

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA KADAR ALPHA KLOTRO SERUM
DENGAN HIPERTROFI VENTRIKEL KIRI
PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK**

**ASSOCIATION BETWEEN ALPHA KLOTRO SERUM LEVEL
WITH LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY
IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS**

Disusun dan Diajukan oleh :

**A. PURNAMASARI
C015171014**



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2023

**HUBUNGAN ANTARA KADAR ALPHA KLOTHO SERUM
DENGAN HIPERTROFI VENTRIKEL KIRI
PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK
ASSOCIATION BETWEEN ALPHA KLOTHO SERUM LEVEL
WITH LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY
IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS**

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan Diajukan oleh :

**A. PURNAMASARI
C015171014**

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN ANTARA KADAR ALPHA KLOTRO SERUM DENGAN HIPERTROFI
VENTRIKEL KIRI PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK**

**ASSOCIATION BETWEEN ALPHA KLOTRO SERUM LEVEL WITH LEFT VENTRICULAR
HYPERTROPHY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS**

Disusun dan diajukan oleh :

A.PURNAMASARI

Nomor Pokok : C015171014

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 April 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



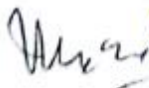
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001

Pembimbing pendamping



Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp. PD, K-GH
NIP. 195103181978031001

Ketua Program Studi **Spesialis 1**



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp. P(K), Sp. PD, KP
NIP. 197508132008121001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



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



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : dr. A. Purnamasari

NIM : C015171014

Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : “ Hubungan Kadar Alpha Klotho Serum dengan Hipertrofi Ventrikel Kiri Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis 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, April 2023

Yang menyatakan,



dr. A. Purnamasari

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa 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 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 dan juga Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus guru, orang tua, selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak telah menjadi sosok guru dan orangtua yang senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta senantiasa memberikan jalan keluar atas kesulitan yang saya hadapi di saat menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. H. Andi Muh Takdir, Sp.An, KMN** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku guru besar kami dan juga mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu mendidik, membimbing, mengarahkan, dan memberi nasihat kepada saya. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas perhatian dan kesediaan beliau menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terimakasih karena telah menjadi guru dan orang tua untuk saya selama ini.
6. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku mantan Ketua Program Studi Sp-1 dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan perhatian, motivasi, membimbing, mengawasi, dan memberikan banyak saran dan kemudahan selama proses pendidikan mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM** selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan dan arahnya selama proses pendidikan.
8. **Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, K-EMD** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

9. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD, K-GH, Sp.GK, Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH, dan dr. Pendrik Tandean, Sp.PD, K-KV** selaku pembimbing karya akhir saya. Terimakasih atas kesediaannya dalam membimbing, sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.
10. **Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD dan Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD, K-KV** selaku penguji karya akhir saya, atas kesediaannya memberi masukan dan arahan untuk perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini serta memberi motivasi untuk menyelesaikan pendidikan ini dengan baik.
11. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
12. **Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, K-EMD; Dr. dr. Fardah Akil, Sp.PD, K-GEH; Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K); Dr.dr. Faridin HP, Sp.PD, KR, dan DR.dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH** selaku pembimbing tugas referat dan laporan kasus saya selama masa Pendidikan dokter spesialis Ilmu Penyakit Dalam karena telah memotivasi, mengoreksi, diskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan tugas referat saya
13. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
14. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit yang menjadi tempat saya belajar, RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal, RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RS. Penajam Paser Utara (Kal-Tim) atas segala

bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.

15. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga saat ini. Kepada **Pak Udin, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Fira, Pak Hari, Ibu Yayuk, Pak Razak, dan Kak Asmi**, serta paramedis dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, terima kasih banyak bantuannya selama ini.
16. Kepada teman-teman angkatan, “Interna Juli 2017”: **dr. Idfa, dr. Akiko, dr. Ulfa, dr. Niza, dr. Roghaya, dr. Fausan, dr. Andhika Hamdani, dr. Andika Sulaiman, dr. Rizal, dr. Hendra, dr. Febri, dr. Rifal, dr. Refi dan dr. Yogi** atas perhatian, bantuan, dan motivasinya kepada saya walau mereka telah lebih dahulu menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.
17. Kepada teman-teman seperjuangan di BOARD 46. Terima kasih atas kebersamaan dan diskusi selama persiapan ujian. Kepada, **dr. A. Purnama Sari, dr. Florean, dr. Ramdhan, dr. Juslan, dr. Yusuf Haz, dr. Resti, dr. Nurfathanah, dr. Erza, dr. Henny, dr. Jumiati, dr. Nur Fatma, dr. Restu, dr. Jimmi, dr. Faizal, dr. Yusuf Irianto, dr. Sheila, dr. Rizky Nur Harun, dan dr. Sudarman**, terima kasih atas segala bentuk kebersamaan dan dukungannya.
18. Kepada senior dan teman-teman kelompok penelitian CKD-MBD, **dr. Ayu Fitriani, dr. Akiko, dr. Abdul Mubdi, dr. Adeh, dr. Endang, dr. Puspa, dr. Irham, dan dr. Wahyudi**, terima kasih atas kebersamaan dan kerjasamanya dalam menyelesaikan penelitian berkelompok ini.
19. Kepada teman-teman yang kebersamai selama pendidikan, **Januari 2018, Juli 2018, dan Januari 2019**, terima kasih atas doa, dukungan semangat, motivasi, dan jalinan persaudaraan selama saya menjalani pendidikan ini.

20. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa terimakasih, cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya **Drs. H. A. Muh. Gaffar** dan **Ir. Hj. Gusti Aidar NR**, juga kepada mertua saya **Drs. H. Saida Daaming** dan **Hj. Rosdah Muthalib, SH (Almh)**. atas segala dukungan, kesabaran, pengorbanan, dan doa yang tak pernah putus untuk saya selama menjalani pendidikan dokter spesialis sehingga bisa berada pada titik ini.

Terima kasih kepada suami saya tercinta **dr. Muhammad Zulkifli, Sp.An**, yang selalu mendoakan, mendampingi, membantu, dan memberikan semangat untuk menyelesaikan pendidikan ini, juga untuk putra kami, **Muhammad Assad Prananda Zulkifli**, terima kasih untuk selalu bersabar dan menemani dalam menjalani tugas untuk menyelesaikan pendidikan. Kepada saudara saya, **A. Putiayu Oktadiani**, **A. Putra Raga Pratama**, dan **A. Puji Dian Lestari**, serta seluruh **keluarga besar** atas bantuan, dukungan, dorongan, motivasi dan doa agar saya dapat menyelesaikan pendidikan ini dan dapat bermanfaat untuk banyak orang.

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

Makassar, April 2023

A. Purnamasari

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Tesis.....	i
Lembar Pengesahan Tesis.....	
Pernyataan Keaslian Tesis	ii
Kata Pengantar	iii
Daftar Isi	ix
Daftar Tabel	xi
Daftar Gambar	xii
Daftar Singkatan	xiii
Abstrak.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
Latar Belakang	1
Rumusan Masalah.....	3
Tujuan Penelitian	3
Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
Penyakit Ginjal Kronis.....	5
Penyakit Kardiovaskular pada Penyakit Ginjal Kronik	6
Hipertrofi Ventrikel Kiri.....	6
Alpha Klotho.....	8
Alpha Klotho pada Penyakit Ginjal Kronik.....	9
Hubungan Alpha Klotho dengan Hipertrofi Ventrikel Kiri.....	9
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, dan HIPOTESIS	12
Kerangka Teori	12
Kerangka Konsep.....	12
Variabel Penelitian.....	13
Hipotesis Penelitian	13
BAB IV METODE PENELITIAN	14
Desain Penelitian	14
Waktu dan Tempat Penelitian.....	14
Populasi dan Sampel Penelitian	14
Kriteria Inklusi.....	14
Besarnya Sampel	15
Metode Pengumpulan Sampel	15
Alat dan bahan	15
Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	16
Analisa Data.....	18
Etik Penelitian.....	19
Alur Penelitian	20
BAB V HASIL PENELITIAN	21
Karakteristik Subjek.....	21
Hubungan Kadar Alpha Klotho dengan IMVK.....	22
Hubungan Kadar Alpha Klotho dengan Kejadian HVK.....	23
Hubungan Variabel Perancu dengan HVK pada Pasien PGK.....	24
BAB VI PEMBAHASAN	25
Karakteristik Subjek Penelitian.....	25
Analisis Hubungan Kadar Alpha Klotho dengan IMVK dan HVK.....	25

Analisis Hubungan Variabel Perancu dengan Kejadian HVK.....	27
BAB VII PENUTUP	28
Ringkasan.....	28
Kesimpulan	28
Saran	28
DAFTAR PUSTAKA	29

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kategori LFG pada PGK	16
Tabel 2. Karakteristik Subjek Penelitian.....	21
Tabel 3. Korelasi Klotho dengan IMVK.....	22
Tabel 4. Kadar Klotho menurut HVK.....	23
Tabel 5. Sebaran HVK menurut Umur, Jenis Kelamin, IMT, DM dan Hipertensi.....	24

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori	12
Gambar 2. Kerangka Konsep	13
Gambar 3. Alur Penelitian	20
Gambar 4. Korelasi Klotho dengan IMVK.....	22
Gambar 5. Perbandingan Kadar Klotho menurut HVK.....	23

DAFTAR SINGKATAN

K/DOQI	: <i>Kidney Disease Quality Outcome Initiative</i>
AER	: <i>Albumin Excretion Rate</i>
ACR	: <i>Albumin Creatinin Ratio</i>
ADAM10	: <i>ADAM metallopeptidase Domain 10</i>
ADAM 17	: <i>ADAM metallopeptidase Domain 17</i>
AT1	: <i>Angiotensin II type I receptor</i>
IGF-1	: <i>Insulin like Growth Factor-1</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-β</i>
TRPC6	: <i>Transient Receptor Potential Cation subfamily c member 6</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
JNK	: <i>Jun N Terminal Kinase</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor α</i>
IFN γ	: <i>Interferon γ</i>
1,25D3	: <i>1,25 dihydroxcholecalciferol</i>
PGK	: <i>Penyakit ginjal kronik</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol 3 kinase</i>
NFAT	: <i>Nuclear Factor of Activated T Cell</i>
LVMI	: <i>Left Ventricular Mass Index</i>
LV	: <i>Left Ventricular</i>
RWT	: <i>Relative wall thickness</i>
LFGe	: <i>Laju filtrasi glomerulus Estimasi</i>

FGF23 : *Fibroblast growth factor 23*

CKD-MBD : *Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder*

PNC : *Pyelonephritis Chronic*

NKF-KDIGO : *The National Kidney Foundation Kidney Disease Improving Global Outcomes*

LFG : *Laju Filtrasi Glomerulus*

CKD-EPI : *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

HVK : *Hipertrofi Ventrikel Kiri*

IMVK : *Indeks Massa Ventrikel Kiri*

EFVK : *Ejeksi Fraksi Ventrikel Kiri*

ABSTRACT

A. Purnamasari : ASSOCIATION BETWEEN ALPHA KLOTHO'S SERUM LEVEL WITH LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

Introduction : In chronic kidney disease (CKD), the α -Klotho level serum, a protein that is mainly expressed in the kidneys and has various functions, including as a co-receptor of fibroblast growth factor-23 (FGF-23), which helps increase the phosphate excretion in the kidney and has anti-fibrotic, anti-proliferative, anti-inflammatory, and protective effects on the endothelium, is in deficient state. Low serum α -Klotho level have been linked to cardiac remodeling and left ventricular hypertrophy (LVH). The purpose of this study was to understand the relationship between α -Klotho level, left ventricular mass index, and LVH event in CKD patients.

Methods : This cross-sectional study involved 74 CKD subjects with stage 3 (n=18), stage 4 (n=19), stage 5 non-dialysis (n=20) and stage 5 dialysis (n=17) distribution at Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin University Hospital Makassar from August 2022 until October 2022. The ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kit method was used to determine the α -Klotho level. Echocardiography is performed by an experienced cardiologist.

Results : There was a negative correlation between serum α -Klotho level and left ventricular mass index(LVMI) (R = -0.119), and the mean value of serum α -Klotho level was lower in LVH subjects than non-LVH subjects, 522.7 pg/ml versus 554.5 pg/ml, but this was not statistically significant (p>0.05). Obtained LVH risk factors, such as gender, age, obesity, hypertension, and diabetes mellitus, are independent of the incidence of LVH in CKD.

Conclusion : In this study, there was no statistically significant correlation between α -Klothos's serum level with incidence of left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients.

Keywords: α -Klotho, left ventricular hypertrophy, chronic kidney disease

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penyakit ginjal kronis (PGK) didefinisikan sebagai kelainan struktur dan atau fungsi ginjal, selama > 3 bulan yang berdampak bagi kesehatan. Kelainan struktur dapat berupa ditemukannya satu atau lebih dari tanda-tanda berupa albuminuria (*albumin excretion rate* 30 mg/24 jam; *albumin creatinine ratio* ≥ 30 mg/g kreatinin), abnormalitas pada sedimen urin, gangguan elektrolit dan abnormalitas yang berhubungan dengan kerusakan tubulus, abnormalitas pada pemeriksaan histologi, abnormalitas struktural pada pemeriksaan radiologi, dan riwayat transplantasi ginjal. Penyakit ginjal kronik juga didefinisikan sebagai penurunan LFG (< 60 ml/menit/1,73m² luas permukaan tubuh/LPT) walaupun tidak ditemukan kelainan struktur ginjal.^{1,2}

Perlangsungan PGK dibagi menjadi lima tahapan berdasarkan penurunan LFG yaitu tahap 1 (LFG > 90 ml/menit/1,73 m² LPT), tahap 2 (LFG 60-89 ml/menit/1,73m² LPT), tahap 3 (LFG 30-59 ml/menit/1,73 m² LPT), tahap 4 (LFG 15-29 ml/menit/1,73 m² LPT), dan tahap 5 (LFG < 15 ml/menit/1,73 m² LPT).¹

Diperkirakan sekitar 13%-15% populasi dewasa mengalami PGK dalam berbagai tahapan. Penyakit ginjal kronik merupakan masalah kesehatan penting oleh karena angka kejadiannya yang semakin meningkat serta tingginya angka morbiditas dan mortalitas yang diakibatkannya, yang utamanya disebabkan oleh penyakit kardiovaskular (PKV). Individu dengan LFG < 60 ml/menit/1,73m² LPT memiliki resiko kematian 2 kali akibat PKV dan resiko ini meningkat menjadi 20 kali pada saat individu tersebut menjalani dialisis.^{3,4}

Tingginya angka kejadian PKV pada pasien PGK disebabkan oleh (1) kesamaan faktor resiko untuk PGK dan PKV seperti faktor gaya hidup, hipertensi, diabetes, sindroma metabolik; (2) adanya faktor resiko yang berkaitan dengan kondisi PGK seperti peningkatan status proinflamasi, hipervolemia, gangguan metabolisme mineral dan tulang, anemia, peningkatan aktivitas renin-angiotensin, aktivitas simpatis, malnutrisi, pengaruh toksin uremia, peningkatan aktivitas FGF-23, serta penurunan kadar α -Klotho.⁶

Spektrum kelainan kardiovaskuler pada PGK dapat berupa hipertrofi ventrikel kiri (HVK), penyakit arteri koronaria, gagal jantung, dan kardiomiopati.^{5,6} Kelainan PKV yang paling sering ditemukan pada pasien PGK adalah HVK. Hipertrofi ventrikel kiri didapatkan 50-70% pada pasien PGK tahap 3-4 dan meningkat menjadi 90% pada tahap 5 atau pada pasien PGK yang membutuhkan dialisis.^{7,8}

Secara umum HVK di definisikan sebagai peningkatan massa ventrikel kiri dengan atau tanpa peningkatan ketebalan dinding yang disebabkan oleh adanya beban hemodinamik berupa beban tekanan (*pressure overload*) atau beban volume (*volume overload*). Faktor-faktor lain yang ikut berperan pada kejadian HVK secara umum adalah umur, jenis kelamin, ras, obesitas, pengaruh aktivasi sistem renin-angiotensin, endotelin-1, dan sistem simpatis, serta pengaruh insulin, *growth factor*, dan peranan faktor genetik.⁹

α -Klotho, suatu protein yang awalnya dikenal sebagai protein *anti-aging*, pada berbagai penelitian dibuktikan memiliki berbagai macam fungsi, antara lain sebagai ko-reseptor dari *fibroblast growth factor-23* (FGF-23) yang berperan dalam meningkatkan ekskresi fosfat di ginjal, mempunyai efek anti-fibrosis, anti-proliferatif, anti-inflamasi dan efek proteksi terhadap endotel. α -Klotho utamanya disintesa di ginjal, sebagian kecil di

kelenjar paratiroid dan pleksus koroid. Pada PGK dengan menurunnya fungsi ginjal yang merepresentasikan penurunan massa ginjal, sintesa α -Klotho menurun.¹⁰

Pada pasien PGK penurunan kadar α -Klotho dilaporkan berhubungan dengan kejadian HVK, seperti yang dilaporkan oleh Semba RD dkk,¹¹ Seifert ME dkk,¹² Yang K dkk.¹³ Penelitian Yang dkk membuktikan bahwa suplemen α -Klotho pada hewan coba mencegah terjadinya HVK.¹³

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang diajukan adalah :
Bagaimana hubungan antara kadar α -Klotho serum dengan kejadian HVK pada pasien PGK.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar α -Klotho serum dengan HVK pada pasien PGK.

2. Tujuan Khusus

- Menilai hubungan antara kadar α -Klotho dengan IMVK.
- Menilai hubungan antara kadar α -Klotho dengan HVK.
- Menilai pengaruh usia, jenis kelamin, Diabetes Mellitus, indeks massa tubuh (IMT) dan hipertensi terhadap kadar α -Klotho dengan HVK.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjelaskan patomekanisme HVK dan hubungannya dengan dinamika kadar α -Klotho pada pasien PGK.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronis (PGK) didefinisikan sebagai kelainan struktur dan atau fungsi ginjal, selama > 3 bulan yang berdampak bagi kesehatan. Kelainan struktur dapat berupa ditemukannya satu atau lebih dari tanda-tanda berupa albuminuria (*albumin excretion rate* 30 mg/24 jam; *albumin creatinine ratio* \geq 30 mg/g kreatinin), abnormalitas pada sedimen urin, gangguan elektrolit dan abnormalitas yang berhubungan dengan kerusakan tubulus, abnormalitas pada pemeriksaan histologi, abnormalitas struktural pada pemeriksaan radiologi, dan riwayat transplantasi ginjal. Penyakit ginjal kronik juga didefinisikan sebagai penurunan LFG (< 60 ml/menit/1,73m² LPT) walaupun tidak ditemukan kelainan struktur ginjal.^{1,2}

Perlangsungan PGK dibagi menjadi lima tahapan berdasarkan penurunan LFG yaitu tahap 1 (LFG > 90 ml/menit/1,73 m² luas permukaan tubuh/LPT), tahap 2 (LFG 60-89 ml/menit/1,73m² LPT), tahap 3 (LFG 30-59 ml/menit/1,73 m² LPT), tahap 4 (LFG 15-29 ml/menit/1,73 m² LPT), dan tahap 5 (LFG < 15 ml/menit/1,73 m² LPT).¹

Diperkirakan sekitar 13%-15% populasi dewasa mengalami PGK dalam berbagai tahapan. Penyakit ginjal kronik merupakan masalah kesehatan penting oleh karena angka kejadiannya yang semakin meningkat serta tingginya angka morbiditas dan mortalitas yang diakibatkannya, yang utamanya disebabkan oleh penyakit kardiovaskular (PKV).^{3,4}

B. Penyakit Kardiovaskular pada Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien PGK. Individu dengan LFG < 60 ml/menit/1,73m² LPT memiliki resiko kematian 2 kali akibat PKV dan resiko ini meningkat menjadi 20 kali pada saat individu tersebut menjalani dialisis. Spektrum kelainan kardiovaskuler pada PGK dapat berupa hipertrofi ventrikel kiri (HVK), penyakit arteri koronaria, gagal jantung, dan kardiomiopati.^{3,5,6}

Tingginya angka kejadian PKV pada pasien PGK disebabkan oleh (1) kesamaan faktor resiko untuk PGK dan PKV seperti faktor gaya hidup, hipertensi, diabetes, sindroma metabolik; (2) adanya faktor resiko yang berkaitan dengan kondisi PGK seperti peningkatan status proinflamasi, hipervolemia, gangguan metabolisme mineral dan tulang, anemia, peningkatan aktivitas renin-angiotensin, aktivitas simpatis, malnutrisi, pengaruh toksin uremia, peningkatan aktivitas FGF-23, serta penurunan kadar α -Klotho.⁶

Kelainan PKV yang paling sering ditemukan pada pasien PGK adalah HVK. Hipertrofi ventrikel kiri didapatkan 50-70% pada pasien PGK tahap 3-4 dan meningkat menjadi 90% pada tahap 5 atau pada pasien PGK yang membutuhkan dialisis.^{7,8}

C. Hipertrofi Ventrikel Kiri

Secara umum HVK di definisikan sebagai peningkatan massa ventrikel kiri dengan atau tanpa peningkatan ketebalan dinding yang disebabkan oleh adanya beban hemodinamik berupa beban tekanan (*pressure overload*) atau beban volume (*volume overload*). Faktor-faktor lain yang ikut berperan pada kejadian HVK secara umum adalah umur, jenis kelamin, ras, obesitas, pengaruh aktivasi sistem renin-angiotensin, endotelin-

1, dan sistem simpatis, serta pengaruh insulin, *growth factor*, dan peranan faktor genetic.^{9,14,15,36}

Hipertrofi ventrikel kiri dapat ditentukan antara lain dengan pemeriksaan EKG, ekokardiografi, serta *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) (Bress dkk, 1999).⁹

Ekokardiografi dianggap sebagai pemeriksaan yang paling bernilai untuk mengukur massa ventrikel kiri, dengan sensitivitas 10 kali lebih tinggi dari EKG (Carr dkk, 1985). Penelitian Framingham menunjukkan bahwa HVK ditentukan melalui ekokardiografi lebih mempunyai nilai prognostik dibanding dengan EKG (Levy dkk, 1989). Ekokardiografi selain lebih sensitif juga mempunyai kelebihan untuk mendeteksi fungsi dan kelainan-kelainan anatomis jantung. Dengan pemeriksaan ekokardiografi, HVK dapat ditentukan melalui pengukuran berat massa ventrikel kiri dalam gram dibagi dengan tinggi badan dalam meter atau luas permukaan tubuh dalam meter persegi (Devereux, 1990).^{9,16,18}

Miokardium secara garis besar dapat dibagi atas 2 komponen yaitu komponen miosit dan komponen non-miosit yang terdiri dari jaringan interstitial, sel otot polos vaskuler dan sel endotel. Fibroblast dan kolagen merupakan komponen yang sangat penting dari komponen interstitial, dimana bagian inilah yang membentuk jaringan ikat miokardial. Pada HVK akibat PGK seluruh komponen miokard terlibat (Kahan, 1998).^{9,15}

Adanya faktor resiko yang berkaitan dengan kondisi PGK (*uremic related risk factors*) seperti hipervolemia, akan menyebabkan peningkatan tekanan dinding ventrikel kiri, yang selanjutnya akan mengaktifasi reseptor-reseptor pada jaringan miokard. Aktivasi reseptor ini akan merangsang pengeluaran kalsium intrasel dan mengaktifasi *calcineurin*, mengaktifasi *proto-oncogene* seperti *c-myc* dan *c-jun*, yang akan merangsang sintesa

protein. Melalui mekanisme yang sama mediator-mediator neurohormonal seperti Ang-II dan endothelin juga akan menyebabkan hipertrofi miosit, pembentukan kolagen dan fibroblast (Morgan dkk, 1991).^{9,13,19,20,21}

Berdasarkan indeks massa ventrikel kiri (IMVK) dan ketebalan relatif dinding ventrikel pada pemeriksaan ekokardiografi terdapat 4 tipe dari HVK/remodeling ventrikel yaitu, normal, remodeling konsentrik, hipertrofi,konsentrik dan hipertrofi eksentrik. Besarnya IMVK diperoleh dari pembagian massa ventrikel kiri dengan luas permukaan tubuh.^{17,18,22}

D. α -Klotho

α -Klotho pertama kali diidentifikasi sebagai hormon anti penuaan oleh pada studi dari Kuro dkk tahun 1997. Gen Klotho mengkodekan sebuah protein transmembran yang terutama diekspresikan pada ginjal, pleksus koroideus dari otak, dan kelenjar paratiroid. Klotho sebagai koreseptor dari *Fibroblas Growth Factor 23*, membentuk kompleks *Fibroblas Growth Factor Receptor* (FGFR), yang memelihara homeostasis mineral dengan meregulasi reabsorpsi fosfor pada urin dan inhibisi produksi 1,25 dihidroksi vitamin D pada ginjal dan supresi sintesis dan sekresi paratiroid hormone pada kelenjar paratiroid. Selain bentuk sebagai protein transmembran, juga terdapat Klotho yang larut yang dilepaskan oleh proteolysis dari bentuk transmembran. Bentuk Klotho yang larut ini dapat ditemukan pada plasma dan cairan serebrospinal sebagai regulator humoral. Bentuk Klotho yang larut ini memiliki efek pleiotropik biologis yaitu menginhibisi jalur sinyal transduksi dari *Insulin like growth factor-1* dan *Wnt*, mereduksi stress oksidatif serta meregulasi

sintesis *Nitric oxide* sehingga mempunyai efek anti-fibrosis, anti-proliferatif, anti-inflamasi dan efek proteksi terhadap endotel.^{10,23}

E. α -Klotho Pada Penyakit Ginjal Kronik

Penelitian-penelitian membuktikan terdapat korelasi linier positif antara beratnya penurunan fungsi ginjal dengan kadar Klotho dimana makin berat gangguan fungsi ginjal makin rendah kadar α -Klotho.²⁴

Kim dkk²⁴ meneliti 243 pasien PGK, menemukan bahwa penurunan fungsi ginjal berkorelasi positif dengan penurunan kadar α -Klotho. Shimamura dkk²³ meneliti 292 pasien PGK, menemukan bahwa peningkatan kadar kreatinin serum berkorelasi negatif dengan kadar α -Klotho. Didapatkan juga kadar α -Klotho pada stadium 2 lebih rendah daripada stadium 1 sehingga dianggap dapat merupakan biomarker untuk diagnosis dini PGK.¹⁰ Rotondi dkk²⁵ meneliti 68 pasien dengan rerata umur 58 ± 15 tahun dan rerata LFG 45 ± 21 ml/min dibandingkan 30 subjek normal dengan rerata umur $35 \pm 12,4$ tahun dan rerata LFG $105,8 \pm 15,4$ ml/min/ 1,73 m. Didapatkan bahwa rerata kadar α -Klotho lebih rendah pada subjek PGK dibanding dengan subjek normal, dimana penurunan Klotho telah dijumpai pada PGK tahap 2. Seiler dkk²⁶ meneliti secara prospektif 321 pasien PGK stage 2-4 ditemukan bahwa serum α -Klotho secara bermakna berhubungan dengan usia.

F. Hubungan α -Klotho dan Hipertrofi Ventrikel Kiri

Patomekanisme HVK pada pasien PGK bersifat multifaktorial dimana salah satu faktor yang ikut berperan adalah penurunan kadar α -Klotho. Studi oleh Xie dkk²⁷ (2012) menunjukkan bahwa defisiensi α -Klotho pada tikus memicu terjadinya HVK. Normalisasi

tekanan darah , kadar fosfat serum, maupun mengoreksi kadar FGF-23 serum, tidak meregresi HVK. Disimpulkan bahwa defisiensi α -Klotho memicu kejadian HVK secara independen terhadap hipertensi, hiperfosfatemia, dan kadar FGF-23 yang meningkat.³ Selain itu, pada studi Xie dkk²⁷ (2012) pada tikus transgenik dengan ekspresi berlebih kadar α -Klotho yang larut di sirkulasi, tidak ditemukan perubahan pada massa jantung dan tekanan darah pada *baseline*, juga tidak mempengaruhi kadar serum fosfat maupun FGF-23, tetapi menunjukkan tumpulnya respon hipertrofi jantung yang diinduksi oleh Indoksil Sulfat Oksidase.^{13,28}

Peran kardioprotektif α -Klotho pada PGK terutama berhubungan dengan efek antioksidatifnya yang kuat. Data sebelumnya menunjukkan α -Klotho memiliki efek protektif terhadap kejadian hipertrofi kardiomyosit yang diinduksi oleh isoproterenol, Angiotensin II, atau hiperglikemia dengan mensupresi jalur sinyal yang distimulasi oleh oksidan reaktif (ROS) baik pada penelitian *in vivo* maupun *in vitro*. Studi oleh Xianjin Bi dkk²⁸ (2020), mendapatkan bahwa terjadi hipertrofi kardiomyosit dengan mengaktifasi stress oksidatif dan menekan jalur sinyal p38 dan ERK1/2. Pemberian α -Klotho menunjukkan kemampuan antioksidatif yang kuat untuk memperbaiki perubahan patologis tersebut.¹⁰ Kedua, α -Klotho bertindak sebagai ko-reseptor yang bersirkulasi yang dapat mengikat FGF-23 yang bersirkulasi dan FGFR pada permukaan sel, yang memungkinkan α -Klotho meregulasi sinyal yang dimediasi oleh FGF-23. Sebagai toksin uremik kardiovaskuler yang baru, FGF-23 secara langsung berpartisipasi dalam terbentuknya hipertrofi ventrikel kiri pada pasien PGK. Bukti menunjukkan bahwa FGF-23 secara langsung memiliki target kardiomyosit dengan mengaktifasi jalur sinyal FGFR4/ PLC γ / calcineurin/ NFAT dan menginduksi hipertrofi jantung. Dipikirkan bahwa α -Klotho dapat

meregulasi efek FGF-23 pada miokardial dengan memblok ikatan FGF-23 yang bersirkulasi dengan FGFR4 pada membrane kardiomyosit. Di samping itu, α -Klotho juga dapat berperan sebagai ko-reseptor untuk FGFR1c untuk mengarahkan ulang efek FGF-23 melalui jalur kardioprotektif (ekspresi FGF-21). Sebagai tambahan, α -Klotho dapat memperbaiki hipertrofi jantung dengan menghambat TRPC6 dengan cara memblok eksositosis TRPC6 yang tergantung oleh phosphoinositide-3-kinase pada jantung uremik. Studi selanjutnya memperjelas bahwa efek inhibisi TRPC6 ini independen terhadap FGF-23.^{27,28}

Studi terbaru menunjukkan bahwa protein α -Klotho dapat melindungi terhadap kejadian remodeling jantung yang diinduksi oleh Angiotensin II melalui regulasi TGF β -miR-132 axis. Studi oleh Liu dkk²⁹ melaporkan bahwa α -Klotho diekspresikan pada jaringan atrium jantung. Lebih jauh lagi, kondisi menurun atau overekspresi α -Klotho pada kardiomyosit menyebabkan timbulnya fibrosis jantung yang diinduksi oleh TGF- β 1 dan aktivasi jalur sinyal Wnt. Hasil tersebut di atas menunjukkan bahwa α -Klotho memegang peran penting pada terjadinya fibrosis jantung yang diinduksi oleh PGK dan selanjutnya aktivasi jalur sinyal Wnt. Bukti tersebut menunjukkan bahwa α -Klotho berpartisipasi dalam pathogenesis HVK akibat PGK.^{28,29}