningkatan fibrosis atrium, menunjukkan potensi peran jalur FGF-23/FGFR4 dalam pengembangan fibrilasi atrium melalui fibrosis atrium. FGF-23 yang berikatan dengan FGFR4 menghasilkan zat radikal bebas oksigen dan merangsang ekspresi *matriks metalloprotein-2* dalam jaringan miokard pasien dengan fibrilasi atrium, yang mengakibatkan fibrosis miokard. Faktor

genetik yang terkait dengan sistem *renin-angiotensin aldosteron* (RAAS) juga berhubungan dengan fibrosis ventrikel kiri (35).

Studi *cross-sectional* pada pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir menunjukkan bahwa hiperfosfatemia memiliki hubungan signifikan dengan peningkatan tekanan darah (33). Meskipun mekanisme yang tepat yang menghubungkan hiperfosfatemia dengan hipertensi masih belum sepenuhnya dipahami. Suatu penelitian juga menunjukkan bahwa eksposur media aorta ke tingkat fosfat yang tinggi dapat mengganggu vasodilatasi yang bergantung pada endotel. Peningkatan produksi endotelin-1, yang merupakan molekul yang menyempitkan pembuluh darah, juga telah dikaitkan dengan paparan tinggi fosfat pada sel endotel aorta (36). Penurunan ekspresi *α -Klotho* di ginjal dan penurunan kadar *α -Klotho* terlarut dalam serum juga telah diamati dalam studi tikus yang diberi diet tinggi fosfat. *α -Klotho* adalah protein yang terlibat dalam regulasi fosfat dan kalsium dalam tubuh, serta memiliki efek perlindungan terhadap jantung dan pembuluh darah. Gangguan dalam regulasi *α -Klotho* dapat berkontribusi pada perkembangan masalah kardiovaskular termasuk hipertensi (33).

Pasien PGTA yang memerlukan dialisis, beberapa penelitian klinis telah menunjukkan kemungkinan terjadinya perubahan fenotip dalam pengendapan kalsium. Hal ini menunjukkan berarti bahwa pasien yang awalnya memiliki penumpukan kalsium dalam arteri cenderung mengalami peningkatan kecepatan penumpukan kalsium tambahan dibandingkan dengan mereka yang awalnya tidak memiliki CAC. Ketika tingkat LFG turun di bawah 60 ml/menit per 1,73 m², kemampuan tubuh untuk menyaring dan mengeluarkan fosfor menurun, begitu pula produksi 1,25(OH)₂ vitamin D. Hiperfosfatemia dan hipokalsemia kemudian memicu sekresi hormon paratiroid dan pelepasan kalsium dari tulang, bersamaan dengan peningkatan produksi FGF-23. FGF-23 bekerja bersama dengan faktor *α -Klotho* pada ginjal untuk meningkatkan ekskresi fosfor (37). Gangguan dalam metabolisme mineral dan tulang ini terjadi bersamaan dengan hilangnya *α -Klotho* yang terkait dengan PGK sehingga dapat mempercepat penumpukan kalsium dalam arteri (37).

FGF-23, selain berperan dalam kalsifikasi, juga dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit kardiovaskular melalui beberapa jalur lain. FGF-23 dipercaya memiliki peran dalam perkembangan hipertensi dengan mengatur sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAAS). Penelitian eksperimental telah menunjukkan bahwa defisiensi 1,25(OH)₂D₃ yang dipengaruhi oleh FGF-23 dapat mengaktifkan RAAS. Gangguan sinyal 1,25(OH)₂D₃ pada tikus yang diteliti yang tidak memiliki reseptor vitamin D dapat meningkatkan ekspresi renin dalam ginjal dan produksi angiotensin II (AngII), yang pada akhirnya dapat menyebabkan hipertensi. Penelitian *in vitro* dan *in vivo* telah menunjukkan bahwa FGF-23 juga dapat secara langsung menyebabkan perubahan pada jantung (15).

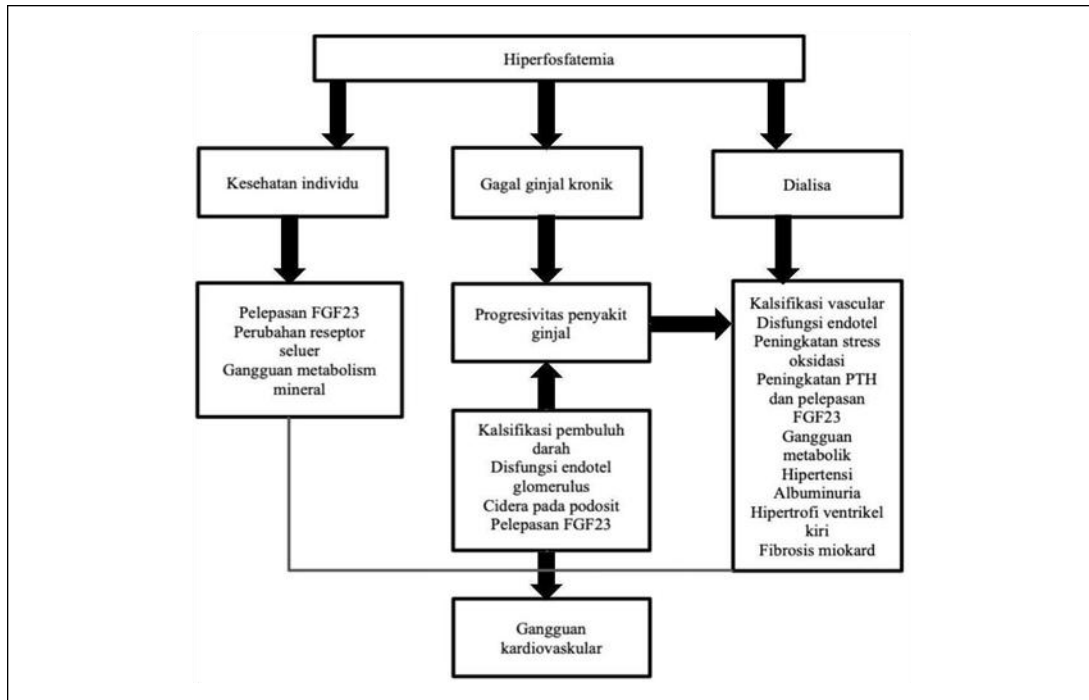
Suntikan FGF-23 yang diberikan ke dalam jantung atau aliran darah tikus dapat memicu perkembangan LVH (38). FGF-23 memicu hipertrofi jantung melalui aktivasi jalur seluler yang melibatkan faktor kalsineurin-nuklear yang bergantung pada *fibroblast growth factor receptor 4* (FGFR4) dari jalur sel T yang teraktivasi (kalsineurin-NFAT). Jalur ini dianggap mengatur perubahan pada jantung yang berkaitan dengan hipertrofi. FGF-23 dapat berikatan dengan FGFR4 secara independen dari koreseptornya, yaitu *α -Klotho* tidak diekspresikan di dalam jantung. Aktivasi jalur ini juga ditemukan dalam studi *case control* retrospektif kecil pada pasien dengan PGK pada masa anak. Pada pasien tersebut, keberadaan LVH secara kuat berkorelasi dengan peningkatan ekspresi FGF-23 di jantung dan defisiensi *α -Klotho* (39). Peningkatan ekspresi FGF-23 di jantung juga dikaitkan dengan regulasi yang lebih tinggi dari defisiensi protein Fetuin A,

yang sering ditemukan pada pasien PGK dan yang menjalani dialisis, diduga dapat berkontribusi pada percepatan VC. Meskipun Fetuin A bukan penghambat mineralisasi di luar tulang yang penting, peran pentingnya muncul ketika keseimbangan mineral tulang terganggu atau mekanisme perlindungan tambahan gagal. Fetuin A menghambat mineralisasi di luar tulang dengan menghambat agregasi gugus kalsium fosfat dan dapat menghambat mineralisasi yang tidak normal (37).

Osteoprotegerin (OPG) dan *sklerostin*, dua faktor yang berhubungan dengan metabolisme tulang, meningkat seiring dengan perkembangan stadium PGK sebelum hemodialisis dan terkait dengan peningkatan skor CAC, terutama pada pasien dengan spektrum PTH yang rendah. OPG adalah penghambat pembentukan sel osteoklas dan memiliki efek anti-resorptif. *Sklerostin*, di sisi lain, menghambat pembentukan sel osteoblas dan diproduksi dengan tingkat yang meningkat pada PGK lanjut oleh osteosit. *Dickkopf-1* (DKK1), yang menghambat pertumbuhan dan diferensiasi sel osteoblas, cenderung menurun seiring dengan perkembangan PGK dan berkaitan dengan pengendapan kalsium pada aorta, meskipun mungkin tidak terkait dengan CAC (37). *Matrix gla protein* (MGP), yang biasanya diproduksi oleh sel endotel dan sel otot polos dalam pembuluh darah, memiliki peran dalam menghambat pengendapan dan kristalisasi kalsium dalam pembuluh darah dengan mengikat ion kalsium positif ke residu asam glutamat yang telah mengalami γ -karboksilasi dan sering terfosforilasi. Tikus yang tidak memiliki ekspresi MGP mengalami kalsifikasi arteri yang parah dan berisiko pecahnya pembuluh darah dalam waktu dua bulan (40).

Sebuah tinjauan yang dilakukan oleh Zhou dkk.,⁶⁰ telah mengkaji penelitian yang mengungkapkan dampak tingginya kadar fosfat terhadap perkembangan penyakit kardiovaskular. Peningkatan kadar fosfat dapat memicu aktivasi sistem saraf simpatis, menghasilkan peningkatan dalam ekspresi renin sehingga mengakibatkan peningkatan kadar angiotensin dalam sirkulasi, mengganggu vasodilatasi yang bergantung pada endotel, meningkatkan produksi endotelin-1, mengurangi regulasi ekspresi *α -Klotho* di ginjal. Tingginya kadar fosfat mendorong kalsifikasi pembuluh darah dengan cara meningkatkan regulasi ekspresi pit, merangsang transkripsi osteogenik dalam sel otot polos pembuluh darah, memicu produksi sitokin pro-inflamasi, menginduksi apoptosis dan autofagi, mengurangi kadar fetuin-A, serta mengubah struktur matriks ekstraselular (40).

Kalsifikasi katup jantung diperantarai oleh aktivasi jalur NF- κ B-AKT/ERK dan peningkatan ekspresi pit-1. Aterosklerosis juga dapat menyebabkan meningkatnya sintase oksida nitrat endotel (eNOS), induksi apoptosis pada sel endotel, dislipidemia terkait FGF-23, dan pengurangan kalsitriol yang mendorong penyerapan lipoprotein densitas rendah teroksidasi (ox-LDL) di dalam makrofag. Hipertrofi ventrikel kiri dan fibrilasi ventrikel semakin diperparah akibat pengikatan independen *α -Klotho* antara FGF-23 dengan FGFR4, hipertrofi kardiomyosit yang bergantung pada Ca^{2+} , serta induksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan aktivasi Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS) oleh FGF-23. Semua ini menekankan peran yang signifikan dari peningkatan kadar fosfat dalam patogenesis komplikasi kardiovaskular pada pasien PGTA (33).



Gambar 4. Patofisiologi Hiperfosfatemia pada Berbagai Populasi (27).

KESIMPULAN

Penyakit ginjal kronik (PGK) pada anak merupakan masalah kesehatan serius yang tidak hanya berdampak pada fungsi ginjal, tetapi juga meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular, terutama hipertrofi ventrikel kiri (LVH). Salah satu faktor penting yang berperan dalam perkembangan komplikasi tersebut adalah hiperfosfatemia.

Kelebihan kadar fosfat darah pada pasien PGK menyebabkan kalsifikasi vaskular, gangguan elastisitas pembuluh darah, dan disfungsi endotel, yang berujung pada peningkatan tekanan darah dan beban kerja jantung. Selain itu, peningkatan kadar FGF-23 dan penurunan ekspresi α -Klotho turut memperburuk kondisi kardiovaskular melalui mekanisme yang memicu hipertrofi miokard, fibrosis, serta aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Dengan demikian, terdapat hubungan yang kuat antara kadar fosfat darah yang tinggi dengan penurunan fungsi sistolik jantung serta penebalan ventrikel kiri pada pasien anak dengan PGK tahap akhir. Pengendalian kadar fosfat melalui diet, pengobatan, dan manajemen metabolisme mineral merupakan langkah penting untuk mencegah dan memperlambat progresivitas komplikasi kardiovaskular pada pasien anak dengan PGK.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, Callaghan AO, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016;1–18.
2. Webster AC, Nagler E V, Morton RL, Masson P. Seminar Chronic kidney disease. Lancet [Internet]. 2017;389(10075):1238–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
3. Bunchman CDWKRBT. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. 2016;0498:211–7.

4. Chapters B, Papers O, Mitsnefes MM, Schneider MF, Salusky IB. SHARE @ Children ' s Mercy FGF23 and Left Ventricular Hypertrophy in Children with CKD . 2018;13(1):45–52.
5. Chesnaye NC, Stralen KJ Van, Bonthuis M, Harambat J, Groothoff JW, Jager KJ. Survival in children requiring chronic renal replacement therapy. 2018;585–94.
6. Harambat J, Stralen KJ Van, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. 2012;363–73.
7. Shroff R, Jr DJW, Mitsnefes MM. Cardiovascular complications in children with chronic kidney disease. Nat Publ Gr. 2011;7(NOVEMBER).
8. Chavers BM, Molony JT, Solid CA, Rheault MN, Collins AJ, Medical M. HHS Public Access. 2016;41(2):612–26.
9. Zoccali C, Mallamaci F, Adameczak M, Oliveira RB De, Massy ZA, Sarafidis P, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease : a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. Cardiovasc Res [Internet]. 2023;119(11):2017–32. Available from: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad083>
10. Khayat SH El, Sallam DE, Abdel-wahed MA. Vascular and Lipid profile in Children with Chronic Kidney Disease Vascular and Lipid profile in Children with Chronic Kidney Disease. 2023;(January).
11. Cho H, Choi HJ, Kang HG, Ha I soo, Cheong H Il, Han KH, et al. Influence of the Method of Definition on the Prevalence of Left-Ventricular Hypertrophy in Children with Chronic Kidney Disease : Data from the Know-Ped CKD Study. 2017;06351:406–15.
12. Mencarelli F, Fabi M, Corazzi V, Doyon A, Masetti R, Bonetti S, et al. Left ventricular mass and cardiac function in a population of children with chronic kidney disease. 2014;893–900.
13. Sharif DA. LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE IN LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN CHRONIC. 2021;(January).
14. Hu B, Wang Y, Yu L, Cao L, Liu S, Zhong L. Biomimetic wrinkled prebiotic microspheres with enhanced intestinal retention for hyperphosphatemia and vascular calcification. 2025;5286(January):1–16.
15. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu M chang, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. 2011;121(11).
16. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, Ishani A, Kalra PA. Serum Phosphorus Levels Associate with Coronary Atherosclerosis in Young Adults. 2009;397–404.
17. Koljonen L, Enlund-cerullo M, Hauta-alus H, Holmlund-suila E, Valkama S, Rosendahl J, et al. Phosphate Concentrations and Modifying Factors in Healthy Children From 12 to 24 Months of Age. 2021;106(10):2865–75.
18. Aging H. Importance of Dietary Phosphorus for Bone Metabolism and Healthy Aging. 2020;
19. Fourtounas C. Phosphorus metabolism in chronic kidney disease. 2011;15(Suppl 1):50–2.
20. Marks J. The role of SLC34A2 in intestinal phosphate absorption and phosphate homeostasis. 2019;165–73.
21. Jansson KP, Yu ASL, Stubbs JR. Contribution of Phosphate and FGF23 to CKD Progression. 2023;31(4):306–11.
22. Wagner CA, Egli-spichtig D, Rubio-aliaga I. Updates on renal phosphate transport. 2025;0.
23. Sr EH, Eledrisi M, Khan F, Elzouki A naser Y. Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease : Pathophysiology and Management. 2021;25(7):1–9.
24. Hu Y, Chen F, Ye H, Lu B. Integrative analysis of the gut microbiome and metabolome in a rat model with stress induced irritable bowel syndrome. Sci Rep. 2021;11(1):1–11.
25. Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M, Sequist TD, et al. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. Am J Med [Internet]. 2016;129(2):153-162.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.08.025>
26. Murton M, Anna DG leggett, Jose J, Sanchez G, James G, Wittbrodt E, et al. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria : A Systematic Review. 2021;180–200.
27. Raikou VD. Serum phosphate and chronic kidney and cardiovascular disease: Phosphorus potential implications in general population. 2021;10(5):76–87.
28. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. 2016;9(4):583–91.
29. Jankowski J. Cardiovascular Disease in Chronic. 2021;1157–72.
30. Warrens H, Banerjee D. CVD in CKD Patients Cardiovascular Complications of Chronic

31. Kidney Disease : An Introduction CVD in CKD : An Introduction. 2022;1–4.
32. Suki WN, Moore LW. PHOSPHORUS REGULATION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. 2016;6–9.
33. Bacchetta J, Bernardor J, Garnier C, Naud C, Ranchin B. Hyperphosphatemia and Chronic Kidney Disease : A Major Daily Concern Both in Adults and in Children. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00665-8>
34. Zhou C, Shi Z, Ouyang N, Ruan X. Hyperphosphatemia and Cardiovascular Disease. 2021;9(March):1–11.
35. Mhatre KN, Wakula P, Klein O, Bisping E, Völkl J, Pieske B, et al. Crosstalk between FGF23 - and angiotensin II - mediated - Ca²⁺ signaling in pathological cardiac hypertrophy. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2018;75(23):4403–16. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2885-x>
36. Böckmann I, Lischka J, Richter B, Deppe J, Rahn A, Fischer D christiane, et al. FGF23-Mediated Activation of Local RAAS Promotes Cardiac Hypertrophy and Fibrosis. 2019;1–16.
37. Maizel J, Six I, Okazaki H, Gross P, Cagnard J. Direct , Acute Effects of Klotho and FGF23 on Vascular Smooth Muscle and Endothelium. 2014;9(4).
38. Reiss AB, Miyawaki N, Moon J, Kasselmann LJ, Voloshyna I, Jr RDA, et al. Review article CKD , arterial calci fi cation , atherosclerosis and bone health : Inter- relationships and controversies. 2018;278(July):49–59.
39. Vogt I, Leifheit-nestler M. FGF23 and Phosphate – Cardiovascular Toxins in CKD. 2019;
40. Leifheit-nestler M, Siemer R, Flasbart K, Richter B, Kirchhoff F, Ziegler WH, et al. Original Articles Induction of cardiac FGF23 / FGFR4 expression is associated with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. 2016;(December 2015):1088–99.
41. Morena M, Jaussent I, Dupuy A marie, Bargnoux A sophie, Kuster N, Chenine L, et al. Osteoprotegerin and sclerostin in chronic kidney disease prior to dialysis : potential partners in vascular calci fi cations. 2015;1–12.