

## Hubungan Protein Klotho ( $\alpha$ -Klotho) Dengan Stadium Penyakit Gagal Ginjal Kronik Sebuah *Systematic Review*

A S Shahab<sup>1</sup>, T Rizkianti<sup>2</sup>, dan R Herardi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas

<sup>2</sup>Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Indonesia

E-mail: [ahmadsyarifs@upnvj.ac.id](mailto:ahmadsyarifs@upnvj.ac.id)

**Abstrak.** Gagal Ginjal Kronik merupakan suatu penyakit degeneratif yang terjadi pada organ ginjal, dimana ginjal gagal dalam menjalankan fungsi filtrasi dan reabsorpsi cairan tubuh, yang ditandai dengan penurunan nilai LFG, proteinuria, dan peningkatan urea dan kreatinin pada sedimen urin. Beberapa penelitian telah membahas mengenai  $\alpha$ -klotho dan perannya pada mekanisme sistem organ seperti genitourinaria dan kardiovaskular. Pada beberapa penelitian tersebut, telah ditemukan beberapa bukti mengenai peran  $\alpha$ -klotho dalam PGK dan progresinya, serta peluang  $\alpha$ -klotho untuk menjadi biomarker PGK. Penelitian ini bertujuan untuk mengumpulkan penemuan-penemuan pada penelitian mengenai hubungan antara  $\alpha$ -klotho dan stadium PGK, serta mengulas mengenai  $\alpha$ -klotho dan perannya pada stadium PGK. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *Systematic Literature Review* dengan melakukan pencarian literatur menggunakan pangkalan data *PubMed* dan *Science Direct*. Literatur yang membahas mengenai PGK,  $\alpha$ -klotho, dan asosiasi. Terdapat 4 penelitian yang memaparkan gambaran kadar  $\alpha$ -klotho pada setiap stadium PGK, dengan penemuan terdapatnya penurunan kadar  $\alpha$ -klotho seiring dengan peningkatan stadium PGK. Didapatkan 3 penelitian yang menemukan bahwa terdapat hubungan bermakna antara  $\alpha$ -klotho dengan stadium PGK dan eLFG. Kesimpulan yang didapat dari penelitian ini adalah terdapat hubungan yang bermakna antara  $\alpha$ -klotho dengan stadium PGK.

**Kata Kunci:** Gagal Ginjal Kronik,  $\alpha$ -klotho, asosiasi

**Abstract.** Chronic Kidney Disease is a degenerative disease that occurs in the kidney, it is a condition where the kidney can not do its normal function such as filtering and reabsorbing body fluid, marked by decreased GFR value, proteinuria, and increased urea and creatinine value. Some researches has been researching about  $\alpha$ -klotho and its role in the organ system such as genitourinaria and cardiovascular. In some of those researches, it has been found about the role of  $\alpha$ -klotho in CKD progression, and its potential to be the new biomarker of CKD. The purpose of this research is to gather the findings in some of those researches and reviewing about the relationship between  $\alpha$ -klotho and CKD stages. This research is using Systematic Literature Review method with the literature search using *PubMed* and *Science Direct* database. Literatures about CKD,  $\alpha$ -klotho, and association. There have been 4 researches with findings about the  $\alpha$ -klotho value in CKD patients from stage 1 to stage 5, and it shows that  $\alpha$ -klotho values decreased

along with the escalation of CKD stages. There have been 3 researches with findings about the positive correlation between  $\alpha$ -klotho with CKD stages and eGFR. The Conclusion from this research is that the findings showed that there's a correlation between  $\alpha$ -klotho and CKD stages.

**Key Words:** Chronic Kidney Disease,  $\alpha$ -klotho, association

## 1. Pendahuluan

Gagal ginjal kronik merupakan penyakit yang diasosiasikan dengan kelainan fungsi ginjal dan penurunan secara bertahap nilai laju filtrasi glomerulus (LFG) yang terjadi akibat gabungan dari beberapa proses patofisiologi yang terjadi dalam tubuh. Penyakit gagal ginjal kronik diklasifikasikan berdasarkan pedoman dari *Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative* (KDOQI), dimana stadium PGK dibagi atas beberapa kategori berdasarkan laju filtrasi glomerulus (LFG) [20].

Survey data populasi yang dilakukan di Amerika Serikat menunjukkan bahwa setidaknya 6% dari penduduk dewasa yang ada mengalami penyakit gagal ginjal kronik stadium 1 dan 2 dan 4,5% diperkirakan mengalami penyakit gagal ginjal kronik dengan stadium 3 dan 4 [20]. Penelitian dari Amerika Serikat, Eropa, dan Asia menunjukkan bahwa prevalensi dari penyakit gagal ginjal kronik secara umum adalah sekitar 9-13% [18][33][51].

Faktor resiko dari penyakit gagal ginjal kronik sangat penting untuk diketahui walaupun LFG pada individu tersebut normal, di antaranya adalah berat badan saat lahir, obesitas dini, hipertensi, diabetes mellitus, riwayat keluarga, dan riwayat gangguan ginjal [20]. diabetes dan hipertensi adalah penyebab utama dari PGK pada negara dengan pendapatan perkapita tinggi, sedang, dan rendah. Prevalensi, insiden, dan progresi PGK juga bervariasi pada suatu wilayah/negara berdasarkan etnis, determinan sosial, dan pengaruh epigenetika. Banyak individu dengan PGK tidak mengalami gejala klinis ataupun tidak mengalami gejala yang spesifik seperti kulit gatal, letargi, atau anoreksia. Umumnya diagnosis PGK baru bisa ditegakkan setelah ditemukannya perubahan dari tes skrining seperti pemeriksaan carik celup urin dan pemeriksaan darah, atau jika gejala semakin memberat. Secara umum, indikasi PGK yang paling tepat adalah melalui pemeriksaan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) [58].

Pada pemeriksaan tes skrining seperti pemeriksaan urin dan darah, beberapa penelitian telah menemukan protein yang berpotensi untuk menjadi biomarker pada penyakit gagal ginjal kronik, protein tersebut adalah protein  $\alpha$ -klotho. Pada penelitian yang dilakukan oleh [16], ditemukan bahwa kadar  $\alpha$ -klotho pada PGK stadium awal mengalami penurunan yang signifikan dan terus mengalami penurunan seiring bertambahnya stadium PGK. Kadar  $\alpha$ -klotho juga ditemukan menurun saat awal stadium 2 PGK [2]. Penelitian yang dilakukan oleh [49] menemukan bahwa kadar  $\alpha$ -klotho pada pasien PGK menurun, dengan kadar pada stadium 2 lebih rendah dibanding stadium 1. Penegakan diagnosis PGK dini sangat penting untuk dilakukan agar dapat mencegah progresivitas PGK dan komplikasi yang menyertainya, seperti penyakit kardiovaskular. Biomarker PGK yang ada saat ini dinilai kurang sensitif dan kurang akurat dalam mendeteksi PGK stadium awal [5][6][33]. Selain kadar  $\alpha$ -klotho yang lebih rendah pada stadium 2 dibanding stadium 1, penelitian yang sama [49] juga menemukan bahwa kadar  $\alpha$ -klotho memiliki asosiasi positif dengan nilai LFG dan sebaliknya juga dengan kadar kreatinin serum. Tepatnya pada PGK stadium 1 sampai 3, kadar  $\alpha$ -klotho memiliki asosiasi positif dengan LFG. Data tersebut dapat mendukung bahwa kadar  $\alpha$ -klotho bisa menjadi acuan untuk menjadi biomarker PGK, spesifiknya adalah pada PGK stadium awal. Selbihnya, Yamazaki [60] menyatakan bahwa penurunan kadar  $\alpha$ -klotho memiliki hubungan langsung dengan penurunan nilai LFG. Studi intensif juga telah dilakukan untuk melihat faktor resiko dan mekanisme patofisiologi dari PGK. Selama 20 tahun terakhir, telah ditemukan bukti dari segi fisiologi dan klinis bahwa protein klotho, atau juga dikenal sebagai *anti-aging gene*, secara signifikan memiliki korelasi terhadap perkembangan dari PGK dan komplikasinya [62].

## 2. Metode

### 2.1. Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Systematic Literature Review* atau SLR. *Systematic Literature Review* adalah metode penelitian yang bersifat sistematis dalam pengumpulan data, evaluasi, integrasi, dan dalam pemaparannya dari beberapa studi berdasarkan pertanyaan ilmiah atau topik penelitian [38].

### 2.2. Populasi dan Sampel

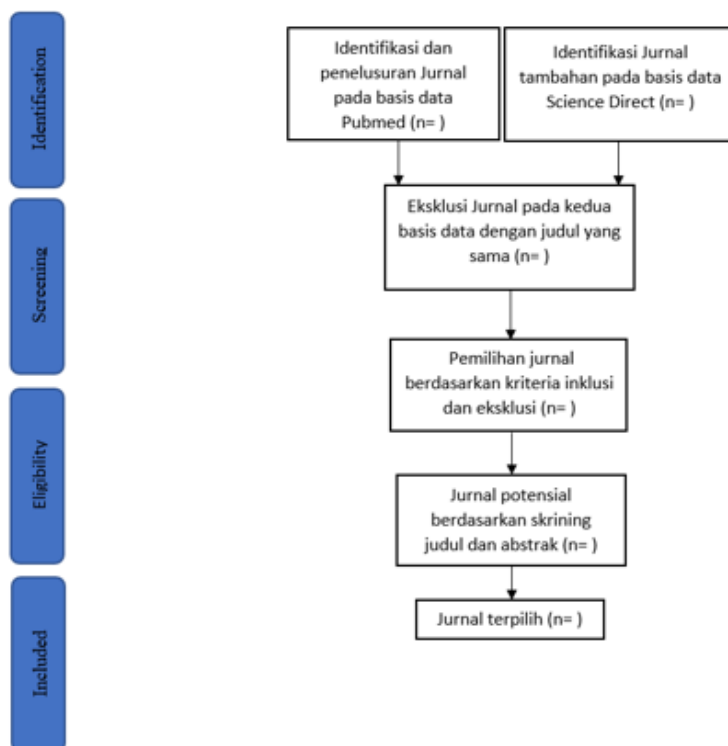
Populasi dalam penelitian ini adalah jurnal penelitian yang berkaitan dengan hubungan kadar protein klotho ( $\alpha$ -klotho) terlarut dengan stadium penyakit gagal ginjal kronik. Sampel pada penelitian ini adalah jurnal yang memenuhi kriteria inklusi mengenai hubungan kadar protein klotho ( $\alpha$ -klotho) terlarut dengan stadium penyakit gagal ginjal kronik.

### 2.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Dalam penelitian ini digunakan kriteria-kriteria tertentu dalam menentukan jurnal yang akan dipilih. Kriteria tersebut terdiri dari kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pemilihan jurnal berdasarkan tahun dipublikasikannya yaitu antara tahun 2010 sampai 2020, subjek penelitian manusia, jurnal full text dan jurnal penelitian yang mengandung data sekunder. Kriteria eksklusi yang digunakan adalah jurnal yang membahas selain dari hubungan  $\alpha$ -klotho dengan PGK dan jurnal dengan metode penelitian ulasan/tinjauan dan meta-analisis.

### 2.4. Metode Systematic Review

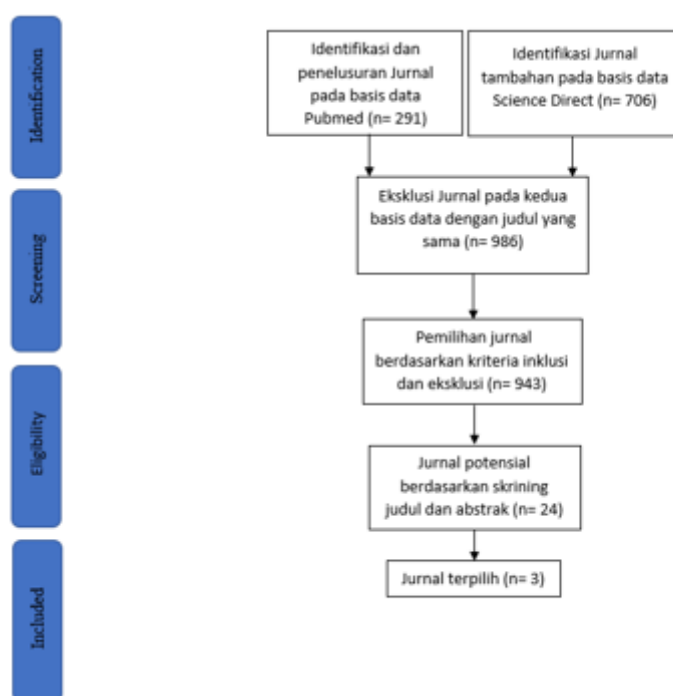
Penelitian ini menggunakan metode PRISMA-P (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols*). PRISMA-P adalah panduan yang terdiri dari *checklist* dan *flow diagram* yang digunakan untuk mempermudah proses pengumpulan dan perangkuman data yang telah dikumpulkan [48].



Gambar 1. Bagan Rencana PRISMA *flow diagram*

### 3. Hasil

Hasil pencarian literatur disajikan dengan diagram alur pencarian secara sistematis menggunakan protokol PRISMA-P 2015 yang telah dilakukan sejak bulan Agustus 2020 hingga Oktober 2020. Berdasarkan hasil penelusuran dengan menggunakan kata kunci (Chronic Kidney Disease Patients OR CKD Patients) AND (Klotho OR  $\alpha$ -Klotho) AND (Association OR Correlation), jurnal yang didapatkan dari basis data PubMed dan Science Direct adalah sebanyak 291 dan 706 sehingga total jurnal yang didapatkan adalah sebanyak 997 jurnal. Selanjutnya jurnal dengan judul yang sama dieliminasi. Setelah itu, jurnal disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Dan terakhir, dilakukan skrining judul dan abstrak, dengan hasil total jurnal yang terpilih untuk *Systematic Review* ini adalah sebanyak 3 jurnal.



**Gambar 2.** Bagan Hasil PRISMA *flow diagram*

Jurnal yang diperoleh selanjutnya akan di proses melalui uji kelayakan *Critical Appraisal Checklist*. *Critical Appraisal Checklist* yang digunakan adalah kriteria yang diadaptasi dari JBI (*Joanna Briggs Institute*). Instrumen JBI yang digunakan meliputi *Checklist for Randomized Controlled Trials*, *Checklist for Cohort Studies*, dan *Checklist for Case Reports*. Tujuan dari penilaian menggunakan kriteria JBI adalah untuk membantu dalam menilai kepercayaan, relevansi, dan hasil dari jurnal yang dipublikasikan [21].

**Tabel 1.** *Critical Appraisal Checklist* JBI untuk *Randomized Controlled Trials* (RCT)

No	Penilaian	(Scholze et al. 2014)
1	Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	Yes
2	Was allocation to treatment groups concealed?	Yes
3	Were treatment groups similar at the baseline?	Yes

4	Were participants blind to treatment assignment?	Yes
5	Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	Yes
6	Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	Yes
7	Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	Yes
8	Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	Yes
9	Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	Yes
10	Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	Yes
11	Were outcomes measured in a reliable way?	Unclear
12	Was appropriate statistical analysis used?	Yes
13	Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	Yes

**Tabel 2.** *Critical Appraisal Checklist JBI untuk Cohort Study*

No	Penilaian	(Kim <i>et al.</i> 2013)	(Qian <i>et al.</i> 2018)
1	Were the two groups similar and recruited from the same population?	Yes	Yes
2	Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	Yes	Yes
3	Was the exposure measured in a valid and reliable way?	Yes	Yes
4	Were confounding factors identified?	Yes	Yes

5	Were strategies to deal with confounding factors stated?	Yes	Yes
6	Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	Yes	Yes
7	Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	Yes	Yes
8	Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	Yes	Yes
9	Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	Yes	Yes
10	Were strategies to address incomplete follow up utilized?	Yes	Not applicable
11	Was appropriate statistical analysis used?	Yes	Yes

Berdasarkan hasil pencarian literatur didapatkan 3 penelitian terpilih yang membahas mengenai hubungan antara protein klotho ( $\alpha$ -klotho) dengan stadium penyakit gagal ginjal kronik. Penelitian tersebut adalah penelitian yang dilakukan oleh Scholze *et al.*, Kim *et al.*, dan Qian *et al.*. Jurnal penelitian Scholze *et al.* menggunakan desain penelitian *Randomized Controlled Trial* (RCT), sedangkan penelitian Kim *et al.* dan penelitian terakhir dari Qian *et al.* menggunakan desain penelitian *Cohort Study*. Sehingga, berdasarkan desain penelitian dari setiap jurnal, akan dilakukan penilaian kualitas studi menggunakan *Critical Appraisal Checklist* yang diadaptasi dari JBI berdasarkan desain penelitian dari jurnal tersebut.

Setelah dilakukan penilaian kualitas terhadap jurnal-jurnal tersebut, tahap selanjutnya adalah membuat tabel ekstraksi data yang berisikan informasi dari jurnal-jurnal tersebut seperti nama peneliti, tahun penelitian, judul penelitian, metode penelitian, populasi dan sampel, intervensi, hasil, dan kesimpulan. Tabel ekstraksi data terlampir pada lampiran 1.

Adapun lokasi dari ketiga penelitian tersebut berbeda-beda, dimulai dari penelitian Scholze *et al.* dilakukan di Odense, Denmark pada tahun 2013, penelitian Kim *et al.* dilakukan di Seoul, Korea Selatan pada tahun 2006-2011, penelitian Qian *et al.* dilakukan di Shanghai, RRC pada tahun 2010-2015.

Dalam pengukuran kadar  $\alpha$ -klotho, keempat penelitian ini menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit* yang didapatkan dari *Immunobiological Laboratories Co. Ltd.* Jepang. Selanjutnya, pada keempat penelitian ini, pasien PGK telah dikategorikan berdasarkan stadium PGK yang didapat dimulai dari stadium 1 hingga stadium 5 setelah dilakukan pemeriksaan-pemeriksaan untuk penegakan diagnosis PGK seperti pemeriksaan nilai LFG, pemeriksaan urin (proteinuria, mikrohematuria, sedimen urin) dan pemeriksaan darah (BUN, Serum Kreatinin, Albumin, Kalsium, Fosfat, Hemoglobin, PTH).

Studi pertama, yaitu penelitian Scholze *et al.* (2014), dengan subjek studi sebanyak 24 pasien. Data *baseline* pada penelitian ini menunjukkan bahwa pada pasien PGK stadium 1 dan 2 sebanyak 4 orang, nilai median kadar  $\alpha$ -klotho adalah 282 pg/mL (IQR = 229-305 pg/mL). Lalu, pada pasien PGK stadium 3 sebanyak 11 orang, nilai median kadar  $\alpha$ -klotho sebesar 223 pg/mL dengan (IQR = 197-282 pg/mL). Selanjutnya pada pasien PGK stadium 4 dan 5 sebanyak 11 orang, nilai median kadar  $\alpha$ -klotho sebesar 203 pg/mL (IQR = 186-293 pg/mL). Dilakukan Uji Kruskal-Wallis untuk melihat perbedaan

signifikansi, dengan hasil tertera pada Tabel 8, yaitu pada variabel dependen dan independen, dengan hasil kadar  $\alpha$ -klotho pada seluruh stadium PGK tidak memiliki perbedaan yang signifikan ( $P = 0,484$ ).

**Tabel 3.** Gambaran kadar  $\alpha$ -klotho pada Stadium PGK (Uji Kruskal-Wallis)

Parameter	Stadium PGK (n)		
	1&2 (4 orang)	3 (11 orang)	4/5 (11 orang)
Nilai median $\alpha$ -klotho	282 pg/mL	223 pg/mL	203 pg/mL

Selanjutnya, pasien dikategorikan berdasarkan nilai kadar FGF-23, (median = 73 pg/mL) yaitu kelompok dengan kadar FGF-23 dibawah median dan kelompok dengan kadar FGF-23 diatas median, tertera pada Tabel 9. Dari pengkategorian tersebut, pada pasien dengan nilai FGF-23 dibawah median (IQR = 25-52 pg/mL), terdapat asosiasi positif antara kadar  $\alpha$ -klotho dengan eLFG dan klirens fosfat, dan asosiasi negatif antara kadar  $\alpha$ -klotho dengan usia pasien. Sedangkan pada pasien dengan nilai FGF-23 diatas median (IQR = 94-640 pg/mL), tidak ditemukan adanya asosiasi tersebut. Setelah itu, untuk mencari hubungan antara  $\alpha$ -klotho dengan eLFG, dilakukan uji analisis Spearmann dengan parameter nilai kalsium, fosfat, PTH, 25-OHD (kalsifediol) dan 1,25-OHD (kalsitriol), dengan hasil tidak ditemukan adanya pengaruh signifikan terhadap hubungan dari  $\alpha$ -klotho dengan eLFG berdasarkan parameter tersebut. Selanjutnya, dilakukan pengkategorian pasien berdasarkan kadar  $\alpha$ -klotho, yaitu pasien dengan kadar  $\alpha$ -klotho dibawah normal dan pasien dengan kadar  $\alpha$ -klotho diatas normal. Kadar  $\alpha$ -klotho normal ditinjau menggunakan rentang referensi (persentil 2/5-97/5) dari penelitian (Pedersen et al., 2013) yang dilakukan pada populasi lokal, dengan nilai normal  $\alpha$ -klotho batas bawah sebesar 204 pg/mL. Pada Tabel 10, pasien dengan kadar  $\alpha$ -klotho yang rendah, usia pasien lebih tua, dengan perbedaan nilai eLFG dan FGF-23 yang tidak signifikan antara kedua kelompok tersebut.

**Tabel 4.** Pengkategorian pasien berdasarkan kadar FGF-23 (Uji Korelasi Spearman)

Parameter	FGF-23 < 73 pg/ml (n= 12 pasien)	FGF-23 > 73 pg/ml (n= 12 pasien)
$\alpha$ -klotho	236 pg/mL (IQR = 191–287 pg/mL)	236 pg/mL (IQR = 194–319 pg/mL)

eLFG	$r = 0,75$ $P = 0,005$	$r = -0,05$ $P = 0,884$
Klirens Fosfat	$r = 0,72$ $P = 0,019$	$r = 0,27$ $P = 0,399$
Usia	$r = -0,89$ $P = < 0,001$	$r = 0,49$ $P = 0,108$

**Tabel 5.** Pengkategorian pasien berdasarkan kadar  $\alpha$ -klotho (Uji Mann Whitney)

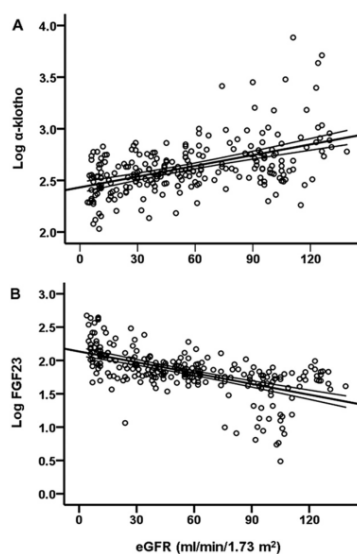
Parameter (median dan interkuartil)	Kadar $\alpha$ -klotho < 204 pg/mL (n= 9 pasien)	Kadar $\alpha$ -klotho > 204 pg/mL (n= 15 pasien)	p
$\alpha$ -klotho	189 (175-200)	281 (249-310)	<0,001
eLFG	25 (20-44)	37 (22-60)	0,245
FGF-23	76 (54-144)	54 (29-268)	0,612
Usia	69 (68-79)	62 (55-72)	0,034

Studi kedua yang dilakukan oleh Kim *et al.* (2013) dengan subjek sebanyak 243 pasien, memiliki data *baseline* dari seluruh pasien yang terbagi berdasarkan stadium PGK dimulai dari jenis kelamin, usia, serta nilai pemeriksaan laboratorium pasien tersebut. Penelitian ini menggunakan beberapa analisis, seperti analisis korelasi univariat uji Pearson, yang digunakan untuk melihat korelasi antara  $\alpha$ -klotho dengan eLFG, dan didapatkan hasil bahwa log  $\alpha$ -klotho berasosiasi positif dengan eLFG.

**Tabel 6.** Hubungan Antara eLFG dan  $\alpha$ -klotho (Uji Korelasi Pearson)

Variabel	eLFG
$\alpha$ -klotho	$\rho = 0,502$ $P = < 0,001$





**Gambar 3.** Hubungan Antara eLFG dengan  $\alpha$ -klotho (Uji Korelasi Pearson)

Selanjutnya, dilakukan analisis regresi linear multivariabel untuk mencari hubungan antara  $\alpha$ -klotho dengan eLFG, dan ditemukan bahwa  $\alpha$ -klotho berasosiasi positif secara independen dengan eLFG ( $\beta = 0,154$ ;  $P < 0,001$ ). Selain itu, dilakukan juga analisis regresi multivariabel dimana  $\alpha$ -klotho menjadi variabel dependen, dengan hasil didapatkan bahwa hanya eLFG yang memiliki asosiasi secara independen dengan  $\alpha$ -klotho.

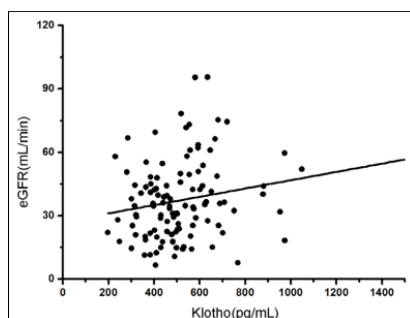
**Tabel 7.** Analisis Regresi Linear Multivariabel

Variabel	eLFG
$\alpha$ -klotho	$\beta = 0,154$ $P = <0,001$
$\alpha$ -klotho (dependen)	$\beta = 0,402$ $P = <0,001$

Terakhir, dilakukan pengkategorian pasien berdasarkan kadar  $\alpha$ -klotho, yaitu pasien dengan kadar  $\alpha$ -klotho diatas median ( $\geq 396,3$  pg/mL) dan pasien dengan kadar  $\alpha$ -klotho dibawah median ( $\leq 396,3$  pg/mL). Berdasarkan pengkategorian tersebut, dilakukan uji analisis regresi Cox multivariabel dengan penyesuaian demografis dan faktor klinis (usia, diabetes, tekanan rata-rata arteri, eLFG, proteinuria, PTH), ditemukan bahwa penurunan resiko terjadinya *outcome* pada pasien dipengaruhi oleh kadar  $\alpha$ -klotho (HR, 0.96; 95% CI, 0,94-0,98;  $P < 0,001$ ).

Penelitian ketiga dari Qian *et al.* (2018), memiliki subjek penelitian sebanyak 112 pasien, dengan nilai *baseline*  $\alpha$ -klotho tertinggi ditemukan pada pasien dengan stadium 1 dan 2 PGK, sedangkan nilai terendah ditemukan pada pasien dengan stadium 5 ( $p = 0.029$ ). Selain itu, berdasarkan uji korelasi Pearson pada Gambar 13,  $\alpha$ -klotho berasosiasi positif dengan eLFG ( $r = 0,224$ ,  $p = 0,017$ ). Selanjutnya, selama dilakukan *follow-up* selama 6 tahun, dari 112 pasien PGK, 44 pasien harus menjalani terapi pengganti ginjal. Lalu, dilakukan uji proporsional model *hazard* untuk mengidentifikasi prediktor dari terapi pengganti ginjal pada beberapa pasien tersebut, dengan menggunakan kovariat seperti jenis

kelamin, usia, nilai *baseline* eLFG, *baseline* tekanan rata-rata arteri, *baseline* ekskresi protein 24 jam, dan *baseline*  $\alpha$ -klotho, dengan hasil pada Tabel 13, ditemukan bahwa  $\alpha$ -klotho merupakan prediktor independen dari inisiasi terapi pengganti ginjal yang dilakukan terhadap 44 pasien PGK tersebut ( $p = 0,002$ ).



**Gambar 3.** Asosiasi antara eLFG dengan  $\alpha$ -klotho (Uji Korelasi Pearson)

**Tabel 8.** Prediktor Terapi Pengganti Ginjal (Uji Proporsional Model *Hazard*)

Variabel	HR	p value
Jenis kelamin	1,060	0,914
Usia	0,933	0,001
eLFG	0,925	<0,001
MAP	1,070	0,026
Ekskresi protein 24 jam	1,140	0,215
$\Delta\alpha$ -klotho	0,909	0,002

#### 4. Pembahasan

Berdasarkan *Review* yang telah dilakukan, keempat jurnal penelitian ini memiliki hasil yang dicari, yaitu sesuai dengan tujuan umum dan khusus dari peneliti, tujuan umum yaitu untuk mengetahui hubungan antara protein klotho ( $\alpha$ -klotho) dengan stadium penyakit gagal ginjal kronik. Selanjutnya, tujuan khusus peneliti yaitu mengetahui gambaran kadar protein klotho ( $\alpha$ -klotho) pada stadium penyakit gagal ginjal kronik, dan mengetahui hubungan kadar protein klotho ( $\alpha$ -klotho) dengan penilaian fungsi ginjal (LFG) pada pasien gagal ginjal kronik.

Penelitian yang dilakukan oleh Scholze *et al.* (2014) menggunakan subjek studi dengan jumlah paling kecil, yaitu sebanyak 24 pasien, dan menggunakan metode penelitian *randomized controlled trials* (RCT). Pada penelitian ini ditemukan bahwa terdapat penurunan kadar  $\alpha$ -klotho dari stadium 1 hingga stadium 5 PGK. Namun, penurunan tersebut dinyatakan tidak bermakna, dikarenakan perbedaan kadar  $\alpha$ -klotho yang tidak signifikan pada stadium 1 hingga stadium 5. Selain itu, pada penelitian ini ditemukan bahwa terdapat asosiasi positif antara  $\alpha$ -klotho dan LFG, namun hasil tersebut ditemukan pada pasien PGK dengan nilai FGF-23 dibawah median normal, dan tidak ditemukan pada pasien dengan nilai FGF-23 diatas median normal.

Penelitian selanjutnya yang dilakukan oleh Kim *et al.* (2013), dengan subjek sejumlah 243 pasien, menggunakan metode penelitian *cohort study*. Pada penelitian ini, disajikan gambaran kadar *baseline*  $\alpha$ -klotho pada pasien PGK stadium 1 hingga 5. Dari gambaran tersebut, dapat dilihat bahwa kadar  $\alpha$ -klotho mengalami penurunan dari stadium 1 hingga stadium 5. Selain itu, telah ditemukan bahwa berdasarkan data *baseline* tersebut, terdapat asosiasi positif antara  $\alpha$ -klotho dengan eLFG. Selanjutnya, dilakukan analisis regresi multivariabel dengan disertakannya faktor penyesuaian pada pasien, dan hasil yang sama didapatkan seperti pada analisis univariat, yaitu terdapat asosiasi positif antara  $\alpha$ -klotho dengan LFG, dimana pada analisis multivariabel ini asosiasi tersebut bersifat independen atau tidak dipengaruhi oleh faktor lain.

Selanjutnya, pada penelitian ketiga milik Qian *et al.* (2018), terdapat subjek studi sejumlah 112 pasien, serta menggunakan metode penelitian *cohort study*. Pada pasien PGK stadium 1 hingga stadium 5, didapatkan penurunan kadar  $\alpha$ -klotho, dengan kadar tertinggi  $\alpha$ -klotho terdapat pada PGK stadium 1 dan 2, dan kadar terendah terdapat pada PGK stadium 5. Selain itu, ditemukan asosiasi positif antara  $\alpha$ -klotho dengan LFG berdasarkan analisis univariat yang menggunakan data *baseline* pasien. Setelah itu telah ditemukan juga hubungan lain antara  $\alpha$ -klotho dengan LFG, yaitu dari pengujian model hazard proporsional, dan ditemukan bahwa  $\alpha$ -klotho merupakan prediktor independen dari inisiasi terapi pengganti ginjal yang dilakukan terhadap 44 pasien PGK pada penelitian ini.

Secara keseluruhan, kadar  $\alpha$ -klotho mengalami penurunan pada PGK, dengan kadar tertinggi terdapat pada stadium 1, dan kadar terendah terdapat pada stadium 5. Pada keempat penelitian ini, ditemukan perbedaan pada penelitian Scholze *et al.*. Penelitian tersebut mendapatkan hasil bahwa dari 24 pasien yang menjadi subjek penelitian, tidak terdapat perbedaan kadar  $\alpha$ -klotho yang signifikan pada seluruh stadium PGK. Hal tersebut dapat disebabkan oleh subjek studi yang jumlahnya terbilang sedikit (24 pasien). Selain itu, penelitian Scholze *et al.* juga mengutip hasil dari penelitian lain, yaitu dari penelitian Seiler *et al.*, dengan penemuan yang sama, yaitu tidak terdapat perbedaan kadar  $\alpha$ -klotho yang signifikan pada stadium PGK. Namun penelitian Seiler *et al.* hanya menggunakan subjek studi pasien PGK dengan stadium 2 sampai 4, sehingga memungkinkan bahwa kadar  $\alpha$ -klotho tidak menggambarkan secara universal pada PGK.

Kedua penelitian lain pada *systematic review* ini memiliki temuan yang relatif sama, yaitu terdapatnya asosiasi positif antara  $\alpha$ -klotho dengan LFG, yang ditemukan melalui uji korelasi univariat dan uji korelasi multivariat. Pada penelitian Qian *et al.*, selain adanya asosiasi positif antara  $\alpha$ -klotho dengan eLFG, berdasarkan uji regresi cox proporsional hazard, ditemukan bahwa  $\alpha$ -klotho merupakan prediktor independen pada dilakukannya inisiasi prosedur terapi pengganti ginjal pada 44 pasien PGK.

Beberapa penilaian pada *Systematic Review* ini mendapatkan hasil yang menunjukkan bahwa  $\alpha$ -klotho memiliki peranan pada PGK, dimulai dari penurunan kadar  $\alpha$ -klotho pada stadium PGK, dan ditemukannya asosiasi positif antara  $\alpha$ -klotho dengan LFG. Beberapa hasil dari penelitian tersebut juga mengindikasikan bahwa  $\alpha$ -klotho dapat menjadi prediktor dari suatu *outcome* PGK, dan juga menjadi

biomarker untuk PGK. Namun, belum ada penelitian yang mengetahui mekanisme pasti dari  $\alpha$ -klotho pada perkembangan PGK. Peran  $\alpha$ -klotho yang telah diketahui pasti sampai saat ini adalah pada mekanisme axis FGF23-klotho, dimana mekanisme tersebut berfungsi untuk meregulasi mineral seperti fosfat dan vitamin D. Pada percobaan yang dilakukan pada tikus, telah ditemukan bahwa mutasi pada gen klotho menyebabkan memendeknya masa hidup, sedangkan ekspresi berlebih pada gen klotho menyebabkan perlambatan proses penuaan dan memperpanjang masa hidup pada tikus. Oleh karena itu, temuan penelitian-penelitian pada *Systematic Review* ini masih memerlukan pembuktian lebih lanjut dari studi lainnya dan peran  $\alpha$ -klotho perlu ditelusuri lebih lanjut agar mekanisme  $\alpha$ -klotho pada PGK dapat diketahui secara pasti.

## **5. Kesimpulan**

Kesimpulan dari *Systematic Review* ini adalah, terdapat hubungan yang bermakna antara  $\alpha$ -klotho dengan stadium PGK, yaitu terdapat penurunan kadar  $\alpha$ -klotho dimulai dari stadium 1 dengan kadar tertinggi hingga stadium 5 dengan kadar terendah. Selain itu, penurunan kadar  $\alpha$ -klotho tersebut memiliki asosiasi positif dengan nilai eLFG pada pasien PGK, dimana nilai eLFG pada pasien PGK mengalami penurunan seiring dengan peningkatan stadium PGK. Beberapa hasil tersebut secara jelas menunjukkan bahwa  $\alpha$ -klotho memiliki pengaruh terhadap PGK, terutama pada progresi penyakitnya. Beberapa hasil tersebut juga menunjukkan bahwa  $\alpha$ -klotho memiliki potensi untuk menjadi biomarker PGK.

## 6. Lampiran

### 6.1 Ekstraksi Data

No	Judul	Peneliti	Desain penelitian	Sampel	Intervensi	Hasil	Kesimpulan
1.	Soluble $\alpha$ -klotho and its relation to kidney function and fibroblast growth factor-23	Scholze <i>et al.</i> 2014	<i>Randomized Controlled Trial</i> (RCT)	24 pasien	40000 IU cholecalciferol (vitamin D3) atau placebo setiap minggunya.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kadar <math>\alpha</math>-klotho tidak berbeda jauh antara seluruh stadium PGK</li> <li>Saat pasien dikategorikan berdasarkan kadar FGF-23, ditemukan asosiasi positif antara <math>\alpha</math>-klotho dengan LFG, yaitu pada pasien dengan kadar FGF-23 dibawah median</li> <li>Kadar <math>\alpha</math>-klotho dibawah 204 pg/ml ditemukan pada pasien dengan klirens fosfat yang rendah, kadar enzim alkalin fosfatase rendah, dan berusia tua</li> <li>Pemberian vitamin D3 selama 8 minggu tidak membawa perubahan signifikan pada kadar <math>\alpha</math>-klotho</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pasien PGK dengan kadar <math>\alpha</math>-klotho dibawah 204 pg/ml berusia lebih tua, dengan klirens fosfat rendah, dan kadar enzim alkalin fosfatase rendah</li> <li>Ditemukan asosiasi positif antara <math>\alpha</math>-klotho dengan LFG yaitu pada pasien dengan kadar FGF-23 sedikit dibawah normal</li> <li>Pemberian vitamin D3 tidak mempengaruhi kadar <math>\alpha</math>-klotho pada pasien PGK</li> </ul>
2.	Circulating $\alpha$ -Klotho Levels in CKD and Relationship to Progression	Kim <i>et al.</i> 2013	<i>Cohort Study</i> dengan analisis post hoc	243 pasien	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nilai kadar <math>\alpha</math>-klotho yang rendah diasosiasikan dengan kasus PGK dengan stadium yang lebih tinggi berdasarkan analisis <i>cross-sectional</i> menggunakan data <i>baseline</i> pasien</li> <li>Berdasarkan analisis regresi linear multivariabel, <math>\log(\alpha</math>-klotho) berasosiasi secara independen dengan LFG.</li> <li>Pada analisis regresi cox, kadar <i>baseline</i> <math>\alpha</math>-klotho secara independen memprediksi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Studi observasional ini menunjukkan bahwa kadar <math>\alpha</math>-klotho rendah memiliki asosiasi terhadap memburuknya fungsi ginjal</li> <li>Kadar <math>\alpha</math>-klotho dapat dijadikan sebagai biomarker perkembangan PGK. Namun, dibutuhkan lebih banyak data dari studi lain untuk dapat</li> </ul>

						<p><i>composite outcome</i> setelah dilakukan penyesuaian usia, riwayat diabetes, tekanan darah, LFG, proteinuria, kadar PTH, dan kadar FGF-23 pada pasien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasien dengan kadar <math>\alpha</math>-klotho dibawah nilai median <i>baseline</i> (<math>\leq 396.3</math> pg/mL) lebih cepat mencapai <i>composite outcome</i> dibandingkan dengan pasien dengan kadar <math>\alpha</math>-klotho diatas nilai median <i>baseline</i> (<math>\leq 396.3</math> pg/mL)</li> </ul>	memvalidasi hasil dari penelitian ini
3.	Circulating $\alpha$ -Klotho is Related to Plasma Aldosterone and Its Follow-Up Change Predicts CKD Progression	Qian et al. 2018	Cohort Study	112 pasien	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nilai <i>baseline</i> <math>\alpha</math>-klotho berasosiasi positif dengan nilai <i>baseline</i> LFG berdasarkan analisis korelasi Pearson</li> <li>• Berdasarkan analisis regresi cox, perubahan nilai <i>baseline</i> <math>\alpha</math>-klotho setelah dilakukan <i>follow-up</i> 1,5 tahun kemudian berasosiasi secara independen dengan usia, jenis kelamin, LFG, tekanan rata-rata arteri, dan ekskresi protein 24 jam pada pasien</li> <li>• Nilai aldosteron berasosiasi positif dengan stadium PGK dan berasosiasi secara invers atau berkebalikan dengan nilai <math>\alpha</math>-klotho</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perubahan kadar <math>\alpha</math>-klotho setelah 1,5 tahun bisa dijadikan sebagai indikator untuk melihat perkembangan PGK</li> <li>• Kerusakan ginjal yang diasosiasikan dengan penurunan kadar <math>\alpha</math>-klotho diduga dapat mempengaruhi kenaikan kadar aldosteron</li> <li>• Dibutuhkan penelitian lain kedepannya untuk memvalidasi penemuan pada penelitian ini, dan untuk menelaah mekanisme proses yang mendasari penemuan ini</li> </ul>

6.2 Critical Appraisal Checklist Randomized Controlled Trials (RCT)

## JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	NA
1. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was allocation to treatment groups concealed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were treatment groups similar at the baseline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were participants blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were outcomes measured in a reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:    Include        Exclude        Seek further info   

Comments (Including reason for exclusion)

---



---



---

### 6.3 Critical Appraisal Checklist Cohort Studies

## JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. to both exposed and unexposed groups?				
4. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include  Exclude  Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

---



---



## 7. Referensi

- [1] Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83(6):1010–6.
- [2] Barker SL, Pastor J, Carranza D, Quiones H, Griffith C, Goetz R, et al. The demonstration of  $\alpha$ Klotho deficiency in human chronic kidney disease with a novel synthetic antibody. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(2):223–33.
- [3] Benghanem Gharbi M, Elseviers M, Zamd M, Belghiti Alaoui A, Benahadi N, Trabelssi EH, et al. Chronic kidney disease, hypertension, diabetes, and obesity in the adult population of Morocco: how to avoid “over”- and “under”-diagnosis of CKD. *Kidney Int.* 2016;89(6):1363–71.
- [4] Cha SK, Ortega B, Kurosu H, Rosenblatt KP, Kuro-o M, Huang CL. Removal of sialic acid involving Klotho causes cell-surface retention of TRPV5 channel via binding to galectin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(28):9805–10.
- [5] Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):1–12.
- [6] Disease K, Menon V, Shlipak MG, Wang X, Coresh J, Greene T. Annals of Internal Medicine Article Cystatin C as a Risk Factor for Outcomes in Chronic. *Ann Intern Med.* 2007;19–28.
- [7] Eloit S, Schepers E, Barreto D V., Barreto FC, Liabeuf S, van Biesen W, et al. Estimated glomerular filtration rate is a poor predictor of concentration for a broad range of uremic toxins. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1266–73.
- [8] Fotheringham J, Campbell MJ, Fogarty DG, El Nahas M, Ellam T. Estimated albumin excretion rate versus urine albumin-creatinine ratio for the estimation of measured albumin excretion rate: Derivation and validation of an estimated albumin excretion rate equation. *Am J Kidney Dis [Internet].* 2014;63(3):405–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.08.009>
- [9] Garasto S, Fusco S, Corica F, Rosignuolo M, Marino A, Montesanto A, et al. Estimating glomerular filtration rate in older people. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
- [10] Glassock RJ. Evaluation of proteinuria redux. *Kidney Int [Internet].* 2016;90(5):938–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.044>
- [11] Gupta S, Rajiah P, Middlebrooks EH, Baruah D, Carter BW, Burton KR, et al. Systematic Review of the Literature: Best Practices. *Acad Radiol.* 2018;25(11):1481–90.
- [12] Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW. Glomerular hyperfiltration: Definitions, mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Nephrol [Internet].* 2012;8(5):293–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2012.19>
- [13] Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Renal and Extrarenal Actions of Klotho. *Semin Nephrol.* 2013;33(2):118–29.
- [14] Hu MC, Kuro-O M, Moe OW. Klotho and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol.* 2013;180:47–63.
- [15] Hu MC, Shi M, Zhang J, Pastor J, Nakatani T, Lanske B, et al. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB J.* 2010;24(9):3438–50.

- [16] Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Griffith C, Kuro-o M, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(1):124–36.
- [17] Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho: Physiology and Pathophysiology of an Endocrine Network of Mineral Metabolism. *Annu Rev Physiol*. 2013;75(1):503–33.
- [18] Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol*. 2009;13(6):621–30.
- [19] Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N, Okparavero A, Greene T. Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: An individual patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014;64(1):74–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.02.020>
- [20] Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Nephrology Acid-Base Disorders*. McGraw Hill Education; 2013.
- [21] JBI. *Critical Appraisal Tools - JBI*. Joanna Briggs Institute. 2017.
- [22] KDIGO. *Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. 2012; Available from: [www.kdigo.org](http://www.kdigo.org)
- [23] Kim HR, Nam BY, Kim DW, Kang MW, Han JH, Lee MJ, et al. Circulating  $\alpha$ -klotho levels in CKD and relationship to progression. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(6):899–909.
- [24] Kuro-o M, Moe OW. FGF23- $\alpha$ Klotho as a paradigm for a kidney-bone network. *Bone*. 2017;100:4–18.
- [25] Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho. *J Biol Chem*. 2006;281(10):6120–3.
- [26] Lamb EJ, Stevens PE. Estimating and measuring glomerular filtration rate: Methods of measurement and markers for estimation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(3):258–66.
- [27] Li J, An C, Kang L, Mitch WE, Wang Y. Recent Advances in Magnetic Resonance Imaging Assessment of Renal Fibrosis. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2017;24(3):150–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2017.03.005>
- [28] Lim K, Groen A, Molostvov G, Lu T, Lilley KS, Snead D, et al. A-Klotho Expression in Human Tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):E1308–18.
- [29] Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T, Nagai R, Kuro-O M, Nabeshima YI. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;242(3):626–30.
- [30] Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: A collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2015;3(7):514–25. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00040-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00040-6)
- [31] Ming Chang Hu, Makoto Kuro-o, Moe OW, Kuro-o M. *Endocrine Fgfs and Klothos*. Chapter 9: Secreted Klotho and Chronic Kidney Disease. 2012;126–57.
- [32] Morton RL, Schlackow I, Mihaylova B, Staplin ND, Gray A, Cass A. The impact of social disadvantage in moderate-to-severe chronic kidney disease: An equity-focused systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(1):46–56.

- [33] Murphy D, McCulloch CE, Lin F, Banerjee T, Bragg-Gresham JL, Eberhardt MS, et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):473–81.
- [34] Neyra JA, Hu MC.  $\alpha$ Klotho and Chronic Kidney Disease. *Vitam Horm*. 2016;101:257–310.
- [35] Neyra JA, Hu MC. Potential application of klotho in human chronic kidney disease. *Bone* [Internet]. 2017;100:41–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.01.017>
- [36] Panesso MC, Shi M, Cho HJ, Paek J, Ye J, Moe OW, et al. Klotho has dual protective effects on cisplatin-induced acute kidney injury. *Kidney Int* [Internet]. 2014;85(4):855–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.489>
- [37] Pasala S, Carmody JB. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017;102(1):37–43.
- [38] Pati D, Lorusso LN. How to Write a Systematic Review of the Literature. *Heal Environ Res Des J*. 2018;11(1):15–30.
- [39] Pedersen L, Pedersen SM, Brasen CL, Rasmussen LM. Soluble serum Klotho levels in healthy subjects. Comparison of two different immunoassays. *Clin Biochem* [Internet]. 2013;46(12):1079–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.05.046>
- [40] Perazella MA. The Urine Sediment as a Biomarker of Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015;66(5):748–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.342>
- [41] Qian J, Zhong J, Yan M, Cheng P, Shi H, Hao C, et al. Circulating  $\alpha$ -Klotho is Related to Plasma Aldosterone and Its Follow-Up Change Predicts CKD Progression. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43(3):836–46.
- [42] Remer EM, Papanicolaou N, Casalino DD, Bishoff JT, Blaurock MD, Coursey CA, et al. ACR appropriateness criteria® on renal failure. *Am J Med* [Internet]. 2014;127(11):1041-1048.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.05.014>
- [43] Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3.
- [44] Sakan H, Nakatani K, Asai O, Imura A, Tanaka T, Yoshimoto S, et al. Reduced renal  $\alpha$ -Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. *PLoS One*. 2014;9(1).
- [45] Sastre C, Rubio-Navarro A, Buendía I, Gómez-Guerrero C, Blanco J, Mas S, et al. Hyperlipidemia-associated renal damage decreases Klotho expression in kidneys from ApoE knockout mice. *PLoS One*. 2013;8(12):1–13.
- [46] Scholze A, Liu Y, Pedersen L, Xia S, Roth HJ, Hoher B, et al. Soluble  $\alpha$ -Klotho and its relation to kidney function and fibroblast growth factor-23. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1–8.
- [47] Seiler S, Wen M, Roth HJ, Fehrenz M, Flügge F, Herath E, et al. Plasma Klotho is not related to kidney function and does not predict adverse outcome in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;83(1):121–8.
- [48] Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols ) 2015 checklist : recommended items to address in a systematic review protocol \*. *Bmj*. 2015;

- [49] Shimamura Y, Hamada K, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Kagawa T, et al. Serum levels of soluble secreted  $\alpha$ -Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16(5):722–9.
- [50] Small DM, Bennett NC, Roy S, Gabrielli BG, Johnson DW, Gobe GC. Oxidative stress and cell senescence combine to cause maximal renal tubular epithelial cell dysfunction and loss in an in vitro model of kidney disease. *Nephron - Exp Nephrol*. 2013;122(3–4):123–30.
- [51] Stevens PE, O’Donoghue DJ, De Lusignan S, Van Vlymen J, Klebe B, Middleton R, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int*. 2007;72(1):92–9.
- [52] Sugano Y, Lardelli M. Identification and expression analysis of the zebrafish orthologue of Klotho. *Dev Genes Evol*. 2011;221(3):179–86.
- [53] Sugiura H, Yoshida T, Shiohira S, Kohei J, Mitobe M, Kurosu H, et al. Reduced klotho expression level in kidney aggravates renal interstitial fibrosis. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2012;302(10):1252–65.
- [54] Tsuchiya K, Nagano N, Nitta K. Klotho/FGF23 axis in CKD. *Contrib Nephrol*. 2015;185:56–65.
- [55] Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006;444(7120):770–4.
- [56] Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):863–70.
- [57] Verbeke F, Van Biesen W, Vanholder R. The role of collagen metabolism in CKD-associated arterial senescence: Underestimated and underappreciated. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2726–8.
- [58] Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. 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)
- [59] Xu Y, Sun Z. Molecular basis of klotho: From gene to function in aging. *Endocr Rev*. 2015;36(2):174–93.
- [60] Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I, Shimada T, Murakami J, Aono Y, et al. Establishment of sandwich ELISA for soluble  $\alpha$ -Klotho measurement: Age-dependent change of soluble  $\alpha$ -Klotho levels in healthy subjects. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2010;398(3):513–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.06.110>
- [61] Zhong J, Yang HC, Fogo AB. A perspective on chronic kidney disease progression. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2017;312(3):F375–84.
- [62] Zou D, Wu W, He Y, Ma S, Gao J. The role of klotho in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):1–12.