

SKRIPSI

NOVEMBER 2020

**PENGARUH DIET TINGGI PROTEIN RENDAH KARBOHIDRAT
RENDAH LEMAK TERHADAP FUNGSI GINJAL
PADA TIKUS WISTAR JANTAN**



Diusulkan Oleh :

Siti Afifah

C011171072

Pembimbing :

dr. M. Aryadi Arsyad, MBiomedSc, Ph.D

NIP. 197608202002121003

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

**PENGARUH DIET TINGGI PROTEIN RENDAH KARBOHIDRAT
RENDAH LEMAK TERHADAP FUNGSI GINJAL
PADA TIKUS WISTAR JANTAN**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Diusulkan Oleh :

Siti Afifah

C011171072

Pembimbing :

dr. M. Aryadi Arsyad, MBiomedSc, Ph.D

NIP. 197608202002121003

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

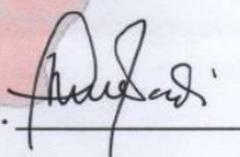
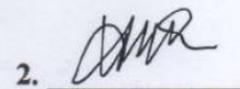
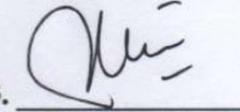
SKRIPSI

“PENGARUH DIET TINGGI PROTEIN RENDAH KARBOHIDRAT
RENDAH LEMAK TERHADAP FUNGSI GINJAL PADA TIKUS WISTAR JANTAN”

Disusun dan Diajukan Oleh

Siti Afifah
C011171072

Menyetujui
Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. M. Aryadi Arsyad, M.BiomedSc, Ph.D	Pembimbing	1. 
2.	dr. Andi Ariyandy, Ph.D	Penguji I	2. 
3.	dr. Andriany Qanitha Yusuf, M.Sc, Ph.D	Penguji II	3. 

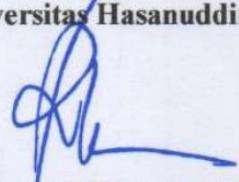
Mengetahui :

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes.
NIP 196711031998021001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

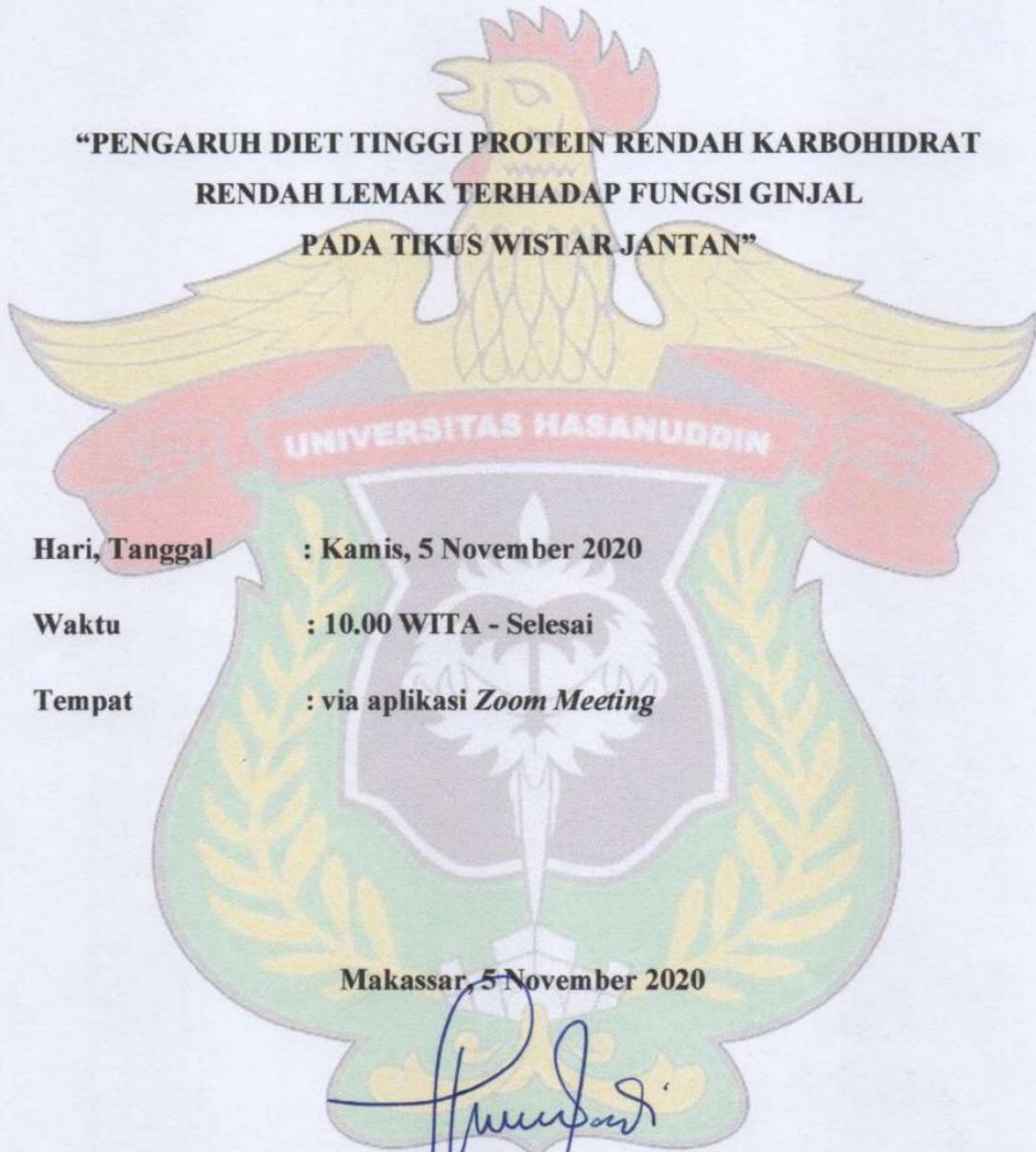


Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si.
NIP 196805301997032001

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Fisiologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“PENGARUH DIET TINGGI PROTEIN RENDAH KARBOHIDRAT
RENDAH LEMAK TERHADAP FUNGSI GINJAL
PADA TIKUS WISTAR JANTAN”**



Hari, Tanggal : Kamis, 5 November 2020

Waktu : 10.00 WITA - Selesai

Tempat : via aplikasi *Zoom Meeting*

Makassar, 5 November 2020

(dr. M. Aryadi Arsyad, MBIomedSc, Ph.D)

NIP. 197608202002121003

**DEPARTEMEN FISILOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

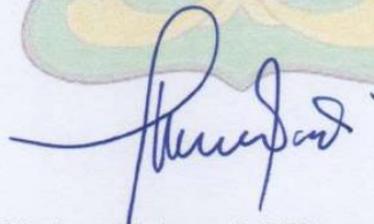
TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Judul Skripsi:

**“PENGARUH DIET TINGGI PROTEIN RENDAH KARBOHIDRAT
RENDAH LEMAK TERHADAP FUNGSI GINJAL
PADA TIKUS WISTAR JANTAN”**

Makassar, 5 November 2020



(dr. M. Aryadi Arsyad, MBiomedSc, Ph.D)

NIP. 197608202002121003

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Siti Afifah
NIM : C011171072
Tempat & tanggal lahir : Manado, 11 Juli 1999
Alamat Tempat Tinggal : Grand Rahmani Residence G/2
Alamat email : safifah117@gmail.com
Nomor HP : 085232353839 / 082311142107

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul “Pengaruh Diet Tinggi Protein Rendah Karbohidrat Rendah Lemak Terhadap Fungsi Ginjal Pada Tikus Wistar Jantan” adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarism adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Makassar, 5 November 2020

Yang Menyatakan,



Siti Afifah

NIM C011171072

KATA PENGANTAR

Bismillaahirrohmaanirrohiim

Alhamdulillahirobbil'aalamiin. Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa ta'ala karena atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Diet Tinggi Protein Rendah Karbohidrat Rendah Lemak Terhadap Fungsi Ginjal Pada Tikus Wistar Jantan”**. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya doa, bantuan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanahu wa ta'ala, karena hanya dengan pertolongan serta izin-Nya lah skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Nabi Muhammad Shallallahu ‘alaihi wasallam, sebaik-baik panutan yang selalu mendoakan kebaikan atas umatnya.
3. Kedua orang tua tercinta, Drs. Muhammad Nasir Tenteng, M.Ec.Dev. dan Seha, S.Ag., serta adik tersayang, Mutmainnah, yang tak pernah henti mendoakan dan memotivasi penulis untuk menjadi manusia yang bermanfaat bagi sesama serta sukses dunia dan akhirat serta senantiasa menyemangati, mendorong, memberikan dukungan dan tak henti-hentinya mendoakan penulis selama proses penyusunan skripsi ini.
4. Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan

keahlian.

5. Dekan dan Para Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu memberikan fasilitas dan bimbingan terbaik untuk kelancaran studi penulis.
6. dr. M. Aryadi Arsyad, MBIomedSc, Ph.D, selaku pembimbing skripsi atas kesediaan, keikhlasan, dan kesabaran meluangkan waktunya memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis mulai dari penyusunan proposal sampai pada penyusunan skripsi ini.
7. dr. Andi Ariyandy, Ph.D dan dr. Andriany Qanitha Yusuf selaku penguji atas kesediaannya meluangkan waktu memberikan masukan untuk skripsi ini.
8. Koordinator dan seluruh staf dosen/pengajar Blok Skripsi dan Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bimbingan dan arahan.
9. Pimpinan, seluruh dosen/pengajar, dan seluruh karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan, motivasi, bimbingan, dan membantu selama masa pendidikan pre-klinik hingga penyusunan skripsi ini.
10. Kakak-kakak dan teman-teman khususnya Safiyya dan Vitreous, Angkatan 2017 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah banyak memberikan bantuan.
11. Terima kasih juga kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnan, sehingga kritik, masukan dan saran yang membangun dari semua pihak sangat diharapkan demi perbaikan dan pengembangan penelitian ini kedepan.

Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak dan dapat dikembangkan untuk kemajuan ilmu pengetahuan. Aamiin.

Makassar, 5 November 2020

Penulis,

Siti Afifah

Siti Afifah

dr. M. Aryadi Arsyad, MBiomedSc, Ph.D

Pengaruh Diet Tinggi Protein Rendah Karbohidrat Rendah Lemak terhadap Fungsi Ginjal pada Tikus Wistar Jantan

ABSTRAK

Latar Belakang: Diet penurunan berat badan yang populer saat ini merekomendasikan diet tinggi protein, rendah karbohidrat. Adapun diet rendah lemak sama efektifnya dengan diet rendah karbohidrat dalam menurunkan berat badan dan memperbaiki faktor risiko metabolik. Namun, berbagai penelitian menyatakan bahwa diet tinggi protein berdampak buruk terhadap fungsi ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh diet tinggi protein rendah karbohidrat rendah lemak terhadap fungsi ginjal berdasarkan ureum kreatinin serum pada tikus wistar jantan.

Metode: Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Metode yang digunakan adalah metode experimental dengan desain penelitian *posttest-only control group* menggunakan dua belas ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi dua kelompok, yakni kelompok diet standar dan kelompok diet tinggi protein rendah karbohidrat rendah lemak. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *simple random sampling*. Data dianalisis dengan menggunakan analisis statistik uji *Mann-Whitney U* untuk ureum serum dan uji t tidak berpasangan untuk kreatinin serum.

Hasil: Rerata ureum-kreatinin serum kelompok diet standar dan kelompok diet tinggi protein rendah karbohidrat rendah lemak tidak signifikan berbeda serta tetap berada dalam rentang normal.

Kesimpulan: Diet tinggi protein rendah karbohidrat rendah lemak dengan komposisi 70% protein, 10% karbohidrat dan 15% lemak selama tiga minggu perlakuan tidak berpengaruh secara signifikan terhadap fungsi ginjal berdasarkan ureum-kreatinin serum pada tikus wistar jantan.

Kata kunci : Diet, Tinggi protein, Rendah karbohidrat, Rendah lemak, Fungsi ginjal

Siti Afifah

dr. M. Aryadi Arsyad, MBiomedSc, Ph.D

Effect of High Protein Low Carbohydrate Low Fat Diet on Kidney Function in Male Wistar Rat

ABSTRACT

Background: Popular weight-loss diets today recommend a high-protein low-carbohydrate diet. Low-carbohydrate diets are at least as effective as low-fat diets at reducing weight and improving metabolic risk factors. However, various studies have shown that a diet high in protein has a negative impact on kidney function. This study aimed to determine the effect of high protein low carbohydrate low fat diet on kidney function based on serum urea and creatinine of male wistar rats.

Methods: This research was conducted at the Biochemistry Laboratory, Faculty of Medicine, Hasanuddin University. The method used was an experimental with posttest-only control group design using twelve male wistar rats divided into two groups, namely the standard diet group and the high protein low carbohydrate low fat diet group. Sampling is done by simple random sampling technique. Data were analyzed using statistical analysis by Mann-Whitney U test for serum urea and unpaired t-test for serum creatinine.

Results: Means of serum urea and serum creatinine from the standard diet group and the high protein low carbohydrate low fat diet group were not significantly different and remained within the normal range.

Conclusion: High protein low carbohydrate low fat diet which consist of 70% protein, 10% carbohydrate and 15% fat for three weeks did not significantly affect kidney function based on serum urea and creatinine of male wistar rats.

Keywords: Diet, High protein, Low carbohydrate, Low fat, Kidney function

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
LEMBAR ORISINALITAS KARYA	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR & BAGAN.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Metabolisme Nutrisi.....	5
2.2 Diet Tinggi Protein Rendah Karbohidrat Rendah Lemak.....	9
2.3 Fungsi Ginjal.....	12
2.4 Tes Fungsi Ginjal	16
2.5 Hubungan Diet TPRKRL & Fungsi Ginjal.....	17
BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN	21
3.1 Kerangka Teori	21

3.2	Kerangka Konsep	22
3.3	Hipotesis Penelitian	22
BAB 4. METODE PENELITIAN.....		23
4.1	Rancangan Penelitian	23
4.2	Variabel Penelitian	24
4.3	Tempat dan Waktu Penelitian.....	24
4.4	Populasi dan Sampel.....	25
4.5	Definisi Operasional	27
4.6	Prosedur Penelitian	27
4.7	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	30
4.8	Pengolahan dan Analisis Data	30
4.9	Alur Penelitian.....	32
BAB 5. HASIL DAN PEMBAHASAN.....		33
5.1	Hasil Penelitian	34
5.2	Pembahasan.....	36
BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN		43
5.1	Kesimpulan	43
5.2	Saran	43
DAFTAR PUSTAKA		45
LAMPIRAN.....		52

DAFTAR GAMBAR & BAGAN

Gambar 2.1 Prinsip Digesti Makronutrien	6
Gambar 2.2 Hubungan Metabolisme Karbohidrat, Lemak, Protein	11
Gambar 2.3 Kemungkinan Jalur Produk Degradasi Asam Amino	11
Gambar 2.4 Struktur Nefron	13
Bagan 3.1 Kerangka Teori	21
Bagan 3.2 Kerangka Konsep.....	22
Gambar 4.1 Skema Desain Penelitian.....	23
Gambar 4.2 Alur Penelitian.....	32

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Besar Sampel Penelitian.....	26
Tabel 4.2 Definisi Operasional	27
Tabel 4.3 Komposisi Diet Standar dan Diet TPRKRL	28
Tabel 5.1 Perbandingan Ureum Tikus Kelompok Diet Standar & Diet TPRKRL Setelah 3 Minggu Perlakuan.....	34
Tabel 5.2 Perbandingan Kreatinin Tikus Kelompok Diet Standar & Diet TPRKRL Setelah 3 Minggu Perlakuan.....	35

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Biodata Diri Penulis	52
Lampiran 2 : Pemeriksaan Proksimat Pakan Diet TPRKRL	53
Lampiran 3 : Hasil Pemeriksaan Ureum Tikus	54
Lampiran 4 : Hasil Pemeriksaan Kreatinin Tikus	55
Lampiran 5 : Hasil Analisis Ureum Tikus dengan SPSS	56
Lampiran 6 : Hasil Analisis Kreatinin Tikus dengan SPSS	57
Lampiran 7 : Dokumentasi Penelitian	58
Lampiran 8 : Surat Persetujuan Pembimbing	59
Lampiran 9 : Surat Permohonan Perizinan Penelitian	60
Lampiran 10 : Surat Rekomendasi Persetujuan Etik	61

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ginjal memiliki banyak fungsi antara lain berperan penting dalam ekskresi produk limbah dan racun seperti urea, kreatinin dan asam urat, pengaturan volume cairan ekstraseluler, osmolalitas serum dan konsentrasi elektrolit, serta produksi hormon seperti erythropoietin dan 1,25 dihydroxyvitamin D dan renin (Gounden, Bhatt and Jialal, 2020). Beberapa atau semua fungsi ginjal tersebut dapat menurun atau sama sekali tidak berfungsi pada individu dengan penyakit ginjal (Lydia & Nugroho, 2014). Penyakit ginjal kronik (PGK) termasuk dalam masalah kesehatan dunia dengan prevalensi dan insidensi gagal ginjal yang meningkat, biaya yang tinggi serta prognosis yang buruk (Infodatin, 2017).

Prevalensi global PGK adalah sebesar 13.4% (Hill *et al.*, 2016). Berdasarkan studi Global Burden of Disease 2010, PGK menempati urutan ke-27 dalam daftar penyebab kematian di seluruh dunia pada tahun 1990, lalu naik menjadi urutan ke-18 pada tahun 2010. Perubahan naiknya posisi PGK dalam daftar ini adalah yang tercepat kedua setelah HIV AIDS (Jha *et al.*, 2013). Sebuah studi memperkirakan bahwa pada tahun 2015 sebanyak 1.2 juta orang meninggal karena gagal ginjal, meningkat 32% sejak tahun 2005 (Wang *et al.*, 2016). Di Indonesia sendiri prevalensi PGK mengalami peningkatan dari 0.2 % pada tahun 2013 menjadi 0.38 % pada tahun 2018 (Riskesdas, 2018). Selain itu, perawatan penyakit ginjal merupakan ranking kedua pembiayaan terbesar dari BPJS kesehatan setelah penyakit jantung (Infodatin, 2017).

PGK paling sering disebabkan oleh diabetes dan hipertensi. Namun pada studi populasi, etiologi PGK sering tidak pasti. Beberapa penelitian observasional dan eksperimental pada manusia menunjukkan bahwa diet tinggi protein dapat memperparah PGK bahkan dapat menyebabkan PGK pada orang sehat. Dalam beberapa tahun terakhir, studi kohort prospektif besar pada populasi umum telah menunjukkan hubungan antara diet dan PGK. Beberapa dari studi ini menunjukkan bahwa asupan jangka panjang diet protein di atas rekomendasi nutrisi dapat meningkatkan risiko PGK, termasuk penyakit ginjal tahap akhir (Kamper & Strandgaard, 2017).

Selain diabetes dan hipertensi, obesitas juga adalah salah satu faktor utama kerusakan ginjal. Diet penurunan berat badan yang populer saat ini merekomendasikan diet tinggi protein, rendah karbohidrat, yang telah terbukti menurunkan berat badan pada pasien obesitas. Akan tetapi hal ini menimbulkan kekhawatiran apakah diet tinggi protein dapat menimbulkan masalah bagi pasien PGK karena mengingat diet tinggi protein dapat menyebabkan nefrotoksisitas dan mempercepat perkembangan PGK (Chen *et al.*, 2016).

Diet tinggi protein dapat meningkatkan risiko hiperfiltrasi ginjal dan penurunan fungsi ginjal yang cepat pada populasi umum. Penemuan ini menunjukkan bahwa diet tinggi protein memiliki efek buruk terhadap fungsi ginjal (Jhee *et al.*, 2019). Asupan protein yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan tekanan intraglomerular dan hiperfiltrasi glomerulus. Hal ini dapat menyebabkan kerusakan pada struktur glomerulus yang menyebabkan atau memperburuk PGK (Jee Ko *et al.*, 2017).

Penerapan diet tinggi protein dapat berdampak pada penurunan porsi makronutrien yang lainnya yaitu karbohidrat dan lemak. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa diet rendah karbohidrat sama efektifnya dengan diet rendah lemak dalam menurunkan berat badan dan memperbaiki faktor risiko metabolik (Hu *et al.*, 2012). Hal ini berarti bahwa diet ini dapat membantu menurunkan berat badan pada obesitas yang mana obesitas sendiri adalah faktor risiko terjadinya PGK. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa diet rendah karbohidrat ataupun rendah lemak dapat mencegah terjadinya PGK. Hal ini bertolak belakang dengan diet tinggi protein yang sebagaimana telah disebutkan sebelumnya bahwa diet tinggi protein justru berdampak buruk terhadap fungsi ginjal.

Pada kesimpulannya, ginjal memiliki banyak fungsi yang sangat penting bagi tubuh akan tetapi prevalensi penyakit ginjal kronik dan mortalitas yang berkaitan dengannya terus meningkat. Faktor risiko penyebab PGK di antaranya adalah diabetes, hipertensi, dan obesitas. Salah satu upaya mengatasi faktor risiko tersebut adalah dengan mengatur pola makan. Diet penurunan berat badan yang populer saat ini merekomendasikan diet tinggi protein, rendah karbohidrat, yang telah terbukti menurunkan berat badan pada pasien obesitas. Adapun diet rendah lemak sama efektifnya dengan diet rendah karbohidrat dalam menurunkan berat badan dan memperbaiki faktor risiko metabolik.

Berbagai penelitian menyatakan bahwa diet tinggi protein berdampak buruk terhadap fungsi ginjal sehingga dapat meningkatkan risiko PGK. Sementara itu dilain pihak diet rendah karbohidrat – rendah lemak justru berdampak baik terhadap ginjal karena dapat mencegah obesitas padahal ketiga diet ini tidak dapat dipisahkan karena peningkatan porsi sebuah makronutrien misalnya protein akan

berdampak pada penurunan porsi makronutrien yang lain seperti karbohidrat dan lemak. Oleh karenanya peneliti merasa perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk menilai hubungan diet tinggi protein, rendah karbohidrat, dan rendah lemak terhadap fungsi ginjal.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah pengaruh pemberian diet tinggi protein, rendah karbohidrat dan rendah lemak terhadap fungsi ginjal dengan pemeriksaan kadar kreatinin dan ureum pada tikus wistar jantan?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh diet tinggi protein, rendah karbohidrat dan rendah lemak terhadap fungsi ginjal (ureum dan kreatinin) pada tikus wistar jantan.

1.4 Manfaat Penelitian

Sebagai dasar teori untuk menambah ilmu pengetahuan dan dasar pengembangan penelitian yang sejenis, khususnya tentang diet tinggi protein, rendah karbohidrat dan rendah lemak.

BAB 2

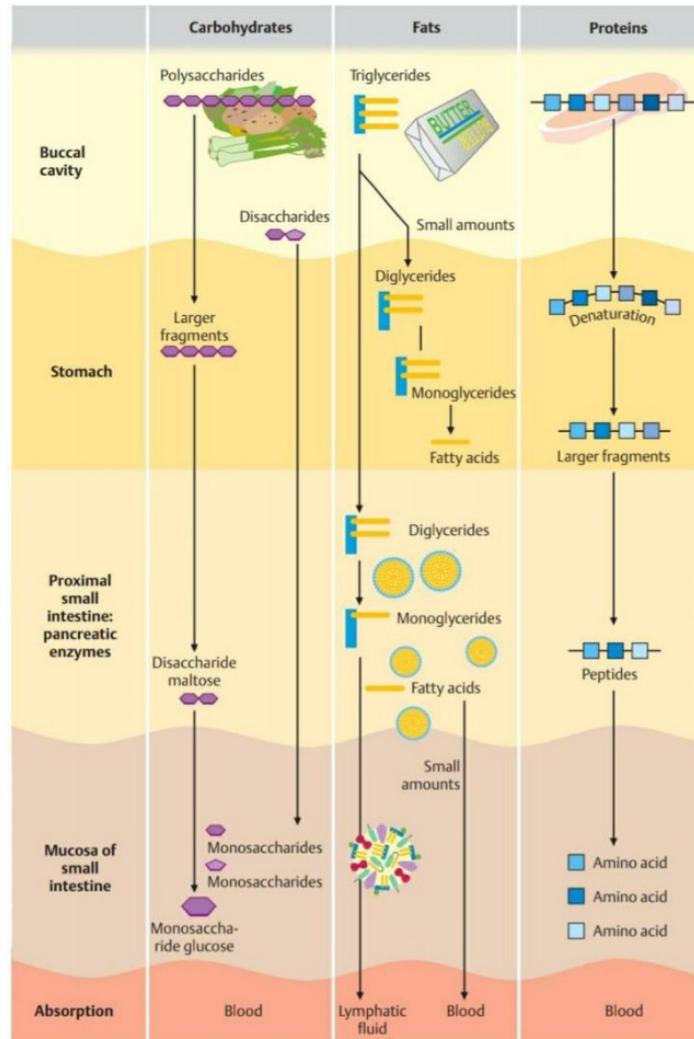
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Metabolisme Nutrisi

Metabolisme secara singkat dapat didefinisikan sebagai proses pengolahan zat-zat yang diperlukan oleh tubuh agar dapat menjalankan fungsinya, adapun nutrisi ialah substansi organik yang dibutuhkan oleh organisme untuk digunakan pada fungsi normal sistem tubuh, pertumbuhan, serta pemeliharaan kesehatan (Sardesai, 2003; dalam Soetedjo, 2014).

Terdapat 6 komponen utama dalam makanan yaitu karbohidrat, lemak, protein, mineral, vitamin dan air. Karbohidrat dan lemak merupakan sumber energi utama. Protein, vitamin, mineral, dan *trace elements* sangat diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan jaringan. Air, protein dan vitamin diperlukan untuk mengatur metabolisme (Biesalski & Grimm, 2006; dalam Soetedjo, 2014).

Semua zat gizi di atas harus melalui proses pencernaan dan proses metabolisme terlebih dahulu agar dapat digunakan. Proses pencernaan karbohidrat dimulai dari rongga mulut. Enzim amilase yang dihasilkan oleh kelenjar parotis memulai proses hidrolisis polisakarida dari karbohidrat menjadi disakarida. Selain itu, enzim ini juga berguna untuk memecah partikel trigliserida sehingga jumlah partikelnya berkurang (Biesalski & Grimm, 2006; Beyer, 2004; dalam Soetedjo, 2014).



Gambar 2.1 Prinsip digesti makronutrien (Biesalski & Grimm, 2006)

Proses pencernaan selanjutnya terjadi di dalam lambung. Di dalam lambung, partikel trigliserida yang telah berkurang jumlahnya berubah menjadi digliserida, lalu menjadi monogliserida dan asam lemak. Protein mengalami proses denaturasi. Adapun polisakarida diubah menjadi fragmen yang lebih besar. Selanjutnya makronutrien masuk ke dalam usus halus proksimal. Disini enzim pankreas berperan penting dalam menghidrolisis semua komponen makronutrien menjadi partikel yang bisa diabsorpsi oleh usus kecil (Biesalski & Grimm, 2006; Beyer, 2004; dalam Soetedjo, 2014).

Setelah diabsorpsi di usus kecil, zat gizi selanjutnya akan mengalami proses metabolisme. Karbohidrat dalam bentuk monosakarida (glukosa, galaktosa, maupun fruktosa) yang masuk ke dalam pembuluh darah akan dikenali oleh reseptor pankreas sehingga merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas dan mengurangi sekresi glukagon. Perubahan hormon ini menstimulasi absorpsi glukosa ke dalam hepar, otot dan jaringan lemak untuk dirubah menjadi glikogen (Biesalski & Grimm, 2006; dalam Soetedjo, 2014).

Di dalam hepar, glukosa mengalami fosforilasi menjadi glucose-6-phosphate (G6P), oleh karena G6P tidak dapat dimetabolisme langsung menjadi energi, maka G6P dimetabolisme menjadi asam lemak dan trigliserida serta glikogen. Glikogen merupakan cadangan energi dan membutuhkan banyak kapasitas, hepar hanya dapat menampung 100g glikogen. Otot dapat menyimpan 0,5 kg glikogen, akan tetapi glikogen otot tidak dapat dipecah menjadi glukosa yang masuk ke dalam pembuluh darah, glikogen otot hanya bisa dirubah menjadi glukosa yang digunakan oleh otot itu sendiri sebagai energi. Oleh karena tempat untuk menyimpan glikogen baik di hepar dan otot hanya sedikit maka semua karbohidrat yang dikonsumsi akan dikonversi dan disimpan dalam jaringan lemak (Biesalski & Grimm, 2006; Tappy, 2004; dalam Soetedjo, 2014)

Lemak diabsorpsi di usus kecil, tempat dimana makanan yang mengandung lemak seperti trigliserida, fosfolipid, ester kolesterol mengalami hidrolisis sehingga dapat diserap dalam bentuk monogliserida, asam lemak, dan fosfat. Setelah lemak mengalami proses hidrolisis menjadi asam lemak rantai pendek dan medium, trigliserida, fosfolipid, dan kolesterol, asam lemak rantai pendek dan medium di dalam darah akan diikat oleh albumin, sedangkan

trigliserida, fosfolipid, dan kolesterol akan dirubah menjadi kilomikron pada sistem limfatik (Biesalski & Grimm, 2006; Carpentier & Sobotka, 2004; dalam Soetedjo, 2014).

Setelah kilomikron mengalami modifikasi oleh Lipoprotein Lipase (LPL) menjadi kilomikron remnant, maka kilomikron remnant akan diabsorpsi ke dalam hepar secara endositosis melalui reseptor ApoE dan mengalami metabolisme. Pada proses metabolisme ini asam lemak, α -gliserol-P, dan kolesterol dihidrolisis menjadi komponen trigliserida (TG), fosfolipid (PL), kolesterol ester (CE) yang tetap akan berada dalam darah. Komponen lemak yang tidak dibutuhkan oleh hepar akan dikeluarkan ke dalam darah sebagai *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang akan dihidrolisis oleh LPL (Biesalski & Grimm, 2006; Carpentier & Sobotka, 2004; dalam Soetedjo, 2014).

Asam lemak yang dibentuk oleh VLDL hasil hidrolisis LPL akan disimpan sebagai trigliserida pada jaringan lemak atau sebagai sumber energi untuk otot. Sebagian asam lemak ini dirubah menjadi *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), lalu IDL ini oleh *Lechitin Cholesterol Acyl Transferase* (LCAT) dirubah menjadi *Low Density Lipoprotein* (LDL) melalui proses esterifikasi kolesterol. LDL ditangkap oleh hampir semua jaringan melalui *receptor-mediated endocytosis* dan merupakan suplai kebutuhan kolesterol untuk sel. HDL mengambil kelebihan kolesterol ester dan fosfolipid dari sel tersebut untuk dibawa kembali ke hepar (Biesalski & Grimm, 2006; Rolfes, et al., 2009; dalam Soetedjo, 2014).

Adapun protein adalah makronutrien yang selalu seimbang antara pemecahan dan pembentukan. Untuk 100 g protein dari makanan yang diabsorpsi usus kecil, akan ditambahkan 70 g protein yang berasal dari endogen (tubuh sendiri) seperti sekresi lambung dan usus, enzim-enzim pencernaan dan sel-sel mati. Proses digesti dan absorpsi protein sangat efisien, hampir 95% diabsorpsi dan hanya 10 g perhari yang keluar lewat feses. Setelah melalui proses hidrolisis, asam amino bebas dapat digunakan oleh tubuh setiap harinya. Asam amino bebas ini akan dihidrolisis ke dalam amino acid pool untuk membentuk berbagai macam asam amino (Biesalski & Grimm, 2006; dalam Soetedjo, 2014).

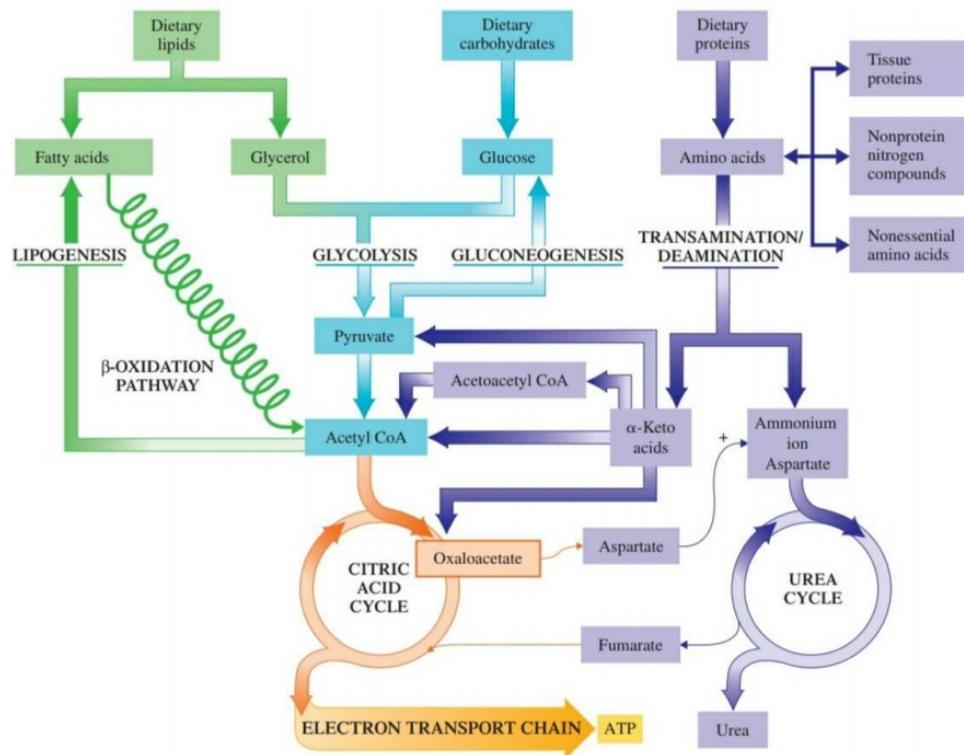
Asam amino ini sebanyak 70-80% ditemukan dalam otot, sedikit yang ada di dalam darah. Akumulasi intrasel asam amino bebas ini terjadi terus menerus secara konstan. Dari 75 g protein yang didegradasi dan disintesis di otot, hanya 10% yang mengalami pertukaran antara otot dan plasma darah dalam pool asam amino bebas. Sisa mukosa usus, hasil sintesis dan degradasi protein plasma dan sel darah juga mempunyai kontribusi *turnover* protein. Keseimbangan nitrogen (*nitrogen balance*) banyak digunakan untuk mengukur kecepatan *turnover* protein. Keseimbangan nitrogen merupakan homeostasis antara suplai dari makanan dengan yang dikeluarkan lewat urin dan feses, serta sebagian kecil melalui keringat, rambut, menstruasi atau cairan sperma (Biesalski & Grimm, 2006; dalam Soetedjo, 2014).

2.2 Diet Tinggi Protein Rendah Karbohidrat Rendah Lemak (TPRKRL)

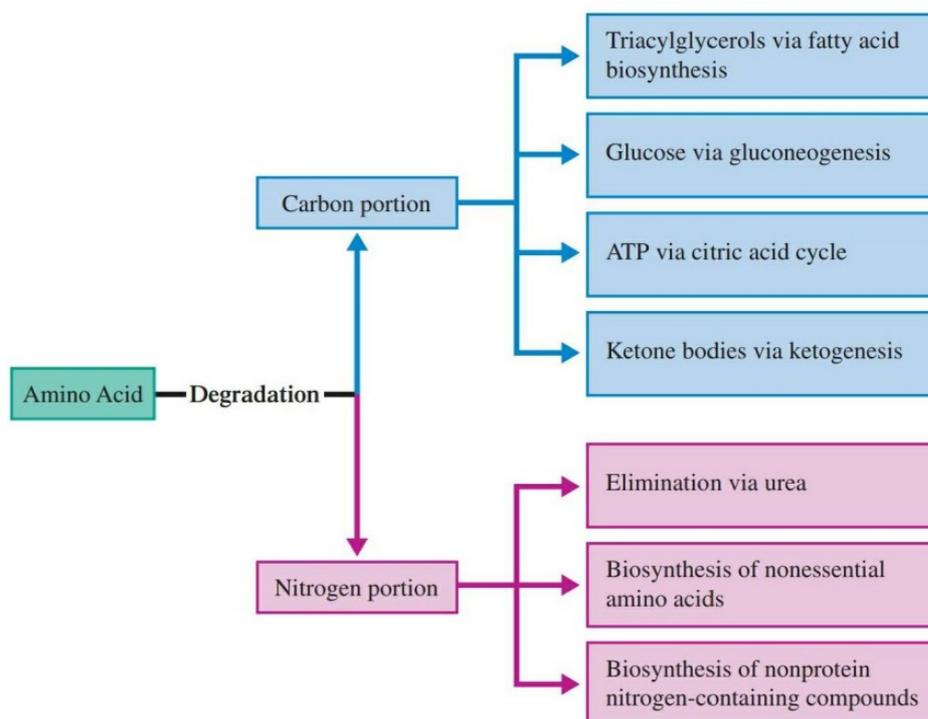
Kisaran persentase konsumsi protein yang dapat ditoleransi untuk orang dewasa berdasarkan pedoman diet saat ini adalah 10 - 35 % dari asupan kalori

harian, adapun untuk karbohidrat, adalah sebesar 45 - 65 %, sedangkan untuk lemak adalah sebesar 20 - 35 % (Institute of Medicine, 2002). Diet tinggi protein memiliki kandungan protein > 25% dari asupan energi (Kamper and Strandgaard, 2017), diet rendah karbohidrat memiliki kandungan karbohidrat < 26 % dari asupan energi (Oh, Gilani and Uppaluri, 2020) dan diet rendah lemak memiliki kandungan lemak <30 % dari asupan energi (Tobias *et al.*, 2015).

Diet tinggi protein adalah salah satu diet untuk menurunkan berat badan. Diantara mekanisme yang mendasari ini adalah terkait dengan rasa kenyang yang dapat diperoleh dari diet ini. Protein adalah makronutrien yang paling mengenyangkan. Efek mengenyangkan ini paling signifikan setelah diet tinggi protein. Meningkatkan rasa kenyang membantu mengurangi asupan energi, yang merupakan syarat untuk penurunan berat badan yang sukses (Pesta & Samuel, 2014). Namun diet tinggi protein ini seringkali menyediakan jumlah protein yang melebihi kebutuhan tubuh, dimana kelebihan protein tersebut tidak dapat disimpan. Tidak ada bentuk penyimpanan khusus untuk asam amino yang ada dalam tubuh, seperti halnya untuk glukosa (glikogen) dan asam lemak (triasilgliserol). Sehingga pemrosesan kandungan nitrogen dari kelebihan beban protein ini akan meningkatkan ekskresi hasil metabolisme protein tersebut pada ginjal (Stoker, 2013).



Gambar 2.2 Hubungan metabolisme karbohidrat, lemak, protein (Stoker, 2013).



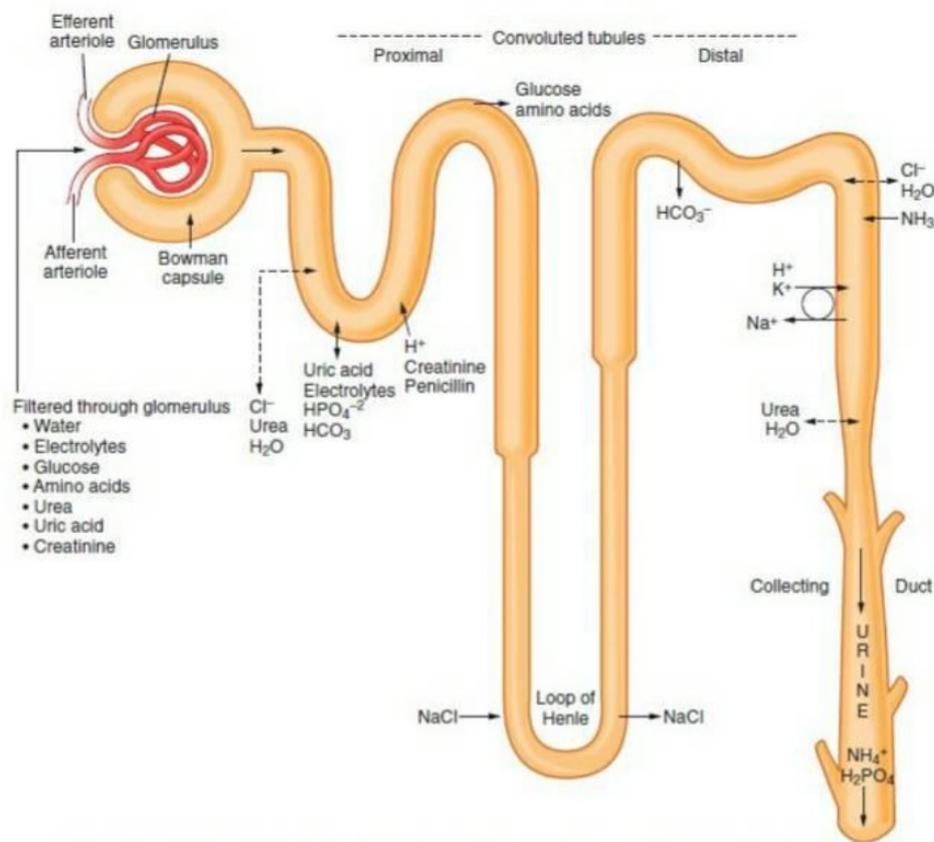
Gambar 2.3 Kemungkinan jalur produk degradasi asam amino (Stoker, 2013).

Dari kedua skema di atas dapat kita lihat bahwa ketiga makronutrien dapat memasuki siklus asam sitrat yang pada akhirnya dapat menghasilkan energi. Selain itu, ketiga makronutrien dapat diubah menjadi makronutrien lainnya melalui berbagai proses yang ada. Pada diet tinggi protein rendah karbohidrat rendah lemak ini, kelebihan protein ini berkemungkinan digunakan untuk menghasilkan energi dan dirubah menjadi karbohidrat dan lemak untuk mencukupi kekurangan zat gizi tersebut. Namun fungsi ini hanya diperankan oleh bagian karbon dari asam amino, sedangkan bagian nitrogen digunakan untuk pembentukan asam amino dan pembentukan senyawa yang mengandung nitrogen nonprotein dan sisanya akan dieksresikan melalui ureum. Apabila hal ini terus terjadi sedangkan protein tidak dapat disimpan dalam tubuh seperti glukosa dan lemak, maka hal ini tentu saja dapat meningkatkan beban ginjal sebagai organ ekskresi utama produk akhir metabolisme protein tersebut.

2.3 Fungsi Ginjal

Ginjal adalah salah satu organ dalam tubuh yang memiliki beberapa fungsi penting antara lain : 1) berperan dalam memelihara lingkungan ekstraseluler yang diperlukan sel agar dapat berfungsi dengan baik yaitu dengan cara mengatur ekskresi sisa produk metabolisme, air, dan elektrolit, 2) berperan dalam sekresi hormon yang berfungsi mengatur hemodinamik ginjal dan sistemik, produksi sel darah merah, dan metabolisme kalsium, fosfor, dan tulang (Lydia & Nugroho, 2014). Berbagai fungsi tersebut dijalankan oleh unit fungsional ginjal, dimana setiap ginjal terdiri dari sekitar 1 juta unit fungsional yang dikenal sebagai nefron (Sherwood, 2014).

Bagian dominan komponen vaskuler nefron adalah glomerulus (Sherwood, 2014). Darah memasuki glomerulus melalui arterioli aferen dan keluar melalui arterioli eferen. Darah yang masuk akan difiltrasi oleh membrane basal. Membran ini memungkinkan air, asam amino, ion bebas, dan zat terlarut lainnya masuk ke dalam kapsula Bowman, sedangkan protein besar, dan elemen seluler, termasuk sel darah, tidak bisa lewat. Cairan dari kapsul Bowman kemudian mengalir ke tubulus proksimal. Fungsi utama tubulus proksimal adalah menyerap Na^+ dan air, tetapi bikarbonat, Cl^- , glukosa, asam amino, fosfat, dan laktat juga diangkut. Setelah melewati tubulus proksimal, cairan selanjutnya memasuki ansa Henle yang mengarah dari tubulus proksimal ke tubulus distal (Meltzer, 2018).



Gambar 2.4 Struktur nefron (Meltzer, 2018)

Fungsi utama ansa henle adalah untuk menciptakan dan mempertahankan gradien osmotik yang meningkat dalam interstitium medula ginjal, sehingga menjadikan saluran pengumpul (ductus koligentes) dapat mengkonsentrasikan urin menggunakan gaya osmotik. Ansa Henle juga bertanggung jawab terhadap resorpsi Ca^{2+} dan Mg^{2+} . Tubulus distal kemudian membawa cairan hipotonik dari ansa Henle ke saluran pengumpul dan bertanggung jawab pada perubahan akhir Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , fosfat, dan homeostasis asam-basa. Saluran pengumpul mengalir menuruni gradien osmotik yang dibuat oleh ansa Henle dan memungkinkan resorpsi air yang signifikan sehingga menciptakan urin hipertonik pekat (Meltzer, 2018).

Laju filtrasi glomerulus (LFG) menggambarkan aliran plasma dari glomerulus ke dalam kapsula bowman pada selang waktu tertentu. Laju filtrasi glomerulus adalah pengukuran utama terhadap fungsi ginjal. Laju filtrasi glomerulus diatur dengan ketat melalui beberapa mekanisme. Pertama, melalui mekanisme miogenik. Aliran darah ginjal relatif konstan pada berbagai tekanan rata-rata arteri (*mean arterial pressure*) melalui respon miogenik ini (Kaufman, et al., 2020). Mekanisme miogenik ini adalah sifat umum otot polos pembuluh darah. Otot polos arteriol berkontraksi secara inheren sebagai respon terhadap peregangan yang menyertai peningkatan tekanan di dalam pembuluh. Arteriol aferen secara otomatis berkonstriksi sendiri ketika teregang akibat peningkatan tekanan darah arteri. Respon ini membantu menjadikan aliran darah yang masuk ke dalam glomerulus berada dalam volume yang normal meskipun tekanan arteri meningkat. Sebaliknya, relaksasi inheren arteriol aferen yang tidak teregang

ketika tekanan di dalam pembuluh darah berkurang meningkatkan aliran darah ke dalam glomerulus meskipun tekanan arteri menurun (Sherwood, 2014).

Mekanisme yang kedua adalah mekanisme umpan-balik tubuloglomerulus (*tubuloglomerular feedback mechanism*). Sel-sel makula densa mendeteksi perubahan kadar garam cairan yang melewatinya melalui tubulus. Jika LFG meningkat akibat peningkatan tekanan arteri, cairan yang difiltrasi dan melalui tubulus distal lebih besar dari normal. Sebagai respons terhadap peningkatan penyaluran garam ke tubulus distal, sel-sel makula densa mengeluarkan adenosin dan ATP, yang bekerja secara parakrin lokal pada arteriol aferen sekitar untuk membuatnya berkostriksi sehingga aliran darah glomerulus berkurang dan LFG kembali normal. Pada situasi yang berbeda, ketika lebih sedikit garam yang dihantarkan ke tubulus distal karena penurunan spontan LFG yang diikuti penurunan tekanan arterial, maka lebih sedikit ATP dan adenosin yang dilepaskan oleh sel makula densa sehingga menyebabkan vasodilatasi pada arteriol aferen. Vasodilatasi ini meningkatkan LFG, mengembalikannya ke normal. Selain itu, makula densa juga mensekresi vasodilator nitrat oksida, yang menghentikan kerja ATP dan adenosine pada arteriol aferen (Sherwood, 2014). Makula densa juga dapat secara independen merangsang sel-sel juxtaglomerular untuk melepaskan renin, mengaktifkan sistem renin angiotensin aldosteron (Kaufman, et al., 2020).

Mekanisme yang ketiga adalah melalui sistem renin angiotensin aldosterone. Sel juxtaglomerular di arteriol aferen (sel granular) melepaskan renin sebagai respon terhadap penurunan NaCl, volume cairan ekstraseluler, dan tekanan darah arteri. Renin yang bersirkulasi mengaktifkan angiotensinogen, suatu protein plasma yang diproduksi di hati, menjadi angiotensin I. Angiotensin I diubah

menjadi angiotensin II oleh *angiotensin-converting enzyme* (ACE) yang diproduksi di paru. Angiotensin II ini adalah vasokonstriktor sehingga menyebabkan peningkatan tekanan darah sistemik. Angiotensin II juga merangsang korteks aderenal untuk mengeluarkan aldosteron, yang meningkatkan retensi natrium / sekresi kalium dan selanjutnya meningkatkan tekanan darah, hal ini dapat menjaga perfusi ginjal dan mempertahankan LFG (Sherwood, 2014; Kaufman, et al., 2020).

2.4 Tes Fungsi Ginjal

Tes fungsi ginjal berguna dalam mengidentifikasi keberadaan penyakit ginjal, memantau respons ginjal terhadap pengobatan, dan menentukan perkembangan penyakit ginjal (Gounden, Bhatt and Jialal, 2020). Laju filtrasi glomerulus merupakan indikator fungsi ginjal yang terbaik. Terdapat beberapa jenis penanda endogen yang dapat digunakan untuk menilai laju filtrasi glomerulus antara lain kreatinin, ureum dan sistatin C. Ureum dan kreatinin paling sering digunakan karena mudah didapatkan (Lydia & Nugroho, 2014).

Ureum adalah senyawa yang mengandung nitrogen yang terbentuk di hati sebagai produk akhir metabolisme protein dan siklus ureum. Sekitar 85% ureum dieliminasi melalui ginjal dan sisanya diekskresikan melalui saluran gastrointestinal (GI). Ureum serum meningkat pada kondisi di mana klirens ginjal menurun yaitu pada gagal ginjal akut dan kronis (Gounden, Bhatt and Jialal, 2020). Kisaran normal ureum dalam darah pada manusia adalah 20 – 40 mg/dl (Effendi & Markum, 2014), sedangkan pada Wistar jantan adalah 4.00 – 9.30 mmol/L dan pada betina adalah 6.80 – 11.30 mmol/L (He *et al.*, 2017).

Adapun kreatinin adalah suatu asam amino endogen dengan berat molekul 113 dalton yang merupakan hasil katabolisme kreatin dan kreatin fosfat dalam otot. Laju produksi kreatinin sesuai dengan jumlah massa otot di tubuh. Kreatinin diproduksi dengan kecepatan konstan oleh tubuh, tidak terikat pada protein dan secara bebas difiltrasi melewati membran glomerulus. Zat ini tidak direabsorpsi di tubulus dan hanya sebagian kecil yang disekresikan lewat tubulus, sehingga digunakan sebagai petanda endogen untuk mengukur laju filtrasi glomerulus. Penggunaan kreatinin untuk mengukur LFG memiliki beberapa keuntungan seperti pemeriksaan yang murah dan mudah didapatkan. (Lydia & Nugroho, 2014). Interval nilai kreatinin dalam darah pada manusia untuk laki-laki adalah 0.72 – 1.18 mg/dl dan untuk wanita adalah 0.55 – 1.02 mg/dl (Ceriotti *et al.*, 2008), sedangkan pada Wistar jantan adalah 31– 48 $\mu\text{mol/L}$ dan pada betina adalah 37 – 53 $\mu\text{mol/L}$ (He *et al.*, 2017). Pada referensi lainnya disebutkan bahwa kisaran normal kreatinin pada tikus wistar jantan (*Rattus norvegicus*) adalah 0,578-1,128 mg/dl (Ratih, Dewi & Normasari, 2016).

2.5 Hubungan Diet Tinggi Protein Rendah Karbohidrat Rendah Lemak (TPRKRL) & Fungsi Ginjal

Asupan protein secara akut meningkatkan aliran plasma ginjal dan laju filtrasi glomerulus (LFG). Peningkatan LFG (hiperfiltrasi glomerulus) memiliki efek jangka panjang yang serius pada kesehatan ginjal. Hiperfiltrasi glomerulus dan hiperperfusi mengakibatkan hipertensi glomerulus yang menyebabkan kerusakan glomerulus dan nefropati kronis yang progresif. Diet tinggi protein di atas kebutuhan nutrisi dapat menyebabkan hiperfiltrasi ginjal, diikuti oleh

peningkatan volume glomerulus dan ginjal, dan cedera ginjal kronis jangka panjang (Marckmann *et al.*, 2015).

Asupan tinggi protein terutama protein hewani juga berkaitan dengan peningkatan asupan garam dan peningkatan kecenderungan untuk urolitiasis yang mana keduanya cenderung meningkatkan kerusakan ginjal (Kamper and Strandgaard, 2017). Diet tinggi protein yang kaya daging dan produk susu cenderung berkaitan dengan asupan natrium makanan yang lebih tinggi. Asupan natrium yang lebih tinggi sangat terkait dengan tekanan darah yang lebih tinggi. Peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik dapat meningkatkan risiko kerusakan ginjal sehingga cenderung menyebabkan PGK (Marckmann *et al.*, 2015).

Katabolisme protein juga menyebabkan peningkatan produksi asam non-metabolik endogen yang diekskresikan oleh ginjal. Degradasi protein menyebabkan pembentukan ureum, dan munculnya asam organik yang dikonversi menjadi CO₂ dan air. Beban asam ini menghasilkan peningkatan tingkat ekskresi kalsium ginjal dan penurunan ekskresi sitrat urin yang mana hal ini dapat mengakibatkan peningkatan risiko kristalisasi garam kalsium dalam urin. Selain itu, pH urin yang rendah yang dihasilkan dari muatan protein hewani berpotensi meningkatkan risiko pembentukan batu asam urat (Marckmann *et al.*, 2015).

Efek buruk diet tinggi protein terhadap ginjal juga didukung oleh sebuah penelitian pada tikus yang menunjukkan hasil perburukan profil ginjal terutama pada penanda urin dan morfologis. Hal ini dapat meningkatkan risiko pengembangan penyakit ginjal dalam waktu yang lama. Pada hasil penelitian ini

disebutkan bahwa sitrat dan pH urin yang secara drastis lebih rendah pada kelompok diet tinggi protein dapat membentuk lingkungan yang mendukung untuk pembentukan batu ginjal pada pasien yang berisiko tinggi, serta meningkatkan berat ginjal yang disertai peningkatan area mesangium ginjal, berkas-berkas dan area glomerulus pada kelompok diet tinggi protein (Aparicio *et al.*, 2013).

Adapun untuk karbohidrat dan lemak, dalam sebuah *case report* dilaporkan bahwa seorang pasien dengan diabetes tipe 2 yang mengubah pola makan dari tinggi karbohidrat rendah lemak menjadi rendah karbohidrat menunjukkan penurunan berat badan yang signifikan, perbaikan kontrol glikemik, serta perbaikan kembali fungsi ginjal yang sudah mengalami penurunan selama 6 tahun. Membaiknya kembali fungsi ginjal pasien ini disebabkan oleh perbaikan kontrol glikemik dan obesitas pasien tersebut. Obesitas adalah faktor risiko gagal ginjal terutama pada pasien dengan diabetes dan hipertensi. Obesitas menjadi faktor risiko gagal ginjal karena jaringan adiposa adalah sumber hormon termasuk angiotensinogen, renin, dan leptin yang dapat mempengaruhi fungsi ginjal dan tekanan darah. Selain itu, sejumlah mediator inflamasi seperti TNF α , IL-6, resistin dan lainnya juga dikeluarkan oleh jaringan lemak yang mana hal ini dapat menyebabkan peradangan kronis, aterosklerosis, dan resistensi insulin (Nielsen *et al.*, 2006).

Hal ini juga didukung oleh studi lainnya yang menyebutkan bahwa hubungan diet rendah karbohidrat dengan fungsi ginjal adalah terkait dengan obesitas. Obesitas berkaitan dengan prevalensi dan peburukan PGK. Oleh karena itu, penurunan berat badan dapat memperbaiki fungsi ginjal (Oyabu *et al.*, 2016).

Hal ini berarti bahwa diet yang dapat membuat seseorang menjadi obesitas seperti diet tinggi karbohidrat dan tinggi lemak berakibat buruk terhadap ginjal sebagaimana dibuktikan oleh sebuah penelitian diet tinggi karbohidrat-tinggi lemak pada tikus yang menunjukkan bahwa diet ini dapat menyebabkan degenerasi pada struktur ginjal seperti kerusakan glomerulus dan tubulus serta fibrosis pada ginjal (S.K. *et al.*, 2011). Juga pada penelitian lainnya ditemukan bahwa diet tinggi lemak menyebabkan obesitas dan dapat menyebabkan kelainan bentuk ginjal sebagai akibat dari perubahan histopatologis seperti dilatasi, kerusakan tubular, peradangan dan pembesaran jaringan ikat ginjal (Salim, Kurnia and Bintarti, 2018).