

Disertasi

HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME GEN KLOTHO G-395A DAN KADAR KLOTHO SERUM DENGAN KETEBALAN TUNIKA INTIMA MEDIA KAROTIS PADA PASIEN HEMODIALISIS REGULER DI RUMAH SAKIT MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG



Deddy Primadona Mulia

04013722227004

Pembimbing

DR. Dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH, FINASIM

DR. Dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM

Prof. DR. Dr. Mgs. Irsan Saleh, M.BioMed

**PROGRAM STUDI DOKTER SUBSPELIALIS ILMU PENYAKIT DALAM
BIDANG ILMU GINJAL HIPERTENSI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA/
RSUP dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2024**

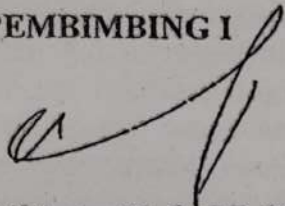
HALAMAN PENGESAHAN

HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME GEN KLOTHO G-395A DAN KADAR KLOTHO SERUM DENGAN KETEBALAN TUNIKA INTIMA MEDIA KAROTIS PADA PASIEN HEMODIALISIS REGULER DI RUMAH SAKIT MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

DEDDY PRIMADONA MULIA

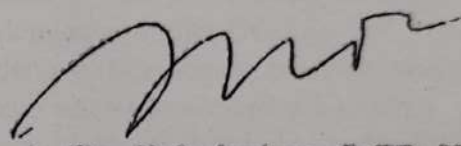
Disetujui Oleh

PEMBIMBING I



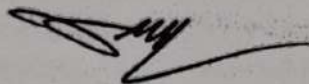
Dr. dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH
NIP. 196104211987101002

PEMBIMBING II



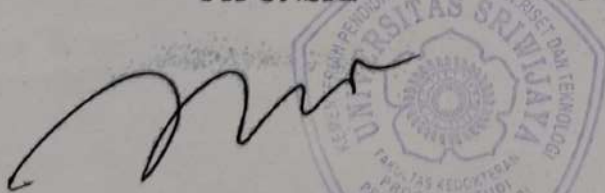
Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV
NIP. 196402021990041001

PEMBIMBING III



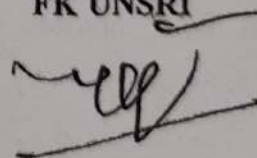
Prof. Dr. dr. Mgs. M. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 196609291996011001

KETUA BAGIAN
ILMU PENYAKIT DALAM
FK UNSRI



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV
NIP. 196402021990041001

KOORDINATOR PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER
SUBSPESIALIS PENYAKIT DALAM
FK UNSRI



Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD
NIP : 196907252000061001

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Deddy Primadona Mulia

NIM : 04013722227004

Jurusan : Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam - Ginjal Hipertensi

Menyatakan bahwa naskah disertasi kami dengan judul:

” HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME GEN KLOTHO G-395A DAN KADAR KLOTHO SERUM DENGAN KETEBALAN TUNIKA INTIMA MEDIA KAROTIS PADA PASIEN HEMODIALISIS REGULER DI RUMAH SAKIT MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG ”

Penulis: Deddy Primadona Mulia

Belum pernah dipublikasikan dalam jurnal/prosiding/terbitan ilmiah lainnya dan bebas dari unsur plagiarism.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Palembang, November 2024

Yang membuat pernyataan,



Deddy Primadona Mulia

Abstrak

HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME GEN KLOTHO G-395A DAN KADAR KLOTHO SERUM DENGAN KETEBALAN TUNIKA INTIMA MEDIA KAROTIS PADA PASIEN HEMODIALISIS REGULER DI RUMAH SAKIT MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Deddy Primadona Mulia¹, Zulkhair Ali¹, Taufik Indrajaya², Irsan Saleh³

¹Divisi Ginjal dan Hipertensi, Departemen ilmu penyakit Dalam, RSUP Mohammad Hoesin/FK UNSRI Palembang. ²Divisi Kardiovaskular, Departemen ilmu penyakit Dalam, RSUP Mohammad Hoesin/FK UNSRI Palembang. ³Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Pendahuluan :Klotho, gen yang berhubungan dengan proses penuaan, diketahui berperan dalam aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular. Polimorfisme G-395A di wilayah promotor gen klotho memodifikasi kepadatan mineral tulang, yang berhubungan dengan aterosklerosis dan kalsifikasi arteri, yang keduanya dapat dinilai dengan pemeriksaan ketebalan tunika intima media (KIM). Klotho memainkan peran patogenik pada PGK dan terutama pada kalsifikasi vaskular. Penelitian di Medan menunjukkan adanya pengaruh yang signifikan hubungan antara polimorfisme gen klotho G-395A dengan kejadian kalsifikasi arteri karotis, dimana pasien dengan genotipe GA dan AA mempunyai kemungkinan 4 kali lebih besar untuk mengalami kalsifikasi arteri karotis dibandingkan pasien dengan genotipe GG.

Metode : Penelitian ini penelitian korelasi dengan rancangan *cross-sectional* (potong lintang). Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara *consecutive sampling*. penelitian ini dilakukan untuk menemukan polimorfisme gen klotho G-395A dan kadar klotho serum serta penebalan intima media karotis pada pasien hemodialisis reguler di RSMH Palembang

Hasil : Dalam Januari – Juli 2024 dilaporkan 236 pasien yang menjalani hemodialisis reguler di instalasi hemodialisis RSMH. 128 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. 6 pasien meninggal dunia sebelum lengkap proses pengambilan data laboratorium dan USG, dan 1 pasien hasil USG tidak valid. Median KIM arteri karotis 1,645 mm dengan minimum 0,40 mm dan maksimum 2,89 mm. Pemeriksaan kadar klotho pada hemodialisis reguler menurun. Pemeriksaan polimorfisme Klotho G-395A didapatkan genotip *wild type* GG sebesar 66,1 % dan genotip GA sebesar 33,9% dan tidak didapatkan adanya kelompok genotipe mutasi (AA). Tidak didapatkan hubungan bermakna antara polimorfisme gen klotho dan Kadar klotho serum terhadap ketebalan tunika intima media pada pasien hemodialisis reguler di RSMH

Simpulan : ditemukan polimorfisme klotho sebesar 33,9%. Kadar klotho menurun pada pasien hemodialisis reguler. Tidak ada hubungan yang bermakna antara polimorfisme gen klotho G-395A dan kadar klotho dengan ketebalan tunika intima media pada pasien hemodialisis reguler di RSMH

Kata Kunci : polimorfisme Klotho G-395A, Klotho Serum, KIM Arteri Karotis, Hemodialisis

Abstract

RELATIONSHIP BETWEEN KLOTHO G-395A GENE POLYMORPHISM AND SERUM KLOTHO LEVELS WITH CAROTIS INTIMA MEDIA THICKNESS IN REGULER HEMODIALYSIS PATIENTS AT MOHAMMAD HOESIN HOSPITAL, PALEMBANG

Deddy Primadona Mulia¹, Zulkhair Ali¹, Taufik Indrajaya², Irsan Saleh³

¹Division of Nephrology and Hypertension, Internal Medicine Department, Mohammad Hoesin Hospital Palembang. ²Division of Cardiovascular, Internal Medicine Department, Mohammad Hoesin Hospital Palembang. ³Biomedical Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University , Palembang, South Sumatra

Introduction: Klotho, a gene associated with aging, play a role in atherosclerosis and cardiovascular disease. The G-395A polymorphism in the promoter region of the klotho gene modifies bone mineral density, which is associated with atherosclerosis and arterial calcification, which assessed by examining carotid intima media thickness (CIMT). Klotho plays a pathogenic role in CKD and especially in Vascular Calcification (VC). Research in Medan shows a significant correlation between the klotho G-395A gene polymorphism and the incidence of carotid artery calcification, where patients with the GA and AA genotypes are 4 times more likely to experience carotid artery calcification than patients with the GG genotype.

Method: This study is a Correlative study with a cross-sectional design. The research sample was taken using consecutive sampling. This study was conducted to determine the polymorphism of the klotho gene G-395A and the levels of serum can be a risk factor for carotid intima media calcification in reguler hemodialysis patients.

In January – May 2024, 236 patients were undergoing reguler hemodialysis. 128 patients who met the inclusion and exclusion criteria. 6 patients died before the laboratory and USG data collection process was completed, and 1 patient's USG results were not valid. The median CIMT of the carotid artery was 1.645 mm with a minimum of 0.40 mm and a maximum of 2.89 mm. Klotho levels in reguler hemodialysis were decreased. Examination of the Klotho G-395A polymorphism found that patients had 66.1% wild type GG genotype and GA genotype (33.9%) and no mutant genotype (AA) was found. There was no significant relationship between klotho gene polymorphism and serum klotho levels and intima media thickness in reguler hemodialysis patients at RSMH

Conclusion: 33.9% klotho polymorphism was found. Klotho levels decreased in reguler hemodialysis patients. There was no significant relationship between klotho gene polymorphism and serum klotho levels and intima media thickness in reguler hemodialysis patients at RSMH

Keywords: Klotho G-395A polymorphism, Serum Klotho, CIMT, Hemodialysis

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim

Alhamdulillah, puji dan syukur kehadiran Allah Subhanawa Ta'ala atas segala rahmat karunia serta hidayah-Nya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan. Disertasi merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Subspesialis 2 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Prof. dr. **Ali Ghanie**, SpPD, K-KV, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan juga Staf Divisi Kardiovaskular. Beliau sebagai guru yang telah mengayomi kami selayaknya orang tua sendiri, terima kasih atas bimbingan ilmu pengetahuan, pengarahan, semangat, dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. dr. **Eddy Mart Salim**, SpPD, K-AI, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan juga Staf Divisi Alergi-Imunologi. Beliau sebagai guru yang selalu mengayomi kami semua layaknya orang tua, terima kasih atas bimbingan ilmu dan akhlak serta menjadi panutan dan inspirasi penulis untuk menjadi insan yang beriman dan berilmu serta senantiasa beramal di jalan Allah SWT.

Prof. dr. **Hermansyah**, SpPD, K-R, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang Staf Divisi Reumatologi yang selalu tampil penuh semangat dan telah memberikan inspirasi serta bimbingan dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. Dr. dr. **Radiyah Umi Partan**, SpPD, K-R, M.Kes, FINASIM, Wakil Rektor III Bidang Kemahasiswaan dan Alumni UNSRI, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan Ketua Divisi Reumatologi yang selalu memberikan ilmu pengetahuan, bimbingan dan pengarahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Ian Effendi N**, SpPD, K-GH, FINASIM, Staff Divisi Ginjal Hipertensi, mantan Ketua Divisi Ginjal Hipertensi, mantan Koordinator Wilayah Pernefri Sumbagsel sekaligus penguji penelitian ini. Terima kasih telah mengayomi kami

semua layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Ginjal Hipertensi, mengarahkan, membimbing dan memberi petunjuk atas semua ilmu yang diberikan, serta memotivasi dan menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. Dr. dr. **Mgs. Muhammad Irsan Saleh**, M.Biomed, Wakil Dekan Bidang Umum dan Keuangan, serta sekaligus pembimbing metodologi penelitian ini. Terima kasih atas inspirasi, motivasi, bimbingan, dan petunjuk serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan terutama saat melakukan penelitian.

Dr. dr. **Zulkhair Ali**, SpPD, K-GH, FINASIM, Ketua Staf Medik Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Divisi Ginjal Hipertensi, Dosen pembimbing akademik serta Pembimbing I penelitian ini. Terimakasih telah mengayomi kami semua layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Ginjal Hipertensi, membimbing dan memberi petunjuk atas semua ilmu yang diberikan, serta memotivasi dan menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. **Taufik Indrajaya**, SpPD, K-KV, FINASIM, Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2023-2027, mantan Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2019-2023, dan Ketua Divisi Kardiovaskular sekaligus pembimbing 2 penelitian ini. Terima kasih telah membimbing, mendidik, mengayomi, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, dan motivasi, serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. **Yulianto Kusnadi**, SpPD, K-EMD, FINASIM, Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2023-2027, Ketua Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes sekaligus tim penguji penelitian ini. Terima kasih atas inspirasi, motivasi, petunjuk dan bimbingan, serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. **Erwin Sukandi**, SpPD, K-KV, FINASIM, Staf Divisi Kardiologi sekaligus tim penguji penelitian ini yang selalu memberikan semangat, bimbingan, petunjuk dan arahan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Yuniza**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Alergi Imunologi sekaligus tim penguji penelitian ini. yang selalu memberikan semangat pada kami semua, bimbingan dan petunjuk serta arahan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Mediarty Syahrir**, SpPD, K-HOM, FINASIM, mantan Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2019-2023, staf Divisi Hematologi dan

Onkologi-Medik, guru dan orang tua yang sangat keibuan dan perhatian, selalu memberikan nasihat, dorongan dan motivasi selama penulis menjalani Pendidikan.

dr. **Novadian**, SpPD, K-GH, FINASIM, Kepala Instalasi Hemodialisis RSMH, Staf Divisi Ginjal Hipertensi, dan sekaligus tim penguji penelitian ini. Terima kasih telah mengayomi kami semua dengan sabar layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Ginjal Hipertensi khususnya di bidang intervensi, membimbing dan memberi petunjuk dan nasehat atas semua ilmu yang diberikan, serta memotivasi dan menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Suprapti**, SpPD, K-GH, FINASIM, Staf Divisi Ginjal Hipertensi. Terima kasih telah mengayomi kami semua dengan sabar layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Ginjal Hipertensi, membimbing dan memberi petunjuk atas semua ilmu yang diberikan, serta memotivasi dan menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Nova Kurniati**, SpPD, K-AI, FINASIM, Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis (Sp1) Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Divisi Alergi Imunologi. Terima kasih atas bimbingan, ilmu, dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Zen Ahmad**, SpPD, K-P, FINASIM, Ketua PAPDI Sumatera Selatan dan Ketua Divisi Pulmonologi. Terima kasih telah menjadi guru kami selayaknya orang tua yang banyak mendidik penulis, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, motivasi, dan arahan untuk berfikir runut dan sistematis serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Ratna Maila Dewi**, SpPD, K-EMD, FINASIM, Sekertaris Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2023-2027, staf Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes, terima kasih atas semangat, perhatian dan pendidikan akhlak pada kami semua.

Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada para guru saya di Bidang Ilmu Penyakit Dalam yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mendidik dan mengarahkan penulis untuk bisa menjadi seorang internis yang baik: dr. **Ahmad Rasyid**, SpPD, K-P, FINASIM; dr. **Alwi Shahab**, SpPD, K-EMD FINASIM; dr. **Fuad Bakry**, SpPD, K-GEH FINASIM; dr. **Syadra Bardiman**, SpPD, K-GEH FINASIM; Dr. dr. **Joni Anwar**, SpP; dr. **Suyata**, SpPD,

K- GEH, FINASIM; dr. **Yenny Dian Andayani**, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. **Norman Djamaludin**, SpPD, K-HOM; Dr. dr. **Syamsu Indra**, SpPD, K-KV, PhD, FINASIM; dr. **Ferry Usnizar**, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. **Vidi Orba Busro**, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. **Imam Suprianto**, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. **Djunaidi AR**, SpPD (rahimahullah), FINASIM; dr. **Harun Hudari**, SpPD K-PTI, FINASIM; dr. **Sudarto**, SpPD, K-P FINASIM; dr. **Erwin Azmar**, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. **Surya Darma**, SpPD, K-R, FINASIM; Dr. dr. **Nur Riviati**, SpPD, K-Ger FINASIM; dr. **Rukiah Chodilawati**, SpPD, K- KV FINASIM; dr. **Imran Soleh**, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. **Muhammad Ali Apriansyah**, SpPD, K-Psi (rahimahullah); dr. **Mega Permata**, SpPD, K-PTI; dr. **RA. Linda Andriani**, SpPD, K-P, FINASIM; dr. **Nelda Aprilia Salim**, SpPD, FINASIM; dr. **Muhammad Reagan**, SpPD, K-R, FINASIM; dr. **Rouly Pola Pasaribu**, SpPD, K-P, FINASIM; dr. **Muhammad Ayus Astoni**, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. **Natalie Duyen**, SpP (K); dr. **Dini Rizkie Wijayanti**, SpP; dr. **Anjab Akmal Sya'roni**, SpPD, KGEH yang telah banyak memberikan bimbingan dan pengarahan serta kebersamaan selama penulis menjalani Pendidikan.

Para sesepuh Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI yang telah menyelesaikan pengabdianya : dr. H. **Ardaya**, SpPD, K-GH ; dr. **Budi Mulyono**, SpPD, K-HOM; dr. H. **Soerasmo**, SpPD, K-EMD (rahimahullah); Prof. dr. **Akmal Sya'roni**, SpPD, K-PTI DTM&H FINASIM (rahimahullah); dr. **F. Hadi Halim**, SpPD, K-P; dan Dr. H. **Edwar Oemar**, SpPD (rahimahullah) atas semangat beliau dalam memberikan ilmu pengetahuan untuk Bagian Ilmu Penyakit Dalam.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan **Direksi RS Mohammad Hoesin Palembang** yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI/RSMH Palembang.

Terima kasih kepada rekan Sp2 angkatan Januari 2022, dr. **Syahpri Putra Wangsa**, SpPD, FINASIM, dr. **Kiagus Muhammad Yusuf Arief Akbar**, SpPD, FINASIM, dr. **Dwi Indira Setyorini**, SpPD, FINASIM, dan dr. **Putri Muthia**, SpPD, FINASIM. Terima kasih atas motivasi dan kebersamaan yang telah terjalin layaknya saudara kandung sejak awal pendidikan. Terima kasih juga kepada senior- senior dr. **Della Fitri Cana**, SpPD, KEMD, FINASIM dan dr. **Ardianto**, SpPD, KEMD, FINASIM, dr. **Herleni Kartika**, SpPD, KGH, dr. **Aisyah Wirdah**, SpPD, KHOM, dr.

Mita Andriani, SpPD, KHOM, terimakasih atas motivasi dan kebersamaan yang telah terjalin layaknya saudara kandung sejak awal pendidikan.

Tidak lupa pula seluruh peserta Sp2 Ilmu Penyakit Dalam tanpa terkecuali, Dr. dr, *Elfiani*, SpPD, FINASIM, dr. *Novandra Abdillah*, SpPD FINASIM, dr. *Rery TFY*, SpPD, FINASIM, dr. *Chairil Makky*, SpPD FINASIM, dr. *Edy Nur Rachman*, SpPD FINASIM, dr. *Eva Julita*, SpPD, FINASIM, dr. *Zulfikar Abadi*, SpPD, FINASIM, dr. *Eunike*, SpPD, dr. *Alif Fathurrachman*, SpPD, dr. *Rizki Aliana*, SpPD, FINASIM, dr. *Febry Rahmayani*, SpPD, FINASIM, dr. *Teguh Setiadi*, SpPD, FINASIM, dr. *Nelila Fitri*, SpPD, FINASIM, dr. *Ety Febriyanti*, SpPD, FINASIM, dr. *Ninda Septia Yuspar*, SpPD, FINASIM, dr. *Rita Sriwulandari*, SpPD, FINASIM, dr. *Desy Hariyanti*, SpPD, FINASIM, dr. *A. Khaeril*, SpPD FINASIM, dr. *Zakky A*, SpPD, dr. *Wawan Kurniawan*, SpPD, dan dan dr. *Merylla Filianty Sipayung*, SpPD, FINASIM, dr. *Lian Lubis*, SpPD, FINASIM, dr. *Zainal Fahmi*, SpPD, FINASIM, dr. *Aprizal*, SpPD, FINASIM, dr. *A Fachri Indra P*, SpPD, FINASIM, dr. *Mohammad Topan*, SpPD FINASIM, dr. *Sartika Sadikin*, SpPD, FINASIM, dr. *Zulaikha* SpPD, FINASIM, dr. *Nadia Karimah*, SpPD, FINASIM, dr. *Rostika*, SpPD, FINASIM, dr. *Ida Trikandiani*, SpPD, FINASIM, dr. *Anton Purnomo*, SpPD, FINASIM terimakasih atas dukungan selama penulis menjalani pendidikan subspecialis Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI.

Terima kasih juga yang sebesar-besarnya kepada para peserta dan keluarga penelitian serta para perawat Instalasi Hemodialisis RSMH, Laboratorium biotek FK UNSRI Palembang, atas keikhlasan dalam berpartisipasi dan bekerja sama dalam penelitian ini, sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Sembah sujud dan kasih sayang yang tidak terhingga kepada orang tua kami, ayahanda Drs. H. *Jauhari Fanani*, MBA (rahimahullah) dan ibunda Dr. Hj. *Aisyah Abdullah*, yang dengan penuh kasih sayang dan keikhlasannya telah mengasuh, membesarkan, mendidik, memberi nasihat, motivasi dan doa yang tiada henti serta kesempatan yang luas kepada kami untuk meraih pendidikan yang diinginkan. Demikian juga ucapan terima kasih yang sama kepada mertua kami, ayahanda **H. Buddy Siswanto** (rahimahullah) dan ibunda **Hj. Yetty Sumaryati**. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan kasih sayang, keberkahan, hidayah dan maghfirah-NYA. Juga kepada seluruh saudara dan keluarga kami yang tercinta, terima kasih atas kasih

sayang, doa, juga bantuan moril dan materil selama penulis menjalani pendidikan ini. Semoga Allah membalas dengan kebaikan yang berlipat ganda.

Teristimewa untuk istriku tercinta dan terkasih dr. *Yessy Budiarti*, terima kasih yang setulusnya atas segala keridhoan, dukungan, pengertian, penantian, pengorbanan, kesabaran, keikhlasan, kehangatan, dan doa yang tidak putus-putusnya selama menjalani pendidikan walaupun sama sama menjalani proses Pendidikan dan terpisah jarak. Peluk sayang untuk anak- anakku tercinta *M. Danish Aulia Asura*, *Daarisha Aretha Asura*, dan *M. Dabithafta Arvinza Asura* yang penuh pengertian dan memahami keadaan serta keterbatasan ayah dan bunda sebagai orang tua, memberikan semangat serta penghibur selama ayah dan bunda menjalani proses pendidikan.

Semoga Allah SWT memberikan balasan pahala terbaik kepada semua pihak atas bantuan selama penulis menjalani pendidikan dan disertasi ini bermanfaat bagi kita semua. Aamiin.

Palembang, 5 September 2024

Deddy Primadona Mulia

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
Abstrak	iii
Abstract	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 . Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4. Hipotesis Penelitian	3
1.5. Manfaat Penelitian	4
1.5.1. Manfaat Akademis.....	4
1.5.2 Manfaat Klinis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	Error! Bookmark not defined.
2.1. Penyakit Ginjal Kronik – Gangguan Mineral Tulang.....	Error! Bookmark not defined.
2.2. Gen Klotho	Error! Bookmark not defined.
2.3. Klotho terlarut dalam sirkulasi	Error! Bookmark not defined.
2.4. Fungsi dan implikasi patofisiologi klotho pada PGK Error! Bookmark not defined.	
2.4.1 Anti peradangan	Error! Bookmark not defined.
2.4.2 Perlindungan terhadap kalsifikasi vaskular dan gangguan mineral tulang	Error! Bookmark not defined.
not defined.	
2.4.3. Perbaikan fibrosis ginjal	Error! Bookmark not defined.
2.5 Ketebalan Tunika Intima Media Arteri Karotis	Error! Bookmark not defined.
2.6. Kerangka Teori	Error! Bookmark not defined.
2.7. Kerangka Konsep	Error! Bookmark not defined.
BAB III METODE PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
3.1 Jenis Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	Error! Bookmark not defined.

3.3.1 Populasi penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3.2 Sampel penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3.3 Besaran sampel.....	Error! Bookmark not defined.
3.3.4 Teknik pengambilan sampel	Error! Bookmark not defined.
3.4 Variabel Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.5 Kerangka Kerja.....	Error! Bookmark not defined.
3.6. Cara Pemeriksaan	Error! Bookmark not defined.
3.6.1 Ekstraksi Sel Mononuklear Darah Perifer (PBMC) dan Isolasi DNA.....	Error! Bookmark not defined.
3.6.2 Pemeriksaan polimorfisme gen Klotho	Error! Bookmark not defined.
3.6.3. Pengukuran Kadar Klotho Plasma.....	Error! Bookmark not defined.
3.6.4. Pengukuran KIM	Error! Bookmark not defined.
3.7 Penyimpanan dan Persiapan Reagen.....	Error! Bookmark not defined.
3.8 Penyimpanan dan Persiapan Sampel.....	Error! Bookmark not defined.
3.9 Batasan Operasional.....	Error! Bookmark not defined.
3.10 Justifikasi Etik	Error! Bookmark not defined.
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	Error! Bookmark not defined.
4.1 Deskripsi Data Karakteristik Umum dan Laboratorium Subyek Penelitian ...	Error! Bookmark not defined.
4.2 Hubungan antara Fenotip klotho serum dengan KIM	Error! Bookmark not defined.
4.3 Hubungan antara kadar klotho serum dengan KIM .	Error! Bookmark not defined.
4.4 Hubungan antara polimorfisme Klotho G-395 dengan kadar Klotho	Error! Bookmark not defined.
BAB V PEMBAHASAN	Error! Bookmark not defined.
5.1. Karakteristik Umum dan Laboratorium pasien hemodialisis reguler di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang	Error! Bookmark not defined.
5.2. Ketebalan Tunika Intima Media Arteri Karotis pada pasien hemodialisis reguler di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang	Error! Bookmark not defined.
5.3. Polimorfisme Klotho G-395A pada pasien hemodialisis reguler di RSUP Mohammad Hoesin Palembang	Error! Bookmark not defined.
5.4. Hubungan Polimorfisme Klotho dengan KIM arteri karotis pada pasien hemodialisis reguler di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang	Error! Bookmark not defined.
5.5 Hubungan kadar Klotho serum dengan KIM arteri karotis pada pasien hemodialisis reguler di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang	Error! Bookmark not defined.
5.7 Keterbatasan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	Error! Bookmark not defined.

6.1 Simpulan.....	Error! Bookmark not defined.
6.1 Saran	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR PUSTAKA	5
Lampiran 1.....	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Konsep terkini PGK_ GMT	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2. 2 Pengontrol Sintesis dan sekresi hormon paratiroid	Error! Bookmark not defined.
not defined.	
Gambar 2. 3. Patogenesis : PGK- Gangguan mineral tulang	Error! Bookmark not defined.
defined.	
Gambar 2. 4. Struktur gen dan protein klotho.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2. 5. Implikasi PGK pada Kalsifikasi.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2. 6 Ketebalan intima media (KIM) arteri karotis pada USG	Error! Bookmark not defined.
Bookmark not defined.	
Gambar 4 1. Proses rekrutmen subjek penelitian...	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Teknik pencitraan utama untuk eksplorasi kalsifikasi kardiovaskular	23
Tabel 3.8. Hubungan Antara Kadar Klotho Serum Dengan Kalsifikasi Vascular	43
Tabel 4 1. Gambaran karakteristik umum dan laboratorium subjek penelitian	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4 2. Hubungan polimorfisme klotho G-395 dengan KIM.	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4 3. Hubungan kadar klotho serum dengan KIM.....	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4 4. Hubungan Polimorfisme Klotho G-395 dengan kadar klotho serum	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR SINGKATAN

PGK	: penyakit ginjal kronik
PGTA	: penyakit ginjal tahap akhir
HD	: Hemodialisis
KIM	: Ketebalan Tunika Intima Media
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
SNP	: <i>Single Nucleotid Polymorphism</i>
VC	: <i>Vascular Calcification</i>
FGF 23	: fibroblas serum- 23
PTH	: hormon paratiroid
PD	: Peritoneal Dialisis
SHPT	: sekunder hiperparatiroidisme
<i>Ca SR</i>	: <i>Calcium Sensing Receptor</i>
VDR	: Vit D Receptor
LFG	: Laju Filtrasi GLomerulus
ERK	: <i>ekstraseluler signal-regulated kinase</i>
SGK	: <i>serum/glucocorticoid-regulated kinase</i>
NHERF	: <i>The sodium-hydrogen exchanger regulatory factor</i>
TRPV5	: transient receptor potential vanilloid 5
WNK4	: <i>with-no lysine kinase</i>
(IL)-6	: interleukin 6
TNF	: Tumor necrosis factor
NF-κB	: Faktor nuklir κB
VCAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule 1
ICAM-1	: Vascular Adhesion Molecule 1
VC	: Vascular calcifikasi
ECM	: Extra Cellular matrix
TGF-β	: <i>Transforming Growth factor β</i>
UUO	: <i>Ureter unilateral obstruction</i>
Ang II	: angiotensin
PGK-GMT	: Penyakit Ginjal kronik – Gangguan Mineral Tulang
PKV	: Penyakit Kardiovaskular
TWEAK	: <i>TNF-like weak inducer of apoptosis</i>
RIG1	: <i>Retinoic acid inducible gene</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 . Latar Belakang

Angka kejadian penyakit ginjal kronik (PGK) di dunia masih tinggi dan menjadi beban kesehatan global yang besar. PGK dapat berkembang menjadi penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) yang memerlukan terapi pengganti ginjal seperti hemodialisis (HD).¹ Orang Asia dilaporkan menunjukkan perkembangan PGK yang lebih cepat dibandingkan orang Kaukasia, hal ini tidak berhubungan dengan karakteristik demografi dan klinis serta parameter laboratorium pada penelitian tersebut.²

Faktor genetik dan lingkungan adalah dua faktor yang membuat variasi fenotipe manusia. Ketika urutan genom DNA pada kromosom yang sama dari dua individu dibandingkan, terdapat variasi substansial dalam urutan di banyak titik di seluruh genom. *Single Nucleotid Polymorphism* (SNP) adalah variasi genetik yang terjadi ketika basa nukleotida tunggal berubah dalam urutan genom dan diwariskan, yang merupakan bentuk variasi genetik yang paling umum. Variasi genetik ini diyakini mempengaruhi kecenderungan seseorang untuk menderita penyakit tertentu.^{3,4,5}

Klotho, gen yang berhubungan dengan proses penuaan, diketahui berperan dalam aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular. Klotho terutama diekspresikan di ginjal terutama di tubulus distal dan telah terbukti bahwa kadar ekspresi klotho pada manusia dapat bervariasi dengan polimorfisme SNP. Beberapa penelitian telah mengidentifikasi polimorfisme pada klotho dan dikaitkan dengan berbagai fenotipe. Penelitian terbaru berfokus pada polimorfisme G-395A di area promotor klotho.^{5,6}

Penelitian yang ada menunjukkan peran polimorfisme G-395A di wilayah promotor gen klotho memodifikasi kepadatan mineral tulang, yang tampaknya berhubungan dengan aterosklerosis dan kalsifikasi arteri, yang keduanya dapat dinilai dengan pemeriksaan ketebalan tunika intima media (KIM).⁵ Penanda awal terjadinya kalsifikasi vaskular adalah didapatkan adanya KIM arteri karotis yang meningkat yang juga dikaitkan dengan penurunan kadar

klotho pada pasien penyakit ginjal kronis. Bukti menunjukkan bahwa klotho meningkatkan metabolisme fosfat dengan menginduksi fosfaturia dan menekan kalsifikasi. Kadar klotho mulai menurun pada pasien PGK ringan (stadium \leq 2) dan penurunan ini terjadi sebelum timbulnya peningkatan faktor pertumbuhan fibroblas serum- 23 (FGF23), hormon paratiroid (PTH), dan fosfat.^{7,8}

Penelitian yang dilakukan Susilo di Surabaya melaporkan SNP gen klotho memiliki hubungan efek langsung negatif terhadap kadar gen klotho plasma demikian juga penelitian Ahmad dkk di Medan menunjukkan adanya pengaruh yang signifikan hubungan antara polimorfisme gen klotho G-395A dengan kejadian kalsifikasi arteri karotis dimana pasien dengan genotipe GA dan AA mempunyai kemungkinan 4 kali lebih besar untuk mengalami kalsifikasi arteri karotis dibandingkan pasien dengan genotipe GG.⁹

Gen klotho G-395A polimorfisme yang terletak pada wilayah promotor gen klotho belum pernah dilaporkan berhubungan dengan kejadian penyakit arteri koroner di Eropa. Namun di negara-negara Asia, misalnya di Korea dan Jepang, gen G-395A dianggap sebagai faktor risiko penyakit arteri koroner.¹⁰

Dalam penelitian Donate-Correa, dkk di Spanyol, polimorfisme gen klotho G-395A tidak menunjukkan hasil yang signifikan terhadap munculnya penyakit kardiovaskular seperti kalsifikasi pembuluh darah. Namun, mereka menemukan bahwa ekspresi klotho lebih rendah pada subjek dengan penyakit arteri koroner dan adanya varian alel A dari polimorfisme gen klotho G-395A dikaitkan dengan ekspresi klotho yang lebih rendah pada pembuluh darah sehingga berisiko menyebabkan kalsifikasi pembuluh darah dan penyakit arteri koroner.¹¹ Pada pasien dengan PGK, penurunan protein Klotho sejak tahap awal PGK, konsentrasi Klotho yang rendah dalam sirkulasi telah dikaitkan dengan peningkatan kekakuan arteri dan KIM. Namun, penelitian tentang hubungan antara Klotho dan CIMT pada pasien dengan PGK masih langka.

Atas dasar publikasi diatas, penelitian ini dilakukan untuk menentukan adanya polimorfisme gen klotho G-395A dan kadar klotho didalam sirkulasi dapat menjadi faktor risiko terjadinya kalsifikasi vaskular karotis intima media pada pasien hemodialisis reguler di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah polimorfisme klotho G-395A dan kadar klotho serum mempengaruhi ketebalan tunika intima media karotis pada pasien hemodialisis reguler di RSMH Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara polimorfisme klotho G-395A dan kadar klotho serum dengan ketebalan tunika intima media karotis pada pasien hemodialisis reguler di RSMH Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi polimorfisme klotho G-395A pada pasien hemodialisis reguler di RSMH Palembang
2. Mengukur kadar klotho plasma pada pasien hemodialisis reguler di RSMH Palembang.
3. Mengidentifikasi ketebalan tunika intima media karotis pada pasien hemodialisis reguler di RSMH Palembang.
4. Menganalisis hubungan antara polimorfisme klotho G-395A dengan kadar klotho serum pada pasien hemodialisis reguler di RSMH Palembang.
5. Menganalisis hubungan antara kadar klotho serum dan ketebalan tunika intima media karotis pada pasien hemodialisis reguler di RSMH Palembang.
6. Menganalisis hubungan antara polimorfisme klotho G-395A dengan ketebalan tunika intima media karotis

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Polimorfisme klotho G-395A dan kadar klotho serum berhubungan dengan ketebalan tunika intima media karotis dengan pada pasien hemodialisis reguler di RSMH Palembang.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Akademis

1. Menambah ilmu pengetahuan di bidang kedokteran mengenai hubungan antara polimorfisme klotho G -395A dan kadar klotho serum dengan ketebalan tunika intima media karotis pada pasien hemodialisis reguler di RSMH Palembang.
2. Penelitian ini dapat menjadi sumbangan ilmiah dan data awal untuk digunakan pada penelitian selanjutnya.

1.5.2 Manfaat Klinis

Menjadi landasan untuk mendeteksi dini kondisi peningkatan ketebalan tunika intima media karotis dan dapat menjadi acuan dalam mencegah kejadian aterosklerosis vaskular pada pasien hemodialisis reguler di RSMH Palembang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly T, *et al.* A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88(5):950-7. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.230> PMID:26221752
2. Hwang SJ, Tsai JC, Chen HC. Epidemiology, impact and preventive care of chronic kidney disease in Taiwan. *Nephrology.* 2010;15(Suppl 2):3-9. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01304.x> PMID:20586940
3. Sripichai O, Fucharoen S. Genetic polymorphisms and implications for human diseases. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(2):394-8. PMID:17375650
4. Bernheim J, Benchetrit S. The potential roles of FGF23 and klotho in the prognosis of renal and cardiovascular diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2433-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr208> PMID:21543658
5. Ding HY, Ma HX. Significant roles of anti-aging protein KLOTHO and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *J Geriatr Cardiol.* 2015;12:439-47. PMID:26347327
6. Ko GJ, Lee Ym, Lee EA, Lee JE, Bae SY, Park SW, *et al.* The association of klotho gene polymorphism with the mortality of patients on maintenance dialysis. *Clin Nephrol.* 2013;80(4):263-9. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.06.011> PMID:23993164
7. Torres PU, Prie D, Molina-Bletry V, Beck L, Silve C, Friedlander G. KLOTHO: An Antiaging Protein Involved in Mineral and Vitamin D Metabolism. *Kidney Int.* 2007;71:730-7. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002163>
8. Lu X, Hu MC. KLOTHO/FGF23 axis in chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Dis.* 2017;3(1):15-23. <https://doi.org/10.1159/000452880> PMID:28785560
9. Ahmad H, Muzasti RA, Nasution S. Association between KLOTHO gene G395A polymorphism and carotid artery calcification in regular hemodialysis patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2020; 8(A): 208-13.
10. Memmos E, Sarafidis P, Pateinakis P, Tsiantoulas A, Faitatzidou D, Giamalis P, *et al.* Soluble klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019; 20:217. doi: 10.1186/s12882-019-1391-1.
11. Donate-correa J, Mart E, Mart R, Fuentes MM, Mora-Fernández CC, Pérez-Delgado N, *et al.* Influence of KLOTHO gene polymorphisms on vascular gene expression and its relationship to cardiovascular disease. *J Cell Mol Med.* 2016;20(1):128-33. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12710> PMID:26538295
12. Zhan Y, He X, Hong D, *et al.* The current status of chronic kidney disease-mineral and bone disorder management in China. *Nature Portfolio Scientific Reports.* 2022;12:16694
13. Kemenkes RI. Laporan nasional riset kesehatan dasar 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2019: 169-74

14. Chen L, Tang X, Zheng H, et al. Optimal targets of chronic kidney disease-mineral and bone disorder markers for Chinese patients with maintenance peritoneal dialysis: a single-center retrospective cohort study. *Taylor & Francis Renal Failure*. 2022;44(1):336-45
15. Yamada S, Tsuruya K, Kitazono T, Nakano T. Emerging cross-talks between chronic kidney disease-mineral and bone disorder (PGK-MBD) and malnutrition-inflammation complex syndrome (MICS) in patients receiving dialysis. *Clin Exp Nephrol*. 2022;26(7):613-629
16. Himmelfarb J, Ikizler TA. *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*.; 2019.
17. Kuswardhani RT, Wiradharma KG, Kandarini Y, Widiana GR, Martadiani ED. Factors associated with carotid intima-media thickness in patients on maintenance hemodialysis. *Int J Gen Med*. 2019;12:1-6.
18. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (PGK-GMT): Current Perspectives. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2019;12:263-76
19. Mosbah O. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (PGK-GMT). *Archives of Nephrology and Urology*. 2019;2(2):33-51
20. Cannata-Andía JB, Martín-Carro B, Martín-Vírgala J, et al. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management. *Calcified Tissue International*. 2021;108(4):410-22
21. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. 2017. *Nat Rev Dis Primers*. : 16033
22. Hruska KA, Seifert M, Sugatani T. Pathophysiology of the Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disorder (PGK-GMT). *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015. 24(4): 303–309
23. Palit S, Kendrick J. Vascular calcification in chronic kidney disease: role of disordered mineral metabolism. *Curr Pharm Des*. 2014. 20(37): 5829-33
24. Costa AF, Barufaldi F, Silveira M, Santos V, Menezes P. Association of PTH and Carotid thickness in patients with chronic kidney failure and secondary hyperparathyroidism. *J Bras Nefrol*. 2014. 36(3):315-9
25. Ito S, Fujimori T, Hayashizaki Y, Nabeshima Y. Identification of a novel mouse membrane-bound family 1 glycosidase-like protein, which carries an atypical active site structure. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1576(3):341–5.
26. 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;75:503–33.
27. Ito S, Kinoshita S, Shiraishi N, Nakagawa S, Sekine S, Fujimori T, Nabeshima YI. Molecular cloning and expression analyses of mouse betaklotho, which encodes a novel Klotho family protein. *Mech Dev*. 2000;98(1-2):115–9.
28. Zou D, Wu W, He Y, et al. The role of klotho in chronic kidney disease. *BMC Nephrology*. 2018;19(1):1-12
29. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *Journal of Molecular Medicine*. 2021;99(3):335-48

30. Wang Y, Sun Z. Current understanding of klotho. *Ageing Res Rev.* 2009;8(1): 43-1
31. Choi YJ, Joo NR, Cho GY, et al. Klotho gene polymorphism is associated with coronary artery stenosis but not with coronary calcification in Korean population. *Int Heart* 2009; 50: 23–32.
32. Rhee EJ, Oh KW, Yun EJ, et al. Relationship between polymorphisms G395A in promoter and C1818T in exon 4 of the klotho gene with glucose metabolism and cardiovascular risk factors in Korean women. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 613–618.
33. Hua MJ, MA HX, Niu YN, et al. Association of three single nucleotide polymorphism site distribution of Klotho gene with diseases. *China Journal of Modern Medicine* 2008; 19: 1174–1178.
34. Majumdar V, Christopher R. Association of exonic variants of Klotho with metabolic syndrome in Asian Indians. *Clinica Chimica Acta* 2011; 412: 1116–1121.
35. Arking DE, Becker DM, Yanek LR, et al. Klotho allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1154–1161.
36. Majumdar V, Nagaraja D, Christopher R. functional KL-VS variant of Klotho gene with early-onset Association of the ischemic stroke. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 403: 412–416.
37. Imamura A, Okumara K, Ogaway, et al. Klotho gene Polymorphism may be a genetic risk factor for atherosclerotic coronary artery disease but not for vasospastic angina in Japanese. *Clin Chim Acta* 2006; 371: 66–70.
38. Zhai C, Tang G, Qian G, Hu H, Gu A, Fang Y, et al. Polymorphism of klotho G-395A and susceptibility of coronary artery disease in East-Asia population: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(2): 1582-8.
39. Nazarian A, Hasankhani M, Aghajany-Nasab M, Monfared A. Association between klotho gene polymorphism and markers of bone metabolism in patients receiving maintenance hemodialysis in Iran. *Iran J Kidney Dis.* 2017; 11(6): 456-60.
40. Shimoyama Y, Nishio K, Hamajima N, Niwa T. KLOTHO gene polymorphisms G-395A and C1818T are associated with lipid and glucose metabolism, bone mineral density and systolic blood pressure in Japanese healthy subjects. *Clin Chim Acta.* 2009; 406(1-2): 134-8.
41. lo H, Pikir BS, Thaha M, Alsagaff MY, Suryantoro SD, Wungu CDK, et al. The Role of Klotho G395A Gene Polymorphism in Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Mortality Risk Scores in Non-dialysis Chronic Kidney Disease. *Indones Biomed J.* 2022;14(3):294–302.
42. Shimamura Y, Hamada K, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Kagawa T, Inoue M, Fujimoto S, Ikebe M, Yuasa K, 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.

43. Rotondi S, Pasquali M, Tartaglione L, Muci ML, Mandanici G, Leonangeli C, Sales S, Farcomeni A, Mazzaferro S. Soluble alpha -Klotho Serum Levels in Chronic Kidney Disease. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:872193.
44. Pavik I, Jaeger P, Ebner L, Wagner CA, Petzold K, Spichtig D, Poster D, Wuthrich RP, Russmann S, Serra AL. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):352–9.
45. Seiler S, Wen M, Roth HJ, Fehrenz M, Flugge F, Herath E, Weihrauch A, Fliser D, Heine GH. 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.
46. Seiler S, Rogacev KS, Roth HJ, Shafein P, Emrich I, Neuhaus S, Floege J, Fliser D, Heine GH. Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular outcomes among patients with PGK stages 2-4. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(6):1049–58.
47. Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I, Shimada T, Murakami J, Aono Y, Hasegawa H, Yamashita T, Nakatani K, Saito 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*. 2010;398(3):513–8.
48. Andrukhova O, Zeitz U, Goetz R, Mohammadi M, Lanske B, Erben RG. FGF23 acts directly on renal proximal tubules to induce phosphaturia through activation of the ERK1/2-SGK1 signaling pathway. *Bone*. 2012;51(3):621–8.
49. Ide N, Olauson H, Sato T, Densmore MJ, Wang H, Hanai J, Larsson TE, Lanske B. In vivo evidence for a limited role of proximal tubular Klotho in renal phosphate handling. *Kidney Int*. 2016;90(2):348–62.
50. Sakan H, Nakatani K, Asai O, Imura A, Tanaka T, Yoshimoto S, Iwamoto N, Kurumatani N, Iwano M, Nabeshima Y, et al. Reduced renal alpha-Klotho expression in PGK patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. *PloS one*. 2014;9(1):e86301.
51. Smith RC, O'Bryan LM, Farrow EG, Summers LJ, Clinkenbeard EL, Roberts JL, Cass TA, Saha J, Broderick C, Ma YL, et al. Circulating alphaKlotho influences phosphate handling by controlling FGF23 production. *J Clin Invest*. 2012; 122(12):4710–5.
52. Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, Fang Y. The chronic kidney disease - Mineral bone disorder (PGK-GMT): Advances in pathophysiology. *Bone*. 2017;100:80–6.
53. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutierrez OM, Scialla J, Xie H, Appleby D, Nessel L, Bellovich K, Chen J, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;79(12):1370–8.
54. Barker SL, Pastor J, Carranza D, Quinones H, Griffith C, Goetz R, Mohammadi M, Ye J, Zhang J, Hu MC, et al. The demonstration of alphaKlotho deficiency in human chronic kidney disease with a novel synthetic antibody. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(2):223–33.

55. Dhayat NA, Ackermann D, Pruijm M, Ponte B, Ehret G, Guessous I, Leichtle AB, Paccaud F, Mohaupt M, Fiedler GM, et al. Fibroblast growth factor 23 and markers of mineral metabolism in individuals with preserved renal function. *Kidney Int.* 2016;90(3):648–57.
56. Kuro OM, Moe OW. FGF23-alphaKlotho as a paradigm for a kidney-bone network. *Bone.* 2017;100:4–18.
57. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG. The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science.* 2005;310(5747):490–3.
58. Cha SK, Ortega B, Kurosu H, Rosenblatt KP, Kuro OM, 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.
59. Andrukhova O, Smorodchenko A, Egerbacher M, Streicher C, Zeitz U, Goetz R, Shalhoub V, Mohammadi M, Pohl EE, Lanske B, et al. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J.* 2014;33(3):229–46.
60. Rodriguez-Ortiz ME, Lopez I, Munoz-Castaneda JR, Martinez-Moreno JM, Ramirez AP, Pineda C, Canalejo A, Jaeger P, Aguilera-Tejero E, Rodriguez M, et al. Calcium deficiency reduces circulating levels of FGF23. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(7):1190–7.
61. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B, Pohl EE, Erben RG. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med.* 2014;6(6):744–59.
62. Langston C. Managing Fluid and Electrolyte Disorders in Kidney Disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2017;47(2):471–90.
63. Volpini RA, Costa RS, da Silva CG, Coimbra TM. Inhibition of nuclear factor-kappaB activation attenuates tubulointerstitial nephritis induced by gentamicin. *Nephron Physiol.* 2004;98(4):p97–106.
64. Fujihara CK, Antunes GR, Mattar AL, Malheiros DM, Vieira JM Jr, Zatz R. Chronic inhibition of nuclear factor-kappaB attenuates renal injury in the 5/6 renal ablation model. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;292(1):F92–9.
65. Ding W, Yang L, Zhang M, Gu Y. Chronic inhibition of nuclear factor kappa B attenuates aldosterone/salt-induced renal injury. *Life Sci.* 2012;90(15-16):600–6.
66. Buendia P, Ramirez R, Aljama P, Carracedo J. Klotho Prevents Translocation of NFkappaB. *Vitam Horm.* 2016;101:119–50.
67. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quinones H, Kuro-o M, Moe OW. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective. *Kidney Int.* 2010;78(12):1240–51.
68. Izquierdo MC, Perez-Gomez MV, Sanchez-Nino MD, Sanz AB, Ruiz-Andres O, Poveda J, Moreno JA, Egido J, Ortiz A. Klotho, phosphate and inflammation/ageing in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(Suppl 4):iv6–10
69. Moreno JA, Izquierdo MC, Sanchez-Nino MD, Suarez-Alvarez B, Lopez-Larrea C, Jakubowski A, Blanco J, Ramirez R, Selgas R, Ruiz-Ortega M, et al.

- The inflammatory cytokines TWEAK and TNFalpha reduce renal klotho expression through NFkappaB. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(7):1315–25.
70. Maekawa Y, Ishikawa K, Yasuda O, Oguro R, Hanasaki H, Kida I, Takemura Y, Ohishi M, Katsuya T, Rakugi H. Klotho suppresses TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF-kappaB activation. *Endocrine.* 2009;35(3):341–6.
 71. Zhao Y, Banerjee S, Dey N, LeJeune WS, Sarkar PS, Brobey R, Rosenblatt KP, Tilton RG, Choudhary S. Klotho depletion contributes to increased inflammation in kidney of the db/db mouse model of diabetes via RelA (serine)536 phosphorylation. *Diabetes.* 2011;60(7):1907–16.
 72. Jin M, Lv P, Chen G, Wang P, Zuo Z, Ren L, Bi J, Yang C W, Mei X, Han D. Klotho ameliorates cyclosporine A-induced nephropathy via PDLIM2/NF-kB p65 signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;486(2):451–7.
 73. Wang Y, Kuro-o M, Sun Z. Klotho gene delivery suppresses Nox2 expression and attenuates oxidative stress in rat aortic smooth muscle cells via the cAMP-PKA pathway. *Aging Cell.* 2012;11(3):410–7.
 74. Liu F, Wu S, Ren H, Gu J. Klotho suppresses RIG-I-mediated senescence-associated inflammation. *Nat Cell Biol.* 2011;13(3):254–62.
 75. Vervloet MG, Adema AY, Larsson TE, Massy ZA. The role of klotho on vascular calcification and endothelial function in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2014;34(6):578–85.
 76. Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, Esper NE, Shahapuni I, Presne C, Makdassi R, Andrejak M, Tribouilloy C, et al. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *J Hypertens.* 2010;28(1):163–9.
 77. Fox CS, Larson MG, Vasan RS, Guo CY, Parise H, Levy D, Leip EP, O'Donnell CJ, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham heart study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(2):521–7.
 78. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(9):1731–40.
 79. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int.* 2009;75(9):890–7.
 80. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Muller-Esterl W, Schinke T, Jahnke-Dechent W. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest.* 2003;112(3):357–66.
 81. Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in PGK-GMT: Roles for phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone.* 2017;100:87–93.
 82. Paloian NJ, Giachelli CM. A current understanding of vascular calcification in PGK. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;307(8):F891–900.
 83. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2000;87(7):E10–7.

84. Chavkin NW, Chia JJ, Crouthamel MH, Giachelli CM. Phosphate uptake-independent signaling functions of the type III sodium-dependent phosphate transporter, PiT-1, in vascular smooth muscle cells. *Exp Cell Res.* 2015;333(1):39–48.
85. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quinones H, Griffith C, Kuro-o M, Moe OW. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(1):124–36.
86. Zhang W, Xue D, Hu D, Xie T, Tao Y, Zhu T, Chen E, Pan Z. Secreted klotho protein attenuates osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells in vitro via inactivation of the FGFR1/ERK signaling pathway. *Growth factors.* 2015;33(5-6):356–65.
87. Zhao Y, Zhao MM, Cai Y, Zheng MF, Sun WL, Zhang SY, Kong W, Gu J, Wang X, Xu MJ. Mammalian target of rapamycin signaling inhibition ameliorates vascular calcification via Klotho upregulation. *Kidney Int.* 2015;88(4):711–21.
88. Hamano T. Klotho upregulation by rapamycin protects against vascular disease in PGK. *Kidney Int.* 2015;88(4):660–2.
89. Hum JM, O'Bryan LM, Tatiparthi AK, Cass TA, Clinkenbeard EL, Cramer MS, Bhaskaran M, Johnson RL, Wilson JM, Smith RC, et al. Chronic Hyperphosphatemia and Vascular Calcification Are Reduced by Stable Delivery of Soluble Klotho. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1162–74.
90. Cheng L, Zhang L, Yang J, Hao L. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits vascular calcification by upregulating Klotho. *Exp Ther Med.* 2017;13(2):467–74.
91. O'Neill WC, Lomashvili KA, Malluche HH, Faugere MC, Riser BL. Treatment with pyrophosphate inhibits uremic vascular calcification. *Kidney Int.* 2011;79(5):512–7.
92. Lin W, Li Y, Chen F, Yin S, Liu Z, Cao W. Klotho preservation via histone deacetylase inhibition attenuates chronic kidney disease-associated bone injury in mice. *Sci Rep.* 2017;7:46195.
93. Zhang Q, Liu L, Lin W, Yin S, Duan A, Liu Z, Cao W. Rhein reverses Klotho repression via promoter demethylation and protects against kidney and bone injuries in mice with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;91(1):144–56.
94. Nogueira A, Pires MJ, Oliveira PA. Pathophysiological Mechanisms of Renal Fibrosis: A Review of Animal Models and Therapeutic Strategies. *In Vivo.* 2017;31(1):1–22.
95. Vanhove T, Goldschmeding R, Kuypers D. Kidney Fibrosis: Origins and Interventions. *Transplantation.* 2017;101(4):713–26.
96. Trachtman H, Fervenza FC, Gipson DS, Heering P, Jayne DR, Peters H, Rota S, Remuzzi G, Rump LC, Sellin LK, et al. A phase 1, single-dose study of fresolimumab, an anti-TGF-beta antibody, in treatment-resistant primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2011;79(11):1236–43.
97. Sugiura H, Yoshida T, Shiohira S, Kohei J, Mitobe M, Kurosu H, Kuro-o M, Nitta K, Tsuchiya K. Reduced Klotho expression level in kidney aggravates renal interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;302(10):F1252–64.

98. Doi S, Zou Y, Togao O, Pastor JV, John GB, Wang L, Shiizaki K, Gotschall R, Schiavi S, Yorioka N, et al. Klotho inhibits transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *J Biol Chem*. 2011;286(10):8655–65.
99. Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283(5):F861–75.
100. Mitani H, Ishizaka N, Aizawa T, Ohno M, Usui S, Suzuki T, Amaki T, Mori I, Nakamura Y, Sato M, et al. In vivo klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage. *Hypertension*. 2002;39(4):838–43.
101. Guan X, Nie L, He T, Yang K, Xiao T, Wang S, Huang Y, Zhang J, Wang J, Sharma K, et al. Klotho suppresses renal tubulo-interstitial fibrosis by controlling basic fibroblast growth factor-2 signalling. *J Pathol*. 2014;234(4):560–72.
102. Bajaj R, Courbebaisse M, Kroshinsky D, et al. Calciphylaxis in Patients with Normal Renal Function: A Case Series and Systematic Review. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;6(1):1-11
103. García-Lozano JA, Ocampo-Candiani J, Martínez-Cabriales SA, et al. An Update on Calciphylaxis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(4):599-608
104. Marin BG, Aghagoli G, Hu SL, et al. Calciphylaxis and Kidney Disease: A Review. *American Journal of Kidney Diseases*. 2022:1-8
105. Nigwekar SU. Calciphylaxis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(4):276-81
106. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7:1025.
107. de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(5):280-288.doi:10.1038/ncpcardio1163
108. Freire CMV, Ribeiro ALP, Barbosa FBL, Nogueira AI, De Almeida MCC, Barbosa MM, et al. Comparison between automated and manual measurements of carotid intima-media thickness in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:811–7.
109. Tarigan RR, Division N, Departement IM, Nugroho P. Correlation of Plasma Klotho Levels and Carotid Intima- Media Thickness in CKD Patients on Regular Hemodialysis. *Indones J Kidney Hypertens*. 2019;2(3):34–42.
110. Dhakshinamoorthy J, Elumalai RP, Dev B, Hemamalini AJ, Sai PMV, Periasamy S. Assessment of Abdominal Aortic Calcification in Predialysis Chronic kidney Disease and Maintenance Hemodialysis Patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017. 28(6):1338-1348
111. Honkanen E, Kauppila L, Wikström B, Rensma PL, Krzesinski J-M, Aasarod K, et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Dec;23(12):4009–15.
112. Biyik Z, Selcuk NY, Tonbul HZ, Anil M, Uyar M. Assessment of abdominal aortic calcification at different stages of chronic kidney disease. *Int urol Nephrol*. 2016. 48(12):2061-2068

113. Akbar MYA, Ali Z, Indrajaya T, Suhaimi N, Devi SR, Bahar E. Hubungan antara Kadar Serum PTH dengan Kalsifikasi Aorta Abdominal pada Pasien Hemodialisis Kronik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. *J Penyakit Dalam Indones.* 2021;8(1):17.
114. Goldberg I, Krause I. The Role of Gender in Chronic Kidney Disease. *EMJ.* 2016. 1 (2):58-64
115. Tiao JY, Semmens J, Masarei JRL, Brown MM. The effect of age on serum creatinine levels in aging population: relevance to vascular surgery. *J. Cardiovasc. Surg.* 2002. 10:445-451.
116. Mallappallil M, Friedman EA, Delano BG, McFarlane SI, Salifu MO. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clin Pract.* 2014. 11(5):525-35
117. O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal Aging: Cause and Consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2017. 28:407-420
118. Zanolli L, Mikhailidis DP. Narrative Review of Carotid disease and the kidney. *Ann Transl Med.* 2021;9(14):1210–1210.
119. Blagg CR. Long-term complication of Hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2001.12:487-93
120. Yonata A, Ali Z, Indrajaya T, Effendi I, Suhaimi N, Suprapti, et al. Factors Influence Carotid Intima Thickening Media Thickness in Chronic Kidney Disease Patients. *Biomed J Indonesia.* 2020.
121. Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C. Obesity and Kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. *Indian J Nephrol.* 2017. 27(2):85-92.
122. Susilo H, Pikir BS, Thaha M, Alsagaff MY, Suryantoro SD, Wungu CDK, et al. The Role of Klotho G395A Gene Polymorphism in Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Mortality Risk Scores in Non-dialysis Chronic Kidney Disease. *Indones Biomed J.* 2022;14(3):294–302.
123. Yamazaki Y., Imura A., Urakawa I., Shimada T., Murakami J., Aono Y., Hasegawa H., Yamashita T., Nakatani K., Saito 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.* 2010;398:513–518. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.06.110.
124. Devaraj S., Syed B., Chien A., Jialal I. Validation of an Immunoassay for Soluble Klotho Protein: Decreased Levels in Diabetes and Increased Levels in Chronic Kidney Disease. *Am. J. Clin. Pathol.* 2012;137:479–485. doi: 10.1309/AJCPGPMAF7SFRB04.
125. Neyra J.A., Moe O.W., Pastor J., Gianella F., Sidhu S.S., Sarnak M.J., Ix J.H., Drew D.A. Performance of soluble Klotho assays in clinical samples of kidney disease. *Clin. Kidney J.* 2019;13:235–244. doi: 10.1093/ckj/sfz085.

126. Goettsch C, Iwata H, Aikawa E. Parathyroid Hormone – a critical bridge between bone metabolism and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(7): 1333-5
127. Wungu CDK, Susilo H, Alsagaff MY, Witarto BS, Witarto AP, Pakpahan C, et al. Role of klotho and fibroblast growth factor 23 in arterial calcification, thickness, and stiffness: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* [Internet]. 2024;14(1):1–21. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56377-8>
128. Cho JW, Byun DS, Baik JS, Kim JY, Park JH. Measurement of Common Carotid Artery Intima-Media Thickness Using Automated Measurement Software. *J Neurosonology.* 2010;2(1):27–30.
129. Lee CJ, Park S. The role of carotid ultrasound for cardiovascular risk stratification beyond traditional risk factors. *Yonsei Med J.* 2014;55(3):551–7.
130. NIH National Library of Medicine [Internet]. Reference SNP (rs) Report: rs1207568 [cited 2022 Jun 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1207568>.
131. Kim Y, Jeong SJ, Lee HS, Kim EJ, Song YR, Kim SG, *et al.* Polymorphism in the promoter region of the klotho gene (G-395A) is associated with early dysfunction in vascular access in hemodialysis patients. *Korean J Intern Med.* 2008; 23(4): 201-7.
132. Pereira RMR, Freitas TQ, Franco AS, Takayama L, Caparbo VF, Domiciano DS, *et al.* KLOTHO polymorphisms and age-related outcomes in community-dwelling older subjects: The São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 8574. doi: 10.1038/s41598-020-65441-y.
133. Yu LX, Li SS, Sha MY, Kong JW, Ye JM, Liu QF. The controversy of klotho as a potential biomarker in chronic kidney disease. *Front Pharmacol.* 2022;13(September):1–15.
134. Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Martín-Olivera A, Mora-Fernández C, Tagua VG, Ferri CM, et al. Klotho inversely relates with carotid intima-media thickness in atherosclerotic patients with normal renal function (eGFR \geq 60 mL/min/1.73m²): a proof-of-concept study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14(May):1–11.

