

**TESIS**

**HUBUNGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN KADAR  
 $\alpha$ -KLOTHO PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK**

*CORRELATION OF GLOMERULUS FILTRATION RATE AND  
LEVELS OF  $\alpha$ -KLOTHO IN CHRONIC KIDNEY DISEASE*

**Disusun dan diajukan oleh**

**AYU FITRIANI**

**C101216211**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)PROGRAM  
STUDI ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
2021**

**HUBUNGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN KADAR  
 $\alpha$ -KLOTHO PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK**

*CORRELATION OF GLOMERULUS FILTRATION RATE AND  
LEVELS OF  $\alpha$ -KLOTHO 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:

**AYU FITRIANI**

**C101216211**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN KADAR  $\alpha$ -KLOTHO  
PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK

CORRELATION OF GLOMERULUS FILTRATION RATE AND LEVELS  
OF  $\alpha$ -KLOTHO IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Disusun dan diajukan oleh :

**AYU FITRIANI**

Nomor Pokok : C101216211

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 11 November 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



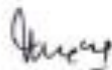
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK  
NIP. 195805301996032001

Pembimbing Pendamping



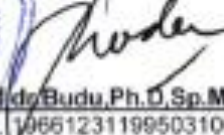
Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp. PD, K-GH  
NIP. 195910241987101001

Ketua Program Studi



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp. P, Sp. PD, KP  
NIP. 197506132008121002

Dekan Fakultas Sekolah Pascasarjana



Prof. dr. Budu, Ph. D, Sp. M(K), M. MedEd  
NIP. 196612311995031009



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : dr. Ayu Fitriani  
NIM : C101216211  
Program studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Hubungan Laju Filtrasi Glomerulus dengan Kadar  $\alpha$ -Klotho 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 2021

Yang menyatakan,



dr. Ayu Fitriani

## 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 terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Ulung Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin 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.

5. **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.
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-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih 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.
7. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus pembimbing tesis, guru, dan orang tua saya 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 saya hadapi saat menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. **Dr. dr. Femi Syahrani, Sp.PD, KR** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

9. 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.
10. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, So.PD-KGEH; Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P; Dr.dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD; Dr. dr. A. Femi Syahrani, Sp.PD, K-R; dan Dr. dr .Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH**
12. **dr. Eliana Muis, Sp.PD, K-P; dr. Suriani Alimuddin, Sp.PD, KAI;** yang telah senantiasa memberikan bimbingan, nasehat-nasehat, dan motivasi selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam.
13. 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, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Yayuk, Pak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak,** terima kasih banyak bantuannya selama ini.
14. **Dr. Syahrir A. Pasinringi, MS;** yang telah memberikan kesempatan untuk menjadi bagian dari RS Unhas. Terima kasih banyak atas dukungan, bimbingan, perhatian, dan nasehat-nasehatnya selama ini.
15. Kepada seluruh teman-teman manajemen dan pelayanan RSUH; terimakasih banyak dukungan dan bantuannya selama menjalani proses pendidikan

terutama Tim Yanmed, Grup Kakek Nenek RSUH, Tim casemix RSUH.

16. 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.
17. Kepada teman-teman angkatan saya tercinta dan terbaik, **Angkatan Januari 2017 “Keep Fighting till The End”**. Bersama kalian, saya bisa menjadi saya yang sekarang, menjadi pribadi yang lebih baik. Terima kasih karena telah percaya dan telah menjadi saudara saya selama ini, menjadi keluarga yang selalu mendukung saya. Terima kasih **dr. Dwi Putri Baso, dr. A. Fithrani. Dr. Iswina Reniarti, dr. Soraya Wildhani, dr. Waode Sarnings, dr. Suardy Ciayadi, dr. Wisnu, dr. Jerry Sampebuntu, dr. Malik Candra, dan dr. Nasrul Hadi**. Kalian luar biasa, dan kita sudah sampai di titik mengenal satu sama lain hingga berakhir menjadi keluarga, dan semangat selalu menjalani ujian-ujian kehidupan.
18. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
19. Kepada tim penelitian bersama **dr. Thaha, Sp.PD, dr. Akiko ST, dr. Abdul Mubdi, dr. A. Purnamasari, dr. Adeh Mahardika, dr. Endang Murtini, dr. Irham Khairi, dr. Wahyudi Pratama, dan dr. A. Puspa Ratu** terima kasih mencurahkan waktu dan tenaga agar penelitian ini bisa berjalan dengan lancar.
20. Kepada **dr. Sitti Rahmah, dr. Irfan Adi Saputra, dr. Achmad Fausan, dr. Abdul Mubdi** terimakasih selalu memberikan bimbingan, dukungan, dan semangat selama proses pendidikan.



Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada suami tercinta, **Ade Wahyudi Djaya** yang telah sabar, selalu mendukung, dan setia mendampingi dalam suka dan duka selama saya menjalani pendidikan dokter spesialis, dan anak saya **Jihan Shakila Djaya dan Naila Azzahra Djaya** yang selalu sabar dan mengerti serta menjadi motivasi untuk saya menyelesaikan pendidikan, terima kasih telah hadir dan memberi cinta di dalam kehidupan saya.

Orang tua yang sangat saya sayangi dan cintai **Muhammad Nur- Alm. Rahmatiah, serta Muh. Arsyad Djaya – Hetty Tanaka**, yang tidak henti-hentinya memberikan cinta, doa dan dukungannya selama ini, juga kepada saudara-saudara saya, **Andry Maulana – Herawati, Alm. Awik Tejamulia, Zuhur Dg. Ranca – Angelia Rosamery**. 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 2021

Ayu Fitriani

## ABSTRAK

Ayu Fitriani: **Hubungan Laju Filtrasi Glomerulus dengan Kadar  $\alpha$ -Klotho pada Penyakit Ginjal Kronik** (dibimbing oleh Haerani Rasyid dan Hasyim Kasim)

**Latar belakang:**

$\alpha$ -Klotho adalah *co-reseptor* FGF-23 untuk melakukan fungsi biologisnya.. Klotho diproduksi utamanya di ginjal sehingga dengan menurunnya fungsi ginjal (menurunnya massa ginjal), maka produksi  $\alpha$ -Klotho menurun. Beberapa faktor lain mempengaruhi kadar  $\alpha$ -Klotho diantaranya usia, IMT, DM, dan hipertensi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar  $\alpha$ -Klotho pada berbagai tahapan LFGe pada PGK.

**Metode:** Penelitian observasional dengan pendekatan potong lintang di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakir Unhas Makassar sejak April - Agustus 2021. Subjek adalah pasien PGK yang memenuhi kriteria inklusi. Kadar  $\alpha$ -Klotho yang utuh diukur menggunakan ELISA kit (Immutopics). Uji statistik menggunakan uji *Annova*, *Mann Whitney* dan *Spearman's correlation test*, dimana hasil uji statistik signifikan bila nilai  $p < 0.05$ .

**Hasil:** Penelitian ini mencakup 77 subjek PGK stadium 3, 4, dan 5 dengan distribusi pria 39 dan wanita 38 orang. Hasil analisa menemukan adanya penurunan  $\alpha$ -Klotho pada setiap peningkatan stadium PGK ( $p < 0.05$ ). Uji korelasi menunjukkan bahwa makin menurun kadar LFGe makin menurun kadar  $\alpha$ -Klotho ( $p < 0.05$ ). Faktor usia mempengaruhi kadar  $\alpha$ -Klotho.

**Kesimpulan :** Semakin menurun LFGe maka semakin menurun kadar  $\alpha$ -Klotho.

**Kata kunci :**  $\alpha$ -Klotho; Laju filtrasi glomerulus; Penyakit Ginjal Kronik.

## **ABSTRACT**

Ayu Fitriani: *Correlation of Glomerular Filtration Rate and  $\alpha$ -Klotho Levels in Chronic Kidney Disease* (Supervised by Haerani Rasyid and Hasyim Kasim)

**Background:**  $\alpha$ -Klotho is a co-receptor of FGF-23 to carry out its biological function.  $\alpha$ -Klotho is produced mainly in the kidneys, resulting in decreased kidney function (decreased kidney mass), the production of  $\alpha$ -Klotho decreases. Several other factors affect  $\alpha$ -Klotho levels including age, BMI, DM, and hypertension. This study aims to determine the relationship between  $\alpha$ -Klotho levels at various stages of Glomerulus Filtration Rate (GFR) in CKD.

**Methods:** Observational research with a cross sectional approach at Wahidin Sudirohusodo Hospital and Unhas Hospital Makassar since April - Agustus 2021. Subjects is CKD patients which meet inclusion criteria. Intact serum FGF-23 levels were measured using an ELISA kit (Immutopics). Statistical analysis using Annova test, Mann Whitney and Spearman's correlation test, Statistical results are considered significant if  $p$  value  $< 0.05$

**Results:** Research conducted on 77 subjects with CKD stages 3, 4, and 5 which consists of 39 men and 38 women. The results of the analysis found that there was a significant value of  $\alpha$ -Klotho levels at every decrease in CKD stage ( $p < 0.05$ ). There was a correlation between GFR and  $\alpha$ -Klotho levels ( $p < 0.05$ ). There was significant relationship between age, with  $\alpha$ -Klotho ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The decreasing of eGFR is followed by decreasing of  $\alpha$ -Klotho levels

**Key Words :**  $\alpha$ -Klotho; Glomerular filtration rate; Chronic Kidney Disease.

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS</b> .....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	x
<b>ABSTRACT</b> .....	xi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xv
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xvi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
I.1. Latar Belakang.....	1
I.2. Rumusan Masalah.....	3
I.3. Tujuan Penelitian .....	3
I.4. Manfaat Penelitian .....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
II.1. Penyakit Ginjal Kronik.....	4
II.2. Klotho .....	5
II.3. Kadar Klotho pada Penyakit Ginjal Kronik .....	7
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS</b>	
III.1. Kerangka Teori.....	9
III.2 Kerangka Konsep.....	10
III.3. Hipotesis.....	10

## **BAB IV METODE PENELITIAN**

IV.1. Desain Penelitian .....	11
IV.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	11
IV.3. Populasi Penelitian.....	11
IV.4. Sampel Penelitian.....	11
IV.5. Jumlah Sampel Penelitian .....	12
IV.6 Metode Pengambilan Sampel .....	12
IV.7. Definisi Operasional dan Kriteria objektif.....	13
IV.8. Analisis Data.....	15
IV.9. Alur Penelitian .....	16

## **BAB V HASIL PENELITIAN**

V.1.Karakteristik Subjek Penelitian.....	17
V.2. Rerata Kadar $\alpha$ -Klotho Berdasarkan Stadium PGK.....	18
V.3. Korelasi antara LFGe dengan Kadar $\alpha$ -Klotho .....	19
V.4. Hubungan antara usia, IMT, DM, dan Hipertensi terhadap kadar $\alpha$ -Klotho .....	20

## **BAB VI PEMBAHASAN**

VI.1. Analisis Rerata Kadar $\alpha$ -Klotho Berdasarkan Stadium PGK .....	22
VI.2. Analisis Korelasi antara LFGe dengan Kadar $\alpha$ -Klotho.....	23
VI.3. Analisis Hubungan antara usia, IMT, DM, dan Hipertensi dengan kadar $\alpha$ -Klotho.....	23

## **BAB VII PENUTUP**

VII.1 Ringkasan .....	26
VII.2 Kesimpulan .....	26
VII.3. Saran .....	26

<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>27</b>
-----------------------------	-----------

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Stadium Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada PGK .....	5
Tabel 2. Kategori PGK berdasarkan LFGe.....	13
Tabel 3. Karakteristik Subjek Penelitian .....	17
Tabel 4. Rerata Kadar $\alpha$ -Klotho Berdasarkan Stadium PGK .....	18
Tabel 5. Perbandingan rerata kadar $\alpha$ -Klotho berdasarkan stadium PGK	19
Tabel 6. Hubungan usia terhadap kadar $\alpha$ -Klotho pada PGK .....	20
Tabel 7. Korelasi $\alpha$ -Klotho dengan LFGe (Usia Dikontrol) pada PGK ...	21
Tabel 8. Hubungan antara IMT, DM, dan Hipertensi terhadap rerata kadar $\alpha$ -Klotho pada PGK .....	21

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori.....	9
Gambar 2. Kerangka Konsep .....	10
Gambar 3. Alur Penelitian .....	16
Gambar 4. Rerata kadar $\alpha$ -Klotho berdasarkan stadium PGK .....	18
Gambar 5. Korelasi LFGe dengan $\alpha$ -Klotho pada PGK .....	20
Gambar 6. Korelasi $\alpha$ -Klotho dengan LFGe pada Usia $\leq 60$ tahun pada PGK.....	21

## DAFTAR SINGKATAN

K/DOQI	: <i>Kidney Disease Quality Outcome Initiative</i>
NKF-KDIGO	: <i>The National Kidney Foundation Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
CGA	: <i>Cause, Glomerulus Filtration Rate category, Albuminuria category</i>
PGK	: Penyakit ginjal kronik
LFGe	: Laju filtrasi glomerulus estimasi
FGF23	: <i>Fibroblast growth factor 23</i>
HPT	: Hormon paratiroid
mKlotho	: <i>Membranous Klotho</i>
sKlotho	: <i>Soluble Klotho</i>
RAA	: Renin Angiotensin Aldosteron
IMT	: Indeks Massa Tubuh
DM	: Diabetes Mellitus



# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1. Latar Belakang

*Kidney Disease Quality Outcome Initiative (K/DOGI)* mendefinisikan, penyakit ginjal kronik (PGK) sebagai kelainan struktur dan atau fungsi ginjal, yang dialami selama >3 bulan yang berdampak bagi kesehatan. Penyakit ginjal kronik diklasifikasikan berdasarkan sebab, kategori laju filtrasi glomerulus estimasi (LFG<sub>e</sub>) (G1-G5), dan kategori albuminuria (A1-A3), disingkat CGA (*Cause, Glomerulus Filtration Rate category, Albuminuria category*).<sup>1</sup> Sesuai rekomendasi *The National Kidney Foundation Kidney Disease Improving Global Outcomes (NKF-KDIGO)* tahun 2012, derajat PGK di kelompokkan menjadi 5 stadium berdasarkan LFG<sub>e</sub>. Penyakit ginjal kronik stadium 1 dengan LFG<sub>e</sub> ≥ 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, LFG<sub>e</sub> 60-89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> disebut PGK stadium 2. Penurunan LFG<sub>e</sub> mencapai 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> disebut PGK stadium 3, LFG<sub>e</sub> 15-29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> disebut PGK stadium 4 dan PGK dengan LFG<sub>e</sub> < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> dikategorikan gagal ginjal atau stadium 5.<sup>2</sup>

Alpha Klotho (Klotho) adalah protein antiaging yang terdiri dari dua bentuk *soluble Klotho* (sKlotho) dan *membranous Klotho* (mKlotho). *Membranous Klotho* merupakan protein transmembran tunggal yang berperan dalam metabolisme kalsium dan fosfat. *Soluble Klotho* dihasilkan dari pembelahan domain ekstraseluler mKlotho yang dilepaskan ke sirkulasi, urin, dan cairan serebrospinal.<sup>3</sup>

Klotho diproduksi utamanya di ginjal sehingga dengan menurunnya fungsi ginjal (menurunnya massa ginjal), maka produksi klotho menurun. Akhirnya aksi kerja *Fibroblast Growth Factor-23* (FGF-23) menjadi terhambat.<sup>4</sup> Pavik dkk<sup>5</sup> mendapatkan bahwa setiap penurunan 1 ml/min LFG akan diikuti penurunan 3,2 pg/mL sKlotho. Penurunan kadar sKlotho juga disebabkan oleh peningkatan stress oksidatif dan inflamasi yang terjadi pada PGK.

Klotho merupakan *co-receptor* dari FGF-23. *Fibroblast Growth Factor-23* melakukan efek biologisnya bila terikat pada kompleks FGF-23/Klotho.<sup>6</sup> *Fibroblast Growth Factor-23* merupakan protein yang utamanya disintesa oleh sel tulang utamanya osteoclast dan sebagian kecil oleh osteoblast juga dalam jumlah kecil di berbagai organ tubuh lainnya. Fungsi utama FGF-23 diginjal pada subjek sehat adalah mengatur ekskresi fosfat urin, bila terjadi peningkatan asupan fosfat untuk mempertahankan kadar fosfat yang stabil. Peningkatan FGF-23 pada subjek PGK merupakan respon fisiologis untuk menstabilkan kadar fosfat melalui peningkatan ekskresi fosfat di urin, dan memerlukan reabsorpsi di usus halus sehingga reabsorpsi fosfat di usus halus menurun.<sup>7</sup>

Penelitian oleh Pavik dkk<sup>5</sup>, Kim dkk<sup>8</sup>, dan Kitagawa dkk<sup>9</sup> melaporkan adanya hubungan penurunan fungsi ginjal dengan kadar klotho dimana makin berat gangguan fungsi ginjal maka makin rendah kadar klotho. Namun, dilain pihak Inci dkk<sup>10</sup>, Wan dkk<sup>11</sup>, dan Seiler dkk<sup>12</sup> tidak menemukan korelasi tersebut

Beberapa faktor lain yang mempengaruhi kadar  $\alpha$ -Klotho diantaranya usia<sup>5,12</sup>, IMT<sup>13</sup>, DM<sup>10,14</sup>, dan hipertensi<sup>15,16</sup>.

## **I.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas, maka diajukan rumusan masalah, yaitu bagaimana hubungan antara LFGe dengan kadar  $\alpha$ -Klotho.

## **I.3. Tujuan Penelitian**

### **I.3.1. Tujuan Umum:**

Untuk mengetahui hubungan kadar  $\alpha$ -Klotho pada berbagai tahapan LFGe.

### **I.3.2 Tujuan Khusus:**

1. Menganalisis korelasi LFGe dengan kadar  $\alpha$ -Klotho pada PGK.
2. Mengukur kadar  $\alpha$ -Klotho pada setiap tahapan PGK
3. Menganalisis pengaruh usia, indeks massa tubuh, diabetes melitus, hipertensi terhadap kadar  $\alpha$ -Klotho.

## **I.4. Manfaat Penelitian**

Diharapkan dengan mengetahui hubungan LFGe dengan kadar  $\alpha$ -Klotho dan faktor-faktor yang mempengaruhi kadar dari  $\alpha$ -Klotho, diharapkan dapat menjadi referensi dalam salah satu parameter prognostik untuk perjalanan PGK dan dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1. Penyakit Ginjal Kronik**

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.<sup>17,18</sup> Menurut *The Global Burden of Disease study* pada tahun 2015, bahwa sekitar 1,2 juta orang meninggal karena PGK.<sup>19</sup> Di negara-negara berkembang lainnya, insiden ini diperkirakan sekitar 40-60 kasus perjuta penduduk per tahun. Oleh karena itu, penyakit ginjal berkontribusi lebih banyak pada kematian.<sup>20</sup> Penyebab PGK terbanyak adalah diabetes mellitus lalu glomerulonephritis, batu saluran kemih/nefropati obstruksi.<sup>21</sup>

Patofisiologi PGK pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya, tapi dalam perkembangan selanjutnya proses yang terjadi kurang lebih sama. Pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nephrons*) sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factors*, sehingga terjadi hiperfiltrasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi.<sup>20</sup>

*The National Kidney Foundation Kidney Disease Improving Global Outcomes* (NKF-KDIGO) tahun 2012 mengklasifikasikan PGK menjadi 5 tahapan berdasarkan eLFG, yaitu:<sup>2</sup>

**Tabel 1:** Stadium Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada PGK.<sup>2</sup>

Kategori LFG	LFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Batasan
G1	90	Normal atau tinggi
G2	60 – 89	Penurunan ringan
G3	30 – 59	Penurunan sedang sampai berat
G4	15 - 29	Penurunan berat
G5	<15	Gagal ginjal

Tahap 5 (gagal ginjal) adalah tahap dimana sudah 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.<sup>20</sup>

## II.2. Klotho

Klotho diekspresikan di permukaan membran sel dari tubulus proksimalis dan tubulus distalis ginjal dan kelenjar paratiroid. Dalam keadaan fisiologis, ginjal merupakan sumber utama 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.<sup>22</sup>

Klotho dapat dalam dua bentuk yaitu mKlotho yang terdapat pada membrane sel tubulus ginjal yang berperan pada homeostatis fosfat dan

sKlotho yang beredar dalam sirkulasi yang berperan sebagai sitoprotektor, anti fibrosis, anti inflamasi, dan angiogenesis.<sup>4,22</sup>

Oleh karena ekspresi mRNA klotho paling banyak di tubulus ginjal dengan menurunnya massa ginjal yang secara klinis dikenal sebagai PGK maka secara teoritis klotho akan menurun. Pavik dkk mendapatkan bahwa setiap penurunan 1 ml/min LFG<sub>e</sub> akan diikuti penurunan 3,2 pg/mL sKlotho. Penurunan kadar sKlotho juga disebabkan oleh peningkatan stress oksidatif dan inflamasi yang terjadi pada PGK.<sup>5</sup>

Fungsi dari klotho adalah:

- Sebagai *co-receptor* dari FGF-23

Aksi kerja FGF-23 terjadi bila FGF-23 berikatan dengan reseptor FGF-23 dimana reseptor FGF-23 menjadi aktif apabila berikatan dengan klotho sebagai *co-receptor* membentuk kompleks reseptor FGF-23 - Klotho. Ikatan FGF-23 dengan kompleks reseptor FGF-23-Klotho akan menurunkan reabsorpsi fosfat di tubulus ginjal sehingga meningkatkan ekskresi fosfat di urin.<sup>22</sup> *Fibroblast Growth Factor-23* juga menurunkan absorpsi fosfat di usus halus.<sup>23</sup>

- Klotho, independen dari FGF-23 menurunkan reabsorpsi fosfat di usus sehingga meningkatkan ekskresi fosfat di urin.<sup>22</sup> Selain sebagai pengatur fosfat dan vitamin D, fungsi FGF23 memiliki efek pleiotropik yang meliputi homeostasis kalsium dan natrium, pengaturan tekanan darah, perkembangan hipertrofi jantung, dan mineralisasi tulang.<sup>24,25</sup>
- Menghambat fibrosis ginjal.<sup>22</sup>

- Sebagai anti inflamasi<sup>22</sup>

Beberapa faktor lain yang mempengaruhi kadar  $\alpha$ -Klotho diantaranya usia<sup>5,12</sup>, IMT<sup>13</sup>, DM<sup>10,14</sup>, dan hipertensi<sup>15,16</sup>.

### **II.3. Kadar Klotho pada Penyakit Ginjal Kronik**

Sebagian besar penelitian (Pavik dkk<sup>5</sup>, Kim dkk<sup>8</sup>, Kitagawa dkk<sup>9</sup>) menemukan korelasi linier positif antara kadar Klotho dengan beratnya penurunan fungsi ginjal dimana makin berat gangguan fungsi ginjal makin rendah kadar Klotho. Namun Inci dkk<sup>10</sup>, Wan dkk<sup>11</sup>, Seiler dkk<sup>12</sup> tidak menemukan korelasi tersebut.

Pavik dkk<sup>5</sup> meneliti 87 pasien PGK, melaporkan bahwa LFG<sub>e</sub> dan usia berhubungan dengan Klotho.

Kim dkk<sup>8</sup> meneliti 243 pasien PGK, melaporkan bahwa penurunan kadar  $\alpha$  Klotho serum berkorelasi dengan beratnya gangguan fungsi ginjal ( $p < 0.001$ ).

Kitagawa dkk<sup>9</sup> meneliti 114 pasien PGK didapatkan korelasi positif antara kadar klotho dan LFG<sub>e</sub>.

Sugiura dkk<sup>26</sup> meneliti 30 pasien PGK dengan rerata umur 66,2 tahun dibandingkan dengan subyek sehat berumur 20-44 tahun, didapatkan bahwa rerata kadar sKlotho  $1413 \pm 614$  pg/mL pada subyek PGK dan  $404 \pm 87$  pg/mL pada subyek sehat.

Shimamura dkk<sup>27</sup> meneliti 292 pasien PGK, menemukan bahwa penurunan sKlotho berkorelasi positif dengan penurunan LFG<sub>e</sub> ( $r = 0.441$  ;  $p < 0.0001$ ) dan berkorelasi negatif dengan kadar kreatinin serum ( $r = 0.181$  ;

$p < 0.001$ ). Didapatkan juga bahwa kadar sKlotho pada stadium 2 lebih rendah dibanding stadium 1 sehingga dianggap dapat merupakan biomarker untuk diagnosis dini PGK.

Rotondi dkk<sup>28</sup> meneliti 68 pasien PGK dengan rerata umur  $58 \pm 15$  tahun dan rerata LFGe  $45 \pm 21$  ml/min dibandingkan 30 subyek normal dengan rerata umur  $35 \pm 12.4$  tahun dan rerata LFGe  $105,8 \pm 15.4$  ml/min. Didapatkan bahwa rerata kadar sKlotho lebih rendah pada subyek PGK dibanding subyek normal ( $519 \pm 183$  vs  $845 \pm 30$  pg/ml ( $p < 0.0001$ )). Penurunan sKlotho telah dijumpai pada PGK tahap 2.

Seiler dkk<sup>12</sup> meneliti secara prospektif 321 pasien PGK stadium 2-4 dimana kadar sKlotho pada awal penelitian 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. didapatkan ditemukan bahwa serum klotho secara bermakna berhubungan dengan usia namun tidak pada LFGe

Inci dkk<sup>10</sup> meneliti 109 pasien nefropati diabetik dengan rerata usia  $61,63 \pm 9,77$  tahun, tidak didapatkan korelasi antara kadar klotho dengan LFGe.

Wan dkk<sup>11</sup> meneliti 154 pasien anak PGK stadium 1-5, 28 pasien dengan terapi pengganti ginjal, dan 44 pasien dengan post transplantasi menemukan bahwa kadar klotho menurun dengan menurunnya LFGe namun penurunan tersebut tidak berbeda signifikan.