

PENGARUH LATIHAN RESISTENSI TERHADAP EKSPRESI PROTEIN KLOTHO: TINJAUAN LITERATUR SISTEMATIS

Juwita Ninda Suherman^{1*}, Sri Utami², Aan Royhan³,
Diniwati Mukhtar⁴

¹Program Doktoral Biomedik Universitas YARSI, Jakarta Pusat, DKI Jakarta 10510,

²Departemen Biokimia Universitas YARSI, Jakarta Pusat, DKI Jakarta 10510,

³Departemen Histologi Universitas YARSI, Jakarta Pusat, DKI Jakarta 10510,

⁴Departemen Fisiologi Universitas YARSI, Jakarta Pusat, DKI Jakarta 10510,

*Email Korespondensi: juwitanindabest@gmail.com

Abstract: The Effect of Resistance Training on Klotho Protein Expression: A Systematic Literature Review. Klotho protein is an important biomarker involved in anti-aging processes, metabolic regulation, and protection against inflammation and oxidative stress. Recent studies have shown that Klotho protein expression is influenced by physical activity, particularly resistance training, through molecular and epigenetic mechanisms. This study aimed to systematically analyze scientific evidence regarding the effects of resistance training on the epigenetic modulation of Klotho protein expression. A systematic literature review following the PRISMA guidelines was conducted. Literature searches were performed in PubMed, Scopus, and Web of Science using keywords related to resistance training, Klotho protein, and epigenetic regulation. Of the 95 articles initially identified, 10 met the inclusion criteria and were included in the qualitative synthesis. The methodological quality of the included studies was assessed using the Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools according to the respective study designs. The analysis focused on epigenetic mechanisms, including DNA methylation, histone modification, and microRNA regulation. The findings indicated that most studies reported increased Klotho expression following resistance training, although the consistency of results varied across studies. This increase was associated with epigenetic changes that support cellular function, reduce aging-related processes, and improve metabolic health. These findings suggest that resistance training may serve as a promising non-pharmacological approach to optimize Klotho protein expression through epigenetic mechanisms. Nevertheless, further research is required to clarify the consistency of the findings and the underlying molecular mechanisms.

Keywords: Klotho, Resistance Training, Epigenetics

Abstrak: Pengaruh Latihan Resistensi Terhadap Ekspresi Protein Klotho: Tinjauan Literatur Sistematis. Protein Klotho merupakan biomarker penting yang berperan dalam proses *anti-aging*, regulasi metabolisme, serta perlindungan terhadap inflamasi dan stres oksidatif. Studi terbaru menunjukkan bahwa ekspresi protein Klotho dipengaruhi oleh aktivitas fisik, terutama latihan resistensi, melalui mekanisme molekuler dan epigenetik. Penelitian ini bertujuan menganalisis secara sistematis bukti ilmiah mengenai pengaruh latihan resistensi terhadap modulasi epigenetik protein Klotho. Metode *systematic literature review* mengikuti pedoman PRISMA digunakan dalam penelitian ini. Pencarian literatur dilakukan pada basis data PubMed, Scopus, dan Web of Science menggunakan kata kunci yang berkaitan dengan latihan resistensi, protein Klotho, dan regulasi epigenetik. Dari 95 artikel yang teridentifikasi, 10 artikel memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis secara kualitatif. Kualitas metodologis artikel yang memenuhi kriteria inklusi dievaluasi menggunakan *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools* sesuai dengan desain masing-masing studi. Analisis difokuskan pada mekanisme epigenetik,

termasuk metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi *microRNA*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar studi melaporkan peningkatan ekspresi Klotho setelah latihan resistensi, meskipun konsistensi temuan masih bervariasi antarpelelitian. Peningkatan tersebut berkaitan dengan perubahan epigenetik yang mendukung fungsi seluler, mengurangi proses penuaan, serta meningkatkan kesehatan metabolik. Temuan ini menunjukkan bahwa latihan resistensi berpotensi menjadi pendekatan nonfarmakologis dalam mengoptimalkan ekspresi protein Klotho melalui mekanisme epigenetik. Meskipun demikian, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memperjelas konsistensi temuan dan mekanisme molekuler yang mendasarinya.

Kata Kunci: Klotho, Latihan Resistensi, Epigenetik

PENDAHULUAN

Penuaan merupakan proses biologis kompleks yang ditandai oleh penurunan fungsi fisiologis, peningkatan stres oksidatif, inflamasi kronis tingkat rendah, dan perubahan metabolisme yang dapat meningkatkan risiko penyakit degeneratif. Perubahan tersebut tidak hanya berdampak pada fungsi organ, tetapi juga memengaruhi regulasi molekuler yang berperan dalam keseimbangan metabolik dan kesehatan sel. Salah satu protein yang berhubungan erat dengan proses penuaan adalah protein Klotho. Protein ini dikenal sebagai biomarker *anti-aging* karena berperan dalam regulasi metabolisme energi, fungsi kardiometabolik, perlindungan terhadap inflamasi, dan penurunan stres oksidatif. Peningkatan kadar Klotho dalam tubuh dilaporkan berkaitan dengan profil kesehatan kardiometabolik yang lebih baik serta penurunan risiko penyakit kronis terkait usia (Prud'homme, Kurt and Wang, 2022; Rodríguez-Ortiz et al., 2024).

Aktivitas fisik merupakan salah satu pendekatan nonfarmakologis yang berpotensi memengaruhi ekspresi protein Klotho. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa latihan fisik terstruktur dapat meningkatkan kadar atau ekspresi Klotho, terutama pada individu sedentari dan populasi usia lanjut. Latihan resistensi juga berperan dalam meningkatkan kekuatan otot, komposisi tubuh, fungsi metabolik, dan adaptasi fisiologis yang berkaitan dengan proses penuaan. Selain itu, Klotho berhubungan dengan regulasi fungsi otot rangka melalui pengaruhnya

terhadap *myogenesis*, jalur sinyal Wnt, dan faktor transkripsi myogenik seperti MyoD dan Myogenin. Hal ini menunjukkan bahwa Klotho tidak hanya berperan dalam penuaan sistemik, tetapi juga dalam adaptasi jaringan otot terhadap latihan (Amaro-Gahete et al., 2019; Seo et al., 2021; Navarro-Lomas et al., 2024).

Sejumlah penelitian intervensi menunjukkan bahwa latihan resistensi dapat menghasilkan adaptasi fisiologis yang relevan dengan penuaan sehat. Latihan resistensi selama 16 minggu pada wanita lansia dengan sarkopenia dilaporkan meningkatkan kebugaran fungsional, kekuatan genggam, kecepatan berjalan, dan kekuatan otot isometrik. Penelitian lain menunjukkan bahwa latihan resistensi pada individu usia 70 tahun dengan *pre-sarcopenia* meningkatkan massa tubuh bebas lemak, menurunkan massa lemak, dan memperbaiki fungsi fisik. Temuan tersebut memperkuat potensi latihan resistensi sebagai strategi nonfarmakologis untuk mempertahankan fungsi otot dan mendukung kesehatan selama proses penuaan (Seo et al., 2021; Vikberg et al., 2019).

Meskipun demikian, hasil penelitian mengenai pengaruh latihan resistensi terhadap Klotho masih menunjukkan variasi. Beberapa studi melaporkan peningkatan kadar Klotho setelah latihan fisik terstruktur atau latihan resistensi, sedangkan studi lain menunjukkan perubahan yang lebih kecil atau tidak signifikan. Perbedaan ini kemungkinan dipengaruhi oleh jenis latihan, intensitas, durasi intervensi,

model penelitian, karakteristik subjek, serta metode pengukuran Klotho. Selain itu, sebagian besar penelitian masih berfokus pada perubahan kadar atau ekspresi Klotho, sementara mekanisme biologis yang mendasarinya, terutama mekanisme epigenetik seperti metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi *microRNA*, belum dijelaskan secara komprehensif (Amaro-Gahete et al., 2019; Ramez et al., 2019; Navarro-Lomas et al., 2024; Smirnov et al., 2025).

Hubungan antara latihan resistensi dan protein Klotho telah banyak dilaporkan, tetapi mekanisme yang menjelaskan bagaimana latihan resistensi memengaruhi ekspresi Klotho masih belum sepenuhnya dipahami. Belum jelas apakah peningkatan Klotho akibat latihan resistensi terjadi secara konsisten pada berbagai populasi, durasi latihan, dan desain penelitian. Bukti mengenai keterlibatan mekanisme epigenetik dalam regulasi Klotho akibat latihan resistensi juga masih terbatas dan belum disintesis secara sistematis. Kondisi ini menunjukkan adanya kebutuhan untuk mengkaji secara lebih terarah hubungan antara latihan resistensi, modulasi epigenetik, ekspresi Klotho, dan adaptasi fisiologis yang berkaitan dengan penuaan (Morevati et al., 2021; Navarro-Lomas et al., 2024; González-Gómez et al., 2026).

Sampai saat ini, belum terdapat *systematic review* yang secara khusus mengevaluasi modulasi epigenetik protein Klotho akibat latihan resistensi. Kebaruan kajian ini terletak pada fokusnya dalam mengintegrasikan bukti ilmiah mengenai latihan resistensi, ekspresi protein Klotho, dan mekanisme epigenetik yang mungkin terlibat. Dengan demikian, kajian ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai peran latihan resistensi sebagai pendekatan nonfarmakologis dalam mendukung regulasi Klotho dan proses penuaan yang lebih sehat. Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan menganalisis secara sistematis bukti

ilmiah mengenai pengaruh latihan resistensi terhadap modulasi epigenetik protein Klotho serta mengidentifikasi mekanisme molekuler yang berperan dalam hubungan antara latihan resistensi, ekspresi protein Klotho, dan adaptasi fisiologis yang berkaitan dengan penuaan (Prud'homme, Kurt and Wang, 2022; Seo et al., 2021; González-Gómez et al., 2026).

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *systematic literature review* untuk mengelaborasi hubungan antara latihan resistensi dan modulasi epigenetik protein Klotho, serta dampaknya terhadap adaptasi metabolik dan proses penuaan. Penelitian dilakukan pada Januari hingga Maret 2026 dengan mengacu pada pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Protokol penelitian ini tidak diregistrasikan di PROSPERO, tetapi seluruh tahapan dilakukan secara sistematis, meliputi penyusunan pertanyaan penelitian, penelusuran literatur, seleksi artikel, ekstraksi data, penilaian kualitas metodologis, penilaian risiko bias, dan sintesis hasil (Page et al., 2021).

Kerangka PICO digunakan untuk menentukan fokus penelitian. Populasi (*Population*) dalam penelitian ini adalah manusia atau model hewan yang mendapatkan intervensi latihan. Intervensi (*Intervention*) adalah latihan resistensi atau latihan kekuatan. Pembanding (*Comparison*) adalah kelompok kontrol, kondisi sebelum intervensi, atau jenis latihan lain. Luaran (*Outcome*) adalah perubahan kadar protein Klotho, ekspresi gen Klotho, atau mekanisme epigenetik yang berkaitan dengan regulasi Klotho, seperti metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi *microRNA*. Kerangka PICO digunakan agar pertanyaan penelitian, kriteria inklusi, dan strategi pencarian lebih terarah (Santos, Pimenta and Nobre, 2007).

Penelusuran literatur dilakukan pada basis data PubMed, Scopus, dan Web of Science. Artikel yang ditelusuri dibatasi pada publikasi tahun 2019 hingga 2026, tersedia dalam bentuk teks lengkap, serta relevan dengan topik penelitian. Strategi pencarian menggunakan kombinasi kata kunci, *Boolean operator*, dan istilah MeSH yang disesuaikan dengan masing-masing basis data. Contoh sintaks pencarian yang digunakan adalah: ("Klotho" OR "α-Klotho" OR "Klotho protein") AND ("Resistance Training" OR "Strength Training" OR "Resistance Exercise") AND ("Epigenetic*" OR "DNA methylation" OR "histone modification" OR "microRNA" OR "miRNA"). Pada PubMed, pencarian juga menggunakan istilah MeSH seperti "Resistance Training", "Epigenomics", "DNA Methylation", dan "MicroRNAs" (Page et al., 2021).

Kriteria inklusi penelitian ini adalah artikel penelitian primer dengan desain eksperimental atau observasional, dilakukan pada manusia atau model hewan, mengevaluasi pengaruh latihan resistensi terhadap kadar protein Klotho, ekspresi gen Klotho, atau mekanisme epigenetik yang berhubungan dengan regulasi Klotho. Artikel yang disertakan harus tersedia dalam teks lengkap, memiliki kelompok kontrol atau pembandingan, serta melaporkan data utama yang relevan dengan tujuan penelitian. Kriteria eksklusi meliputi artikel ulasan, editorial, prosiding, laporan konferensi, artikel tanpa data primer, artikel yang tidak membahas parameter Klotho, artikel yang menggunakan intervensi selain latihan resistensi sebagai variabel utama, serta artikel yang tidak dapat diakses dalam teks lengkap (Page et al., 2021; Munn et al., 2020).

Proses seleksi artikel dilakukan secara bertahap oleh dua reviewer independen. Tahap pertama meliputi identifikasi artikel dari basis data, penghapusan duplikasi, serta penyaringan berdasarkan judul dan abstrak. Tahap kedua dilakukan melalui penilaian teks lengkap berdasarkan

kriteria inklusi dan eksklusi. Jika terdapat perbedaan pendapat antara dua reviewer, penyelesaian dilakukan melalui diskusi hingga mencapai konsensus. Apabila konsensus tidak tercapai, reviewer ketiga dilibatkan untuk memberikan keputusan akhir. Proses seleksi independen dilakukan untuk mengurangi bias seleksi dan meningkatkan reliabilitas hasil review (Page et al., 2021; Higgins et al., 2022).

Ekstraksi data dilakukan menggunakan lembar ekstraksi yang telah disusun sebelumnya. Data yang diekstraksi meliputi nama penulis, tahun publikasi, negara penelitian, desain penelitian, karakteristik subjek, jenis latihan resistensi, durasi dan intensitas intervensi, kelompok pembandingan, parameter Klotho yang diukur, mekanisme epigenetik yang dievaluasi, serta hasil utama penelitian. Data yang telah diekstraksi kemudian dibandingkan untuk memastikan kesesuaian dan kelengkapan informasi. Penggunaan format ekstraksi data terstandar diperlukan agar informasi antarstudi dapat dibandingkan secara sistematis (Munn et al., 2020).

Penilaian kualitas metodologis artikel dilakukan menggunakan *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools* sesuai dengan desain masing-masing studi. Studi eksperimental, studi observasional, dan studi pada hewan dinilai menggunakan daftar periksa JBI yang relevan. Setiap artikel dikategorikan berdasarkan kualitas metodologisnya menjadi kualitas rendah, sedang, atau tinggi. Artikel dengan kualitas rendah tetap dicatat, tetapi interpretasi hasilnya dilakukan secara hati-hati dalam sintesis (Moola et al., 2020; Munn et al., 2020).

Penilaian risiko bias dilakukan bersamaan dengan penilaian kualitas metodologis. Aspek yang dinilai meliputi kejelasan kriteria inklusi, kesesuaian desain penelitian, validitas pengukuran luaran, keberadaan kelompok kontrol, potensi bias seleksi, bias pengukuran, kelengkapan data, serta kesesuaian analisis statistik. Hasil penilaian risiko

bias digunakan untuk menentukan kekuatan bukti dan konsistensi temuan antarstudi. Penilaian risiko bias penting dilakukan dalam systematic review karena kualitas studi yang rendah dapat memengaruhi interpretasi hasil sintesis (Higgins et al., 2022; Moola et al., 2020).

Sintesis data dilakukan secara kualitatif karena adanya perbedaan desain penelitian, karakteristik subjek, jenis latihan, durasi intervensi, serta parameter Klotho yang diukur. Temuan penelitian dianalisis dengan mengidentifikasi pola hubungan antara latihan resistensi, ekspresi protein Klotho, mekanisme epigenetik, dan adaptasi fisiologis yang berkaitan dengan metabolisme serta penuaan. Hasil sintesis digunakan untuk menjelaskan konsistensi temuan, keterbatasan bukti, serta kesenjangan penelitian yang masih perlu dikaji lebih lanjut. Sintesis kualitatif dipilih ketika heterogenitas antarstudi tidak memungkinkan dilakukan meta-analisis secara valid (Popay et al., 2006; Munn et al., 2020).

HASIL

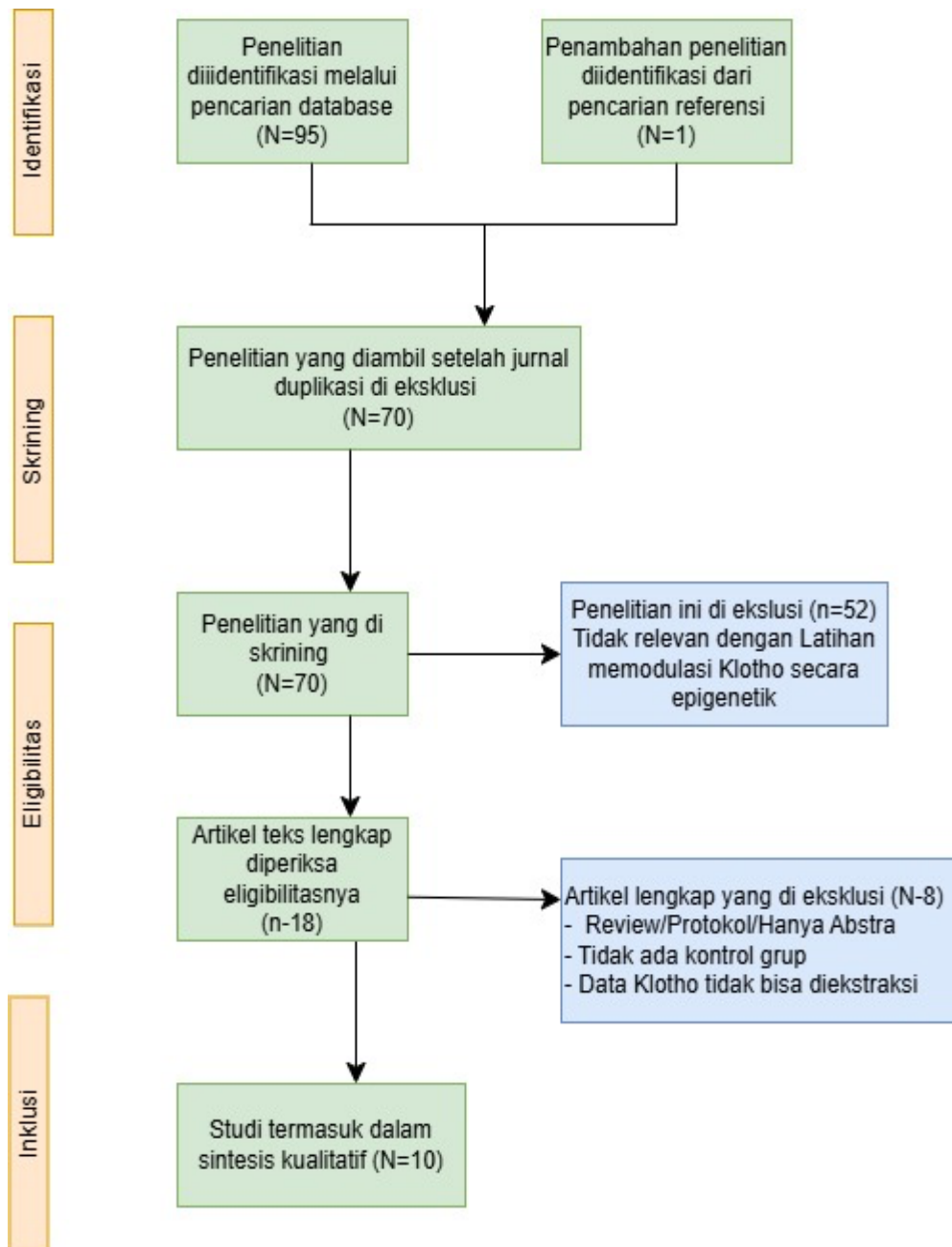
Pencarian Sistematis Literature Review

Hasil proses seleksi artikel berdasarkan pedoman PRISMA menunjukkan bahwa sebanyak 95 artikel berhasil diidentifikasi, yang terdiri atas 92 artikel dari basis data elektronik dan 3 artikel tambahan dari penelusuran daftar referensi. Setelah proses penghapusan duplikasi, diperoleh 68 artikel unik yang selanjutnya menjalani tahap skrining judul dan abstrak. Pada tahap ini, 47 artikel dieliminasi karena tidak sesuai dengan fokus penelitian, terutama karena tidak mengevaluasi hubungan antara latihan resistensi dan protein Klotho atau tidak melaporkan luaran yang relevan. Sebanyak 21 artikel kemudian dievaluasi melalui penelaahan teks lengkap, dan 11 artikel dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi.

Dengan demikian, sebanyak 10 artikel memenuhi seluruh kriteria seleksi dan dimasukkan ke dalam sintesis kualitatif (Page et al., 2021).

Karakteristik studi yang terpilih menunjukkan dominasi desain eksperimental dengan kualitas metodologis yang relatif baik. Sebagian besar penelitian menggunakan desain *randomized controlled trial* (RCT) pada manusia, sedangkan beberapa studi menggunakan model hewan eksperimental untuk mengevaluasi mekanisme biologis yang lebih spesifik. Populasi penelitian mencakup dewasa paruh baya sedentari, lansia sehat, individu dengan *pre-sarcopenia*, serta model hewan dengan kondisi patologis tertentu. Variasi karakteristik subjek dan desain penelitian ini memungkinkan evaluasi yang lebih komprehensif mengenai pengaruh latihan resistensi terhadap regulasi protein Klotho pada berbagai kondisi fisiologis (Amaro-Gahete et al., 2019; Seo et al., 2021; Vikberg et al., 2019; Ramez et al., 2019).

Berdasarkan sintesis hasil pada Tabel 1, sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa latihan resistensi maupun latihan fisik terstruktur berhubungan dengan peningkatan kadar atau ekspresi protein Klotho. Temuan tersebut terlihat konsisten pada studi intervensi yang melaporkan peningkatan *soluble Klotho* (S-Klotho), perbaikan komposisi tubuh, peningkatan massa bebas lemak, peningkatan kekuatan otot, dan perbaikan fungsi fisik. Beberapa penelitian juga menunjukkan hubungan antara peningkatan Klotho dengan fungsi kognitif yang lebih baik serta perlambatan indikator penuaan biologis. Pola ini mengindikasikan bahwa protein Klotho berpotensi menjadi mediator penting dalam adaptasi fisiologis yang terjadi akibat latihan resistensi (Amaro-Gahete et al., 2019; Seo et al., 2021; Gavanda et al., 2025; González-Gómez et al., 2026).



Gambar 1. Diagram Prisma

Tabel 1. Ringkasan Studi tentang Pengaruh Intervensi Latihan Fisik dan Diet terhadap Ekspresi Protein Klotho

No Studi	Desain	Fokus Intervensi	Hasil Utama	Risiko Bias	Kualitas	
1	Amaro-Gahete et al. (2021)	RCT, dewasa paruh baya sedentari	Latihan fisik terstruktur	Meningkatkan kadar S-Klotho plasma	Rendah	Tinggi
2	Amaro-Gahete et al. (2019)	Observasional, dewasa paruh baya sedentari	Aktivitas fisik dan kebugaran kardiorespirasi	Aktivitas fisik berkorelasi positif dengan S-Klotho	Sedang	Sedang
3	Amaro-Gahete et al. (2019)	Randomized controlled trial	Latihan olahraga	Meningkatkan S-Klotho plasma dibanding kontrol	Rendah	Tinggi
4	Vázquez-Lorente et al. (2023)	RCT FIT-AGEING	Latihan fisik	Peningkatan memori berkaitan dengan S-Klotho	Rendah	Tinggi
5	Seo et al. (2021)	RCT, wanita lansia dengan sarkopenia	Latihan resistensi 16 minggu	Meningkatkan kebugaran fungsional, kekuatan genggam, kecepatan berjalan, dan follistatin	Rendah	Tinggi
6	Baghaiee et al. (2021)	Studi hewan eksperimental	Latihan aerobik	Meningkatkan ekspresi Klotho dan menurunkan stres oksidatif	Sedang	Sedang
7	Ramez et al. (2019)	Studi hewan eksperimental	HIIT	Meningkatkan kadar Klotho dan memberi efek kardioprotektif	Sedang	Sedang
8	Gavanda et al. (2025)	RCT, dewasa terlatih	Latihan resistensi tersupervisi, berbasis aplikasi, dan mandiri	Latihan resistensi tersupervisi memberi hasil lebih baik pada kekuatan, massa bebas lemak, massa otot, dan kesejahteraan	Rendah	Tinggi
9	Vikberg et al. (2019)	RCT, usia 70 tahun dengan pre-sarcopenia	Latihan resistensi 10 minggu	Meningkatkan massa tubuh bebas lemak, menurunkan massa lemak, dan memperbaiki fungsi fisik	Rendah	Tinggi
10	Gonzalez-Gomez et al. (2026)	RCT longitudinal, lansia sehat	Latihan resistensi intensitas sedang dan berat	Menurunkan brain age gap dan mendukung perlambatan penuaan otak	Rendah	Tinggi

Secara keseluruhan, hasil sintesis menunjukkan bahwa latihan resistensi berpotensi menjadi pendekatan nonfarmakologis untuk mendukung regulasi protein Klotho dan memperbaiki adaptasi fisiologis yang berkaitan dengan penuaan. Meskipun demikian, bukti mengenai mekanisme epigenetik yang secara langsung menjelaskan

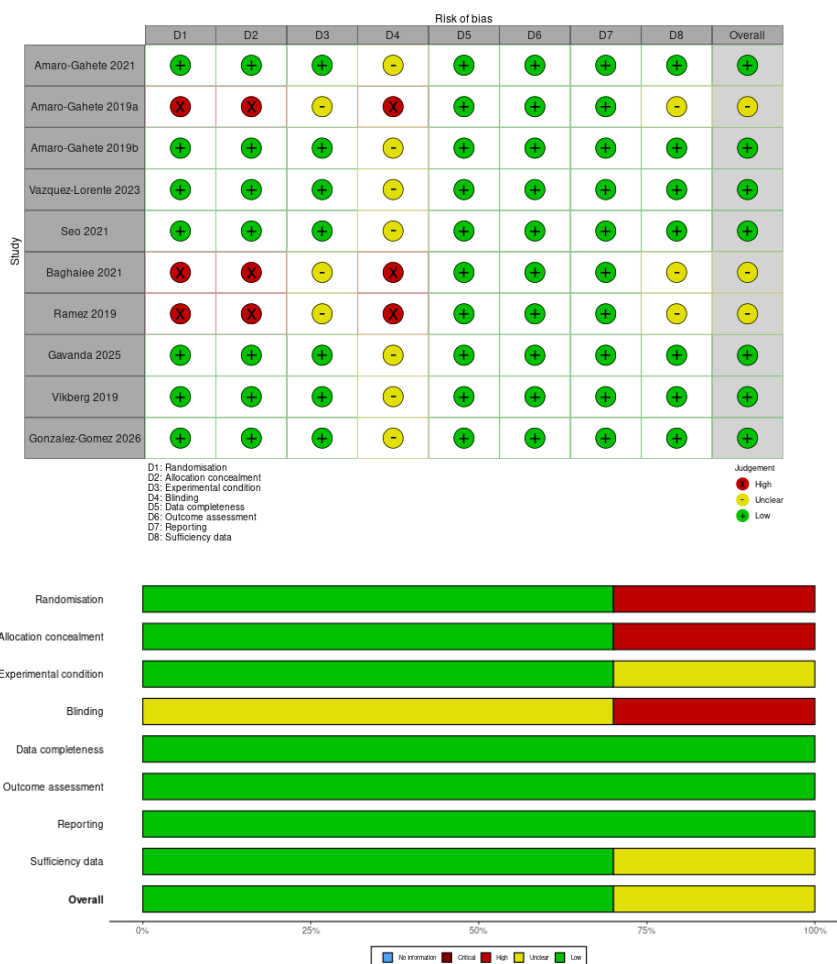
hubungan antara latihan resistensi dan modulasi protein Klotho masih terbatas. Sebagian besar studi masih berfokus pada perubahan kadar Klotho, fungsi metabolik, kekuatan otot, atau adaptasi fisiologis, sedangkan kajian mengenai metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi *microRNA* masih belum banyak dilaporkan. Oleh karena itu, penelitian

lanjutan diperlukan untuk menjelaskan mekanisme molekuler dan epigenetik yang mendasari pengaruh latihan resistensi terhadap ekspresi protein Klotho (Morevati et al., 2021; Navarro-Lomas et al., 2024; Smirnov et al., 2025).

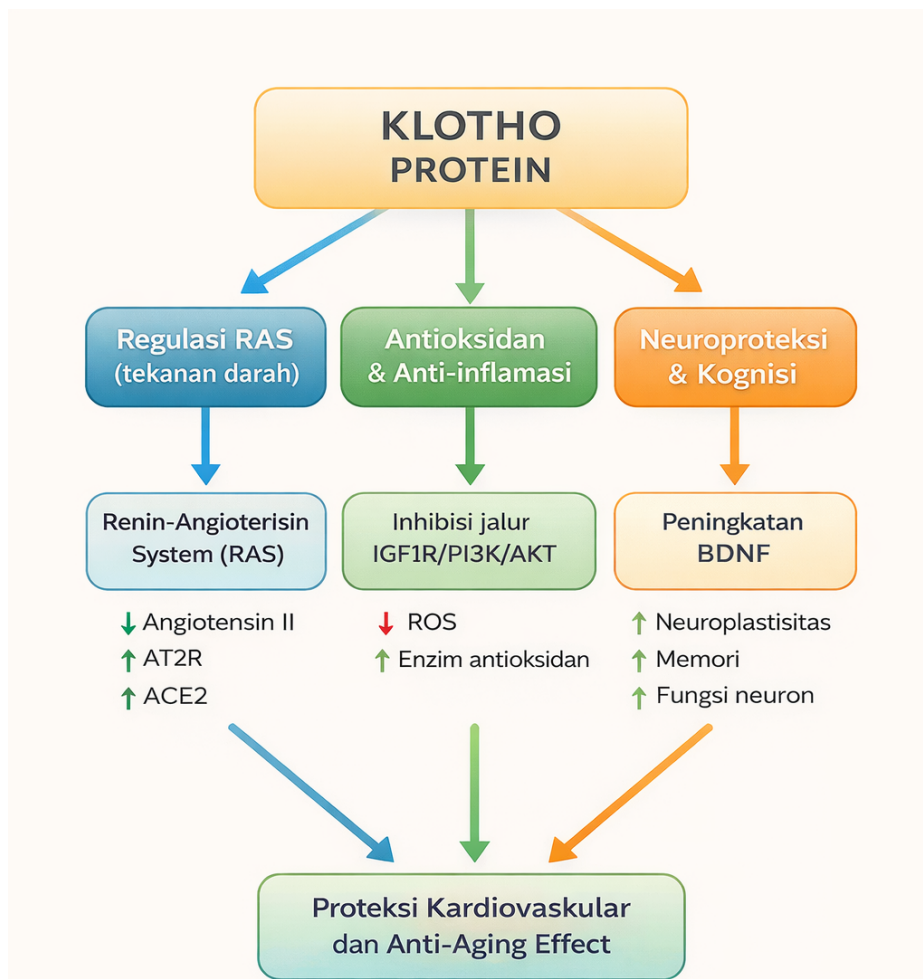
Keterbatasan utama dari hasil sintesis ini adalah belum semua studi secara langsung menilai mekanisme epigenetik yang mengatur ekspresi protein Klotho setelah latihan resistensi. Beberapa penelitian telah menunjukkan peningkatan kadar Klotho setelah latihan, tetapi belum menjelaskan secara rinci apakah peningkatan tersebut dipengaruhi oleh metilasi DNA, modifikasi histon, atau regulasi *microRNA*. Hal ini menunjukkan bahwa bukti yang tersedia masih lebih kuat pada aspek fisiologis dibandingkan

aspek epigenetik (Morevati et al., 2021; Smirnov et al., 2025).

Dengan demikian, hasil kajian ini menegaskan bahwa latihan resistensi memiliki potensi sebagai intervensi nonfarmakologis untuk mendukung proses penuaan sehat melalui regulasi protein Klotho. Namun, penelitian lanjutan dengan desain eksperimental yang lebih spesifik, pengukuran epigenetik yang lebih lengkap, serta kontrol risiko bias yang lebih ketat masih diperlukan. Penelitian selanjutnya juga perlu membandingkan jenis, intensitas, dan durasi latihan resistensi agar mekanisme hubungan antara latihan, ekspresi Klotho, dan adaptasi penuaan dapat dijelaskan secara lebih komprehensif (Seo et al., 2021; Gavanda et al., 2025; González-Gómez et al., 2026).



Gambar 2. Hasil Penilaian Risiko Bias (Risk of Bias Assessment) pada Studi yang Diikutsertakan Menggunakan Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools



Gambar 3. Mekanisme Pensinyalan Protein Klotho terhadap proses penuaan

Keterbatasan utama dari hasil sintesis ini adalah belum semua studi secara langsung menilai mekanisme epigenetik yang mengatur ekspresi protein Klotho setelah latihan resistensi. Beberapa penelitian telah menunjukkan peningkatan kadar Klotho setelah latihan, tetapi belum menjelaskan secara rinci apakah peningkatan tersebut dipengaruhi oleh metilasi DNA, modifikasi histon, atau regulasi *microRNA*. Hal ini menunjukkan bahwa bukti yang tersedia masih lebih kuat pada aspek fisiologis dibandingkan aspek epigenetik (Morevati et al., 2021; Navarro-Lomas et al., 2024; Smirnov et al., 2025).

Dengan demikian, hasil kajian ini menegaskan bahwa latihan resistensi memiliki potensi sebagai intervensi nonfarmakologis untuk mendukung proses penuaan sehat melalui regulasi

protein Klotho. Namun, penelitian lanjutan dengan desain eksperimental yang lebih spesifik, pengukuran epigenetik yang lebih lengkap, serta kontrol risiko bias yang lebih ketat masih diperlukan. Penelitian selanjutnya juga perlu membandingkan jenis, intensitas, dan durasi latihan resistensi agar mekanisme hubungan antara latihan, ekspresi Klotho, dan adaptasi penuaan dapat dijelaskan secara lebih komprehensif (Seo et al., 2021; Vikberg et al., 2019; Gavanda et al., 2025; González-Gómez et al., 2026).

PEMBAHASAN

Hasil sintesis menunjukkan bahwa latihan resistensi dan latihan fisik terstruktur secara umum berhubungan dengan peningkatan kadar maupun ekspresi protein Klotho. Sebagian besar studi dengan kualitas metodologis tinggi

melaporkan peningkatan *soluble Klotho* (S-Klotho) setelah intervensi latihan, terutama pada individu paruh baya sedentari dan lansia. Temuan ini memperkuat peran Klotho sebagai biomarker *anti-aging* yang berkaitan dengan kesehatan kardiometabolik, fungsi fisik, dan adaptasi terhadap latihan. Peningkatan Klotho juga sering diikuti oleh perbaikan komposisi tubuh, peningkatan massa bebas lemak, peningkatan kekuatan otot, serta penurunan stres oksidatif. Pola tersebut menunjukkan bahwa respons Klotho bukan merupakan fenomena tunggal, tetapi bagian dari adaptasi fisiologis yang lebih luas akibat latihan (Amaro-Gahete et al., 2019a; Amaro-Gahete et al., 2019b; Seo et al., 2021; Vikberg et al., 2019).

Meskipun demikian, hasil antarstudi tidak sepenuhnya konsisten. Beberapa penelitian melaporkan peningkatan Klotho yang signifikan setelah intervensi latihan, sedangkan penelitian lain menunjukkan perubahan yang lebih kecil atau tidak signifikan. Perbedaan tersebut kemungkinan dipengaruhi oleh heterogenitas desain penelitian, karakteristik subjek, jenis latihan, intensitas, durasi intervensi, dan metode pengukuran Klotho. Studi pada manusia umumnya menilai kadar S-Klotho dalam plasma, sedangkan studi hewan lebih banyak menilai ekspresi gen atau protein Klotho pada jaringan tertentu. Perbedaan pendekatan ini dapat menyebabkan variasi hasil dan menjadi salah satu alasan mengapa efek latihan terhadap Klotho belum sepenuhnya seragam (Ramez et al., 2019; Baghaiee et al., 2021; Vázquez-Lorente et al., 2024).

Dari perspektif mekanistik, peningkatan Klotho setelah latihan resistensi diduga berkaitan dengan penurunan stres oksidatif dan inflamasi sistemik. Latihan fisik dapat meningkatkan kapasitas antioksidan endogen, memperbaiki fungsi mitokondria, dan menurunkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan. Kondisi ini dapat

menciptakan lingkungan seluler yang lebih mendukung ekspresi Klotho. Selain itu, Klotho juga berkaitan dengan regulasi jalur IGF-1, PI3K/Akt, MAPK, dan sistem kardiometabolik yang berperan dalam penuaan, metabolisme energi, dan perlindungan jaringan. Oleh karena itu, peningkatan Klotho akibat latihan kemungkinan merupakan bagian dari respons adaptif tubuh untuk mempertahankan homeostasis selama proses penuaan (Ramez et al., 2019; Baghaiee et al., 2021; Navarro-Lomas et al., 2024; Prud'homme, Kurt and Wang, 2022).

Fokus utama kajian ini adalah modulasi epigenetik protein Klotho. Namun, hasil sintesis menunjukkan bahwa bukti yang secara langsung mengevaluasi mekanisme epigenetik masih terbatas. Sebagian besar studi hanya melaporkan perubahan kadar atau ekspresi Klotho tanpa mengevaluasi mekanisme regulasi gen yang mendasarinya. Secara teoritis, latihan resistensi dapat memengaruhi ekspresi Klotho melalui perubahan metilasi DNA pada wilayah promotor gen Klotho, modifikasi histon yang meningkatkan aksesibilitas transkripsi, serta regulasi *microRNA* yang terlibat dalam penuaan, inflamasi, dan stres oksidatif. Akan tetapi, bukti spesifik yang menghubungkan latihan resistensi dengan perubahan epigenetik Klotho masih belum memadai (Morevati et al., 2021; Navarro-Lomas et al., 2024; Smirnov et al., 2025).

Temuan tersebut menunjukkan adanya kesenjangan penelitian yang penting. Hubungan antara latihan resistensi dan peningkatan Klotho relatif didukung oleh beberapa studi, tetapi mekanisme epigenetik yang menjelaskan hubungan tersebut belum dapat disimpulkan secara kuat. Penelitian yang tersedia masih lebih banyak berfokus pada luaran fisiologis dan biokimia dibandingkan perubahan epigenetik yang mengontrol ekspresi gen Klotho. Oleh karena itu, penelitian mendatang perlu mengintegrasikan pengukuran metilasi DNA, modifikasi

histon, dan profil *microRNA* dengan pengukuran kadar Klotho agar hubungan sebab-akibat antara latihan resistensi dan regulasi epigenetik Klotho dapat dijelaskan secara lebih komprehensif (Morevati et al., 2021; Vázquez-Lorente et al., 2024; Smirnov et al., 2025).

Hasil *risk of bias assessment* menunjukkan bahwa sebagian besar studi memiliki risiko bias rendah hingga sedang, dengan kelemahan utama pada randomisasi, *blinding*, dan ukuran sampel kecil pada beberapa penelitian. Hasil *quality assessment* menggunakan *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tools* juga menunjukkan bahwa tujuh studi memiliki kualitas metodologis tinggi dan tiga studi memiliki kualitas sedang. Temuan ini mendukung validitas umum hasil sintesis, tetapi interpretasi tetap perlu mempertimbangkan heterogenitas desain, populasi, intervensi, dan luaran yang digunakan. Studi dengan desain RCT pada manusia memberikan bukti yang lebih kuat, sedangkan studi observasional dan studi hewan memberikan dukungan mekanistik tetapi memiliki keterbatasan dalam generalisasi hasil (Amaro-Gahete et al., 2019b; Seo et al., 2021; Vikberg et al., 2019; Gavanda et al., 2025; González-Gómez et al., 2026).

Kajian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, jumlah studi yang memenuhi kriteria inklusi masih relatif sedikit sehingga membatasi kekuatan sintesis bukti. Kedua, terdapat heterogenitas tinggi pada jenis latihan, intensitas, durasi intervensi, karakteristik subjek, dan metode pengukuran protein Klotho. Ketiga, sebagian penelitian menggunakan model hewan sehingga penerapan hasil pada populasi manusia perlu dilakukan secara hati-hati. Keempat, sebagian besar penelitian tidak secara langsung mengevaluasi mekanisme epigenetik seperti metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi *microRNA*, sehingga kesimpulan mengenai modulasi epigenetik Klotho masih bersifat inferensial. Kelima, perbedaan desain

penelitian dan luaran yang dilaporkan menyebabkan meta-analisis tidak dapat dilakukan, sehingga sintesis penelitian ini terbatas pada pendekatan kualitatif (Ramez et al., 2019; Baghaiee et al., 2021; Morevati et al., 2021; Smirnov et al., 2025).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil sintesis, protein Klotho berperan sebagai biomarker biologis yang berkaitan dengan proteksi jaringan, regulasi metabolisme, dan proses penuaan. Bukti yang tersedia menunjukkan bahwa latihan resistensi dan latihan fisik terstruktur berpotensi meningkatkan kadar atau ekspresi protein Klotho, terutama melalui perbaikan fungsi metabolik, peningkatan kapasitas antioksidan, dan penurunan stres oksidatif. Peningkatan Klotho juga berkaitan dengan adaptasi fisiologis seperti perbaikan komposisi tubuh, peningkatan fungsi otot, serta dukungan terhadap kesehatan kardiometabolik. Namun, hubungan tersebut belum dapat disimpulkan sebagai bukti bahwa latihan resistensi secara langsung mengontrol ekspresi Klotho melalui mekanisme epigenetik.

Meskipun beberapa jalur epigenetik seperti metilasi DNA, modifikasi histon, dan regulasi *microRNA* diduga berperan dalam pengaturan ekspresi Klotho, bukti langsung mengenai mekanisme tersebut pada konteks latihan resistensi masih sangat terbatas. Sebagian besar studi yang dianalisis masih berfokus pada perubahan kadar Klotho, ekspresi gen, atau adaptasi fisiologis setelah latihan, bukan pada pengukuran epigenetik secara langsung. Oleh karena itu, kesimpulan yang lebih tepat adalah bahwa latihan resistensi berpotensi meningkatkan ekspresi protein Klotho, tetapi mekanisme epigenetik yang mendasarinya masih memerlukan penelitian lebih lanjut dengan desain eksperimental yang lebih spesifik.

DAFTAR PUSTAKA

Amaro-Gahete, F.J. (2020) 'Exercise training increases levels of the

- anti-ageing Klotho protein: health-related cardiometabolic implications. The FIT-AGEING randomised controlled trial (PhD Academy Award)', *British Journal of Sports Medicine*, 54(20), pp. 1233–1234. doi: 10.1136/bjsports-2020-102120.
- Amaro-Gahete, F.J., De-la-O, A., Jurado-Fasoli, L., Espuch-Oliver, A., de Haro, T., Gutiérrez, A., Ruiz, J.R. and Castillo, M.J. (2019a) 'Exercise training increases the S-Klotho plasma levels in sedentary middle-aged adults: A randomised controlled trial. The FIT-AGEING study', *Journal of Sports Sciences*, 37(19), pp. 2175–2183. doi: 10.1080/02640414.2019.1626048
- Amaro-Gahete, F.J., de-la-O, A., Jurado-Fasoli, L., Gutiérrez, A., Ruiz, J.R. and Castillo, M.J. (2019b) 'Association of physical activity and fitness with S-Klotho plasma levels in middle-aged sedentary adults: The FIT-AGEING study', *Maturitas*, 123, pp. 25–31. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.02.001.
- Baghaiee, B., Karimi, P., Siahkoughian, M. and Pescatello, L.S. (2021) 'Moderate aerobic exercise training decreases middle-aged induced pathologic cardiac hypertrophy by improving Klotho expression, MAPK signaling pathway, and oxidative stress status in Wistar rats', *Biogerontology*, 22, pp. 251–263.
- Gavanda, S., Held, S., Schrey, S., Oberwetter, K., Lazzaro, P.G.M., Pergelt, M. and Geisler, S. (2025) 'Optimizing resistance training outcomes: Comparing in-person supervision, online coaching, and self-guided approaches: A randomized controlled trial', *Journal of Strength and Conditioning Research*, 39(11), pp. 1129–1137.
- González-Gómez, R., Demnitz, N., Coronel, C., Gates, A.T., Kjaer, M., Siebner, H.R., Boraxbekk, C.J. and Ibanez, A.M. (2026) 'Randomized controlled trial of resistance exercise and brain aging clocks', *GeroScience*. doi: 10.1007/s11357-026-02141-x.
- Higgins, J.P.T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M.J. and Welch, V.A. (eds.) (2022) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.3. London: Cochrane.
- Moola, S., Munn, Z., Tufanaru, C., Aromataris, E., Sears, K., Sfetcu, R., Currie, M., Qureshi, R., Mattis, P., Lisy, K. and Mu, P.F. (2020) 'Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk', in Aromataris, E. and Munn, Z. (eds.) *JBI Manual for Evidence Synthesis*. Adelaide: Joanna Briggs Institute.
- Morevati, M., Mace, M.L., Egstrand, S., Nordholm, A., Doganli, C., Strand, J., Rukov, J.L., Torsetnes, S.B., Gorbunova, V., Olgaard, K. and Lewin, E. (2021) 'Extrarenal expression of α -Klotho, the kidney related longevity gene, in *Heterocephalus glaber*, the long living Naked Mole Rat', *Scientific Reports*, 11(1). doi: 10.1038/s41598-021-94972-1.
- Munn, Z., Barker, T.H., Moola, S., Tufanaru, C., Stern, C., McArthur, A., Stephenson, M. and Aromataris, E. (2020) 'Methodological quality of case series studies: An introduction to the JBI critical appraisal tool', *JBI Evidence Synthesis*, 18(10), pp. 2127–2133.
- Navarro-Lomas, G., Plaza-Flórida, A., De-la-O, A., Castillo, M.J. and Amaro-Gahete, F.J. (2024) 'Exercise-induced changes in plasma S-Klotho levels are associated with the obtained enhancements of heart rate variability in sedentary middle-aged adults: The FIT-AGEING study', *Journal of Physiology and Biochemistry*, 80(2), pp. 317–328. doi: 10.1007/s13105-023-01005-8.

- Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Shamseer, L., Tetzlaff, J.M., Akl, E.A., Brennan, S.E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J.M., Hróbjartsson, A., Lalu, M.M., Li, T., Loder, E.W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L.A., Stewart, L.A., Thomas, J., Tricco, A.C., Welch, V.A., Whiting, P. and Moher, D. (2021) 'The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews', *BMJ*, 372, n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- Popay, J., Roberts, H., Sowden, A., Petticrew, M., Arai, L., Rodgers, M., Britten, N., Roen, K. and Duffy, S. (2006) *Guidance on the Conduct of Narrative Synthesis in Systematic Reviews*. Lancaster: Lancaster University.
- Prud'homme, G.J., Kurt, M. and Wang, Q. (2022) 'Pathobiology of the Klotho antiaging protein and therapeutic considerations', *Frontiers in Aging*, 3. doi: 10.3389/fragi.2022.931331.
- Ramez, M., Rajabi, H., Ramezani, F., Naderi, N., Darbandi-Azar, A. and Nasirinezhad, F. (2019) 'The greater effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through Klotho levels and attenuation of myocardial TRPC6 expression', *BMC Cardiovascular Disorders*, 19(1). doi: 10.1186/s12872-019-1090-7.
- Rodríguez-Ortiz, M.E., Jurado-Montoya, D., Valdés-Díaz, K., García-Sáez, R.M., Torralbo, A.I., Obrero, T., Vidal-Jiménez, V., Jiménez, M.J., Carmona, A., Guerrero, F., Pendón-Ruiz de Mier, M.V., Rodelo-Haad, C., Canalejo, A., Rodríguez, M., Soriano-Cabrera, S. and Muñoz-Castañeda, J.R. (2024) 'Cognitive impairment related to chronic kidney disease is associated with a decreased abundance of membrane-bound Klotho in the cerebral cortex', *International Journal of Molecular Sciences*, 25(8). doi: 10.3390/ijms25084194.
- Santos, C.M.C., Pimenta, C.A.M. and Nobre, M.R.C. (2007) 'The PICO strategy for the research question construction and evidence search', *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3), pp. 508–511.
- Seo, M.W., Jung, S.W., Kim, S.W., Lee, J.M., Jung, H.C. and Song, J.K. (2021) 'Effects of 16 weeks of resistance training on muscle quality and muscle growth factors in older adult women with sarcopenia: A randomized controlled trial', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(13), 6762. doi: 10.3390/ijerph18136762.
- Smirnov, A.V., Dzhukeeva, A.I., Tyurenkov, I.N., Ekova, M.R., Pustynnikov, V.E., Bakulin, D.A., Bolokhov, N.S., Pokhlebin, A.A., Velikorodnaya, J.I. and Krayushkin, A.I. (2025) 'Immunohistochemical analysis of Klotho protein expression in the brain of aging rats with diabetes mellitus under pharmacological correction', *Volgograd Journal of Medical Research*, 22(3), pp. 57–64. doi: 10.19163/2658-4514-2025-22-3-57-64.
- Vázquez-Lorente, H., De-la-O, A., Carneiro-Barrera, A., Molina-Hidalgo, C., Castillo, M.J. and Amaro-Gahete, F.J. (2024) 'Physical exercise improves memory in sedentary middle-aged adults: Are these exercise-induced benefits associated with S-Klotho and 1,25-dihydroxvitamin D? The FIT-AGEING randomized controlled trial', *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 34(1). doi: 10.1111/sms.14519.
- Vikberg, S., Sörlén, N., Brandén, L., Johansson, J., Nordström, A., Hult, A. and Nordström, P. (2019)

'Effects of resistance training on functional strength and muscle mass in 70-year-old individuals with pre-sarcopenia: A randomized controlled trial', *Journal of the American Medical Directors Association*, 20(1), pp. 28–34. doi: 10.1016/j.jamda.2018.09.011.