

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah kelainan pada struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung selama  $\geq 3$  bulan dan memiliki dampak terhadap kesehatan. Kelainan pada struktur ginjal ditandai oleh adanya indikator seperti albuminuria, abnormalitas pada sedimen urin, kelainan yang terdeteksi melalui pencitraan ginjal dan temuan patologis pada biopsi ginjal, sedangkan untuk kelainan fungsi ginjal diukur melalui penurunan laju filtrasi glomerulus estimasi (LFG<sub>e</sub>)  $< 60$  mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>1</sup>

Penyakit ginjal kronik merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas dari penyakit tidak menular. Penyakit ginjal kronik menduduki peringkat ke-10 penyebab kematian di seluruh dunia, dengan estimasi prevalensi di seluruh dunia berkisar antara 10% hingga 16%.<sup>2,3</sup> Saat ini, lebih dari 850 juta orang menderita PGK, sebagian besar di antaranya tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah dengan akses terbatas terhadap sumber daya perawatan kesehatan.<sup>4</sup>

Deteksi dini PGK akan menurunkan morbiditas dan mortalitas, hal ini dikarenakan tatalaksana dapat dimulai lebih awal. Penatalaksanaan yang dilakukan bertujuan untuk memperlambat penurunan fungsi ginjal baik oleh karena penyakit penyebabnya tidak tertangani atau akibat maladaptasi autoregulasi dari nefron sisa yang masih berfungsi. Kondisi ini disebut progresivitas PGK. Progresivitas PGK ini dapat dihambat/diperlambat dengan cara mengontrol etiologi yang mendasari PGK sesuai dengan target dan diet rendah protein sesuai dengan tahapan penurunan fungsi ginjal.<sup>1</sup>

Diet rendah protein telah terbukti memperlambat progresivitas PGK. Dua biomarker utama yang digunakan untuk memantau progresivitas PGK yaitu LFG<sub>e</sub> dan atau ekskresi albumin urin.<sup>1</sup> Diet rendah protein pada pasien didasarkan pada nilai LFG<sub>e</sub>. Pada PGK stadium 3a-5 non-dialisis diet rendah yang direkomendasikan adalah 0,6-0,8 g/kgBB. Hal ini menyebabkan



pasien beresiko untuk mengalami malnutrisi, sehingga diperlukan asupan energi yang adekuat sesuai dengan rekomendasi yaitu 30-35 kkal/kgBB.<sup>5,6</sup>

Pada PGK terjadi perubahan SCFA mikrobiota usus. Pada keadaan normal mikrobiota usus didominasi oleh mikrobiota sakarolitik yang menguntungkan dibanding mikrobiota usus proteolitik yang merugikan. Pada PGK terjadi perubahan, dimana mikrobiota usus proteolitik lebih mendominasi daripada mikrobiota usus sakarolitik. Hubungan PGK dengan perubahan komposisi mikrobiota usus dikenal dengan *gut-kidney axis*.<sup>7</sup> Diet rendah protein merubah komposisi mikrobiota usus kearah komposisi normal. Salah satu marker perubahan kearah komposisi mikrobiota usus yang normal adalah peningkatan *short-chain fatty acid* (SCFA).<sup>8</sup>

*Short-chain fatty acids* memiliki manfaat bagi fungsi ginjal melalui mekanisme anti-inflamasi, anti-fibrosis, perlindungan terhadap stres oksidatif, yang dikaitkan dengan perlambatan progresivitas PGK.<sup>8,9</sup> Selain diet rendah protein, diet tinggi serat juga meningkatkan SCFA melalui modulasi komposisi mikrobiota usus yang meningkatkan dominasi mikrobiota usus sakarolitik dibandingkan mikrobiota usus proteolitik.<sup>10</sup> Oleh karena itu, diet rendah protein yang dikombinasikan dengan diet tinggi serat dapat menjadi pendekatan efektif dalam mendukung kesehatan ginjal.<sup>11</sup>

Beras coklat rendah protein/*Gogyo-genmai* (GG), menjadi perhatian khusus karena selain memiliki kandungan protein yang rendah (kurang dari sepersepuluh beras konvensional), juga memiliki kelebihan di antaranya kandungan energi yang mirip dengan beras konvensional, kandungan kalium yang hampir nol, dan kandungan fosfor yang kurang dari seperempat beras konvensional.<sup>12</sup> Di samping itu, keunggulan penggunaan GG adalah kandungan seratnya yang tinggi dan mengandung *γ-oryzanol* yang bersifat anti oksidan. Hal-hal tersebut diatas dapat memperbaiki *gut-kidney axis*.<sup>11,13</sup>

Studi yang dilakukan Watanabe et al,<sup>13</sup> pada tahun 2022 menunjukkan bahwa penggunaan GG, dapat memberikan beberapa manfaat yaitu meningkatkan



kan mikrobiota usus sakarolitik seperti *Blautia wexlerae* dan *Bacteroides* sekaligus mengurangi mikrobiota usus yang merugikan, serta mengurangi akumulasi toksin uremik. Juga didapatkan penurunan ekskresi protein

urin dan kadar  $\beta$ 2-mikroglobulin urin serta meningkatkan fungsi glomerulus dan tubulus.

Saat ini penelitian tentang GG pada PGK masih bersifat pendahuluan, sehingga diperlukan penelitian-penelitian yang mengkonfirmasi manfaat GG sebagai intervensi diet dalam manajemen PGK.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh GG dalam memperlambat progresivitas PGK?
2. Bagaimana pengaruh GG dalam memperbaiki *gut-kidney axis* pada pasien PGK ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh GG dalam memperlambat progresivitas PGK dan memperbaiki *gut-kidney axis*.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengevaluasi pengaruh GG terhadap perubahan LFGe dan ekskresi albumin urin pada pasien PGK.
- b. Mengevaluasi pengaruh GG dalam memperbaiki metabolit mikrobiota usus dalam hal ini peningkatan SCFA dan komponennya (propionat, asetat, butirrat dan valerat) pada pasien PGK

## 1.4 Manfaat Penelitian

Bila pemberian GG terbukti bisa memperlambat progresivitas PGK dan memperbaiki *gut-kidney axis*, maka beras ini dapat dianjurkan mengganti beras konvensional dalam intervensi diet pasien PGK.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 PENYAKIT GINJAL KRONIK

##### 2.1.1 Epidemiologi Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronik merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas akibat penyakit tidak menular. Penyakit ginjal kronik menduduki peringkat ke-10 penyebab kematian di seluruh dunia, dengan estimasi prevalensi di seluruh dunia berkisar antara 10% hingga 16%.<sup>2,3</sup> Saat ini, lebih dari 850 juta orang menderita penyakit ginjal kronik, sebagian besar di antaranya tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah dengan akses terbatas terhadap sumber daya perawatan kesehatan.<sup>4</sup>

##### 2.1.2 Definisi dan Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronis adalah kelainan pada struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung selama lebih dari 3 bulan dan memiliki dampak terhadap kesehatan. Kelainan pada struktur ginjal ditandai oleh adanya indikator seperti albuminuria, abnormalitas pada sedimen urin, kelainan yang terdeteksi melalui pencitraan ginjal dan temuan patologis pada biopsi ginjal. Sedangkan untuk kelainan fungsi ginjal diukur melalui penurunan laju filtrasi glomerulus estimasi (LFG<sub>e</sub>) <60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>1</sup>

Klasifikasi PGK memberikan panduan untuk tata kelola, termasuk stratifikasi risiko progresivitas dan komplikasi PGK. Berdasarkan hasil LFG<sub>e</sub> maka PGK dapat terbagi menjadi 5 derajat (Tabel 1), sedangkan berdasarkan *urine albumin to creatinin ratio* (uACR) maka PGK dapat terbagi menjadi 3 derajat (Tabel 2).<sup>1</sup>



**Tabel 1** Derajat PGK berdasarkan LFGe <sup>1</sup>

Derajat	Penjelasan	LFGe (ml/mnt/1,73m <sup>2</sup> )
1	Kerusakan ginjal dengan LFGe normal atau meningkat	≥ 90
2	Kerusakan ginjal menurun ringan	60-89
3	Kerusakan ginjal menurun ringan	30-59
4	Kerusakan ginjal menurun ringan	15-29
5	Gagal ginjal terminal	< 15 atau dialysis

**Tabel 2** Derajat PGK berdasarkan ACR <sup>1</sup>

Derajat	Kadar ACR
1	ACR < 30 mg/g
2	ACR 30 – 300 mg/g
3	ACR >300 mg/g

### 2.1.3 Etiologi Penyakit Ginjal Kronik

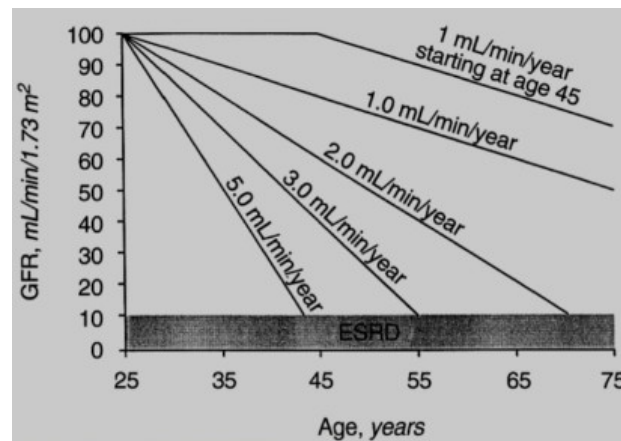
Etiologi PGK adalah diabetes melitus, hipertensi, glomerulonefritis primer, nefritis tubulointersisial kronik, penyakit kista ginjal herediter, glomerulonefritis sekunder atau vaskulitis dan neoplasma. Etiologi PGK pada pasien dewasa yang terbanyak adalah diabetes melitus dan hipertensi. Identifikasi penyebab penyakit ginjal kronik memerlukan data akurat dan lengkap yang didapat dari serangkaian proses sesuai penemuan klinis berupa anamnesis (riwayat pribadi, riwayat penyakit keluarga, penggunaan obat-obatan, penyakit sistemik lain), pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan radiologi.<sup>1</sup>

Terdiagnosis CKD berarti fungsi ginjal seseorang sudah masuk menjadi “*point of no return*,” yang menunjukkan penurunan fungsi ginjal seiring berjalannya waktu tidak dapat dihindari dan seringkali tidak dapat diubah. Namun, polanya mungkin masih berbeda penurunan fungsi ginjal pada pasien CKD. Pola dapat diklasifikasikan secara intuitif menjadi sangat cepat, cepat, sedang, lambat, tergantung pada ambang batas yang diperlukan untuk menentukan laju penurunan fungsi ginjal, menggunakan mL/menit/tahun atau mL/menit/bulan.



Definisi progresivitas dari PGK berdasarkan salah satu dari beberapa keadaan berikut ini<sup>14</sup>:

1. Penurunan kategori LFGe ( $\geq 90$  [G1], 60–89 [G2], 45–59 [G3a], 30–44 [G3b], 15–29 [G4],  $\leq 15$  [G5] ml/mnt/1,73m<sup>2</sup>). Penurunan LFGe tertentu didefinisikan sebagai penurunan kategori LFGe yang disertai dengan penurunan LFGe 25% atau lebih dari baseline.
2. Progresivitas yang cepat didefinisikan sebagai penurunan berkelanjutan dalam LFGe lebih dari 5 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>/tahun
3. Keyakinan dalam menilai perkembangan meningkat seiring dengan peningkatan kadar kreatinin serum dan durasi kontrol



**Gambar 1** Progresivitas PGK <sup>15</sup>

Beberapa penelitian melaporkan bahwa progresivitas PGK bisa tidak terkait oleh aktivitas penyakit yang mendasarinya, namun dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya adalah hipertensi intraglomerular dan hipertrofi glomerulus, yang menyebabkan fibrosis pada glomerulus (glomerulosklerosis).<sup>15</sup>

#### 2.1.4 Tatalaksana Penyakit Ginjal Kronik

Deteksi dini PGK menyebabkan penurunan morbiditas dan mortalitas, hal ini menunjukkan bahwa penanganan tatalaksana dapat dimulai lebih awal. Penatalaksanaan yang bertujuan untuk menghambat progresivitas PGK dengan cara mengontrol faktor-faktor yang mendasari PGK sesuai dengan target dan diet rendah protein sesuai dengan harapan penurunan fungsi ginjal.<sup>1</sup>



### 2.1.4.1 Tatalaksana Nutrisi pada Penyakit Ginjal Kronik

Diet ini diberikan kepada pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal. Terapi diet rendah protein pada pasien PGK dapat menurunkan akumulasi *wasting product* yang tidak dapat diekskresikan oleh ginjal sehingga mampu mengurangi gejala uremia. Disisi lain pembatasan protein yang terlalu ketat akan berdampak pada risiko malnutrisi. Intervensi diet pada PGK meliputi pengaturan asupan protein, energi, fosfat, sodium, potassium, kalsium, pengaturan intake cairan, vitamin dan mineral. Asupan nutrisi tergantung dari stadium PGK dan pada pasien yang menjalani dialisis tergantung dari jenis dialisis yang dijalani (Tabel 3).<sup>5</sup>

**Tabel 3** Asupan Nutrisi Pasien PGK Berdasarkan Derajat <sup>5</sup>

Nutrisi	Stadium 1-4	Hemodialisis	Peritoneal Dialisis
Protein	LFG >30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : ≥0.8 g/kg/hari LFG 15-29 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : 0.6- 0.75 g/kg/hari Sindrom Nefrotik: 0.8-1.0 g/kg/hari	≥1.2 g/kg/hari dengan paling sedikit 50% HBV	≥1.2-1.3 g/kg/hari paling sedikit 50% HBV
Energi (jika pasien <90% atau >115% dari rata-rata BB standar, gunakan aBWef)	35-40 kkal/kg, tergantung status nutrisi dan faktor stres	≥60 tahun: 30-35 kkal/kg <60 tahun : 35 kkal/kg	≥60 tahun : 30-35 kkal/kg termasuk kalori dialisat <60 tahun: 35 kkal/kg termasuk kalori dialisat
Fosfat	10-20 mg/g protein atau 600-800 mg/hari	900 mg/hari atau <17 mg/kg/hari	900 mg/hari atau <17 mg/kg/hari
Sodium	Bervariasi menurut penyebab PGK; biasanya “ <i>no added salt</i> ” (i.e., 2-4 g/hari)	2000-3000 mg/hari (88-130 mmol/hari)	Tergantung pemeriksaan fisik CAPD dan APD, 3000- 4000 mg/hari (130- 175 mmol/hari)



Potassium	Biasanya tidak dilarang sampai LFG <10 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	40 mg/kg atau kira-kira 2000- 3000 mg/hari (50- 80 mmol/hari)	Tidak dilarang pada CAPD and APD: kira-kira 3000- 4000 mg/hari (80-105 mmol/hari) kecuali serum level meningkat atau menurun
Cairan	Berdasarkan status klinis	500-1000 mL/hari ditambah jumlah urin perhari	CAPD dan APD, kira-kira 2000-3000 mL/hari berdasarkan status klinis; tidak dilarang jika BB dan TD terkontrol dan sisa fungsi ginjal 2-3 L/hari
Calcium	800 mg/hari atau bila perlu untuk menjaga target level serum	Sama seperti PGK stadium 1-4	Sama seperti PGK stadium 1-4
Vitamin dan mineral	RDA untuk vitamin B complex dan C; zinc, iron, calcium, and vitamin D	Vitamin C, 60-100 mg; vitamin B6, 5-10 mg; folic acid, 0.8-1 mg; DRI for others; individualize zinc, calcium, iron, and vitamin D	Sama seperti hemodialysis

*aBWef, Adjusted edema-free body weight; APD, automated peritoneal dialysis; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; PGK, penyakit ginjal kronik; DRI, dietary reference intake; LFG : Laju Filtrasi Glomerulus; HBV, high biologic value; NAS, no added salt; RDA, recommended dietary allowance.*



#### 2.1.4.2 Diet Rendah Protein pada Penyakit Ginjal Kronik

Peningkatan asupan protein terbukti mempengaruhi hemodinamik ginjal dan merusak fungsi dan jaringan ginjal. Pola makan rendah protein berperan penting dalam pengobatan PGK. Diet rendah protein sudah dikenal sejak lama. Terapi diet rendah protein dapat membantu mengurangi akumulasi toksin uremik, sehingga mengurangi gejala uremik, proteinuria, dan menunda penggunaan terapi pengganti ginjal. Perubahan pola makan protein penderita PGK dapat dibagi menjadi:

- 1) kandungan protein sangat rendah, kurang dari 0,3 g/kg BB;
- 2) diet rendah protein, 0,6-0,8 g/kg BB dan
- 3) diet protein normal, 1-1,2 g/kg BB

Dalam berbagai penelitian prospektif, diet sangat rendah protein dapat menurunkan perkembangan PGK, namun pasien berisiko lebih tinggi mengalami malnutrisi. Kapan sebaiknya diet rendah protein dimulai pada PGK masih menjadi perdebatan. Ambang batas LFG<sub>e</sub> untuk memulai diet rendah protein belum ditetapkan. Kebanyakan ahli nefrologi merekomendasikan memulai diet rendah protein berdasarkan LFG<sub>e</sub>.<sup>6</sup>

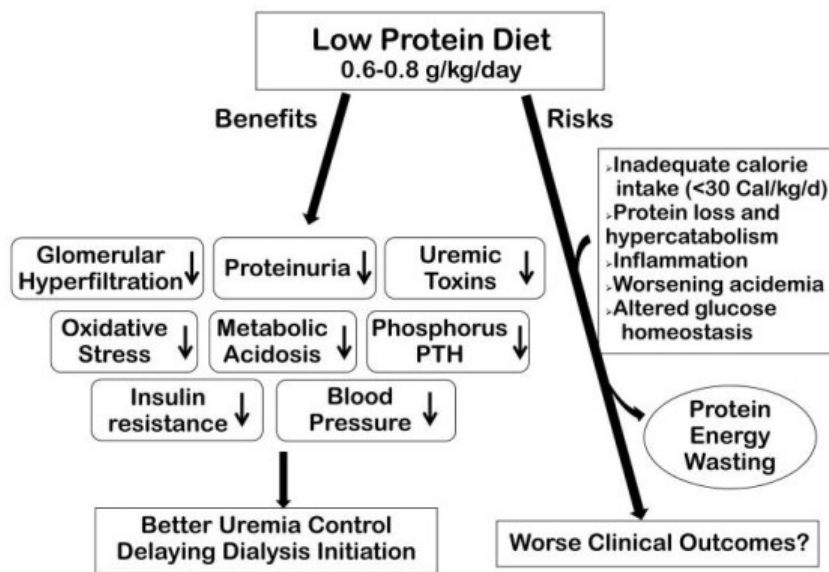
**Tabel 4** Rekomendasi Asupan Protein Berdasarkan Derajat PGK<sup>6</sup>

Stadium PGK	LFG <sub>e</sub>	Asupan Protein g/kgbb/hari	Catatan
1	>90	Normal 1.2-1.0	Garam, Lemak, Energi, Serat
2	89-60	Normal 1.2-1.0	Garam, Lemak, Energi, Serat
3a	59-45	Rendah-normal 0.8	Garam, Lemak, Energi, Serat
3b	44-30	Rendah protein 0.7-0.6	Garam, Lemak, Energi, Serat perhatikan fosfat
4	29-15	Rendah protein 0.7-0.6	Garam, Lemak, Energi, Serat perhatikan fosfat ketoanalogs
5	<15	rendah protein max. 0.6 0.3-0.6	Garam, Lemak, Energi, Serat perhatikan fosfat ketoanalog



### 2.1.4.3 Implikasi Diet Rendah Protein pada Penyakit Ginjal Kronik

Diet rendah protein mengurangi *nitrogen wasting product* dan mengurangi beban kerja ginjal dengan menurunkan tekanan intraglomerular, yang dapat melindungi ginjal terutama pada pasien dengan penurunan jumlah nefron dan fungsi ginjal. Hal ini menyebabkan efek metabolik yang menguntungkan yang dapat mempertahankan fungsi ginjal dan mengontrol gejala uremik seperti yang tercantum pada gambar.<sup>16</sup>



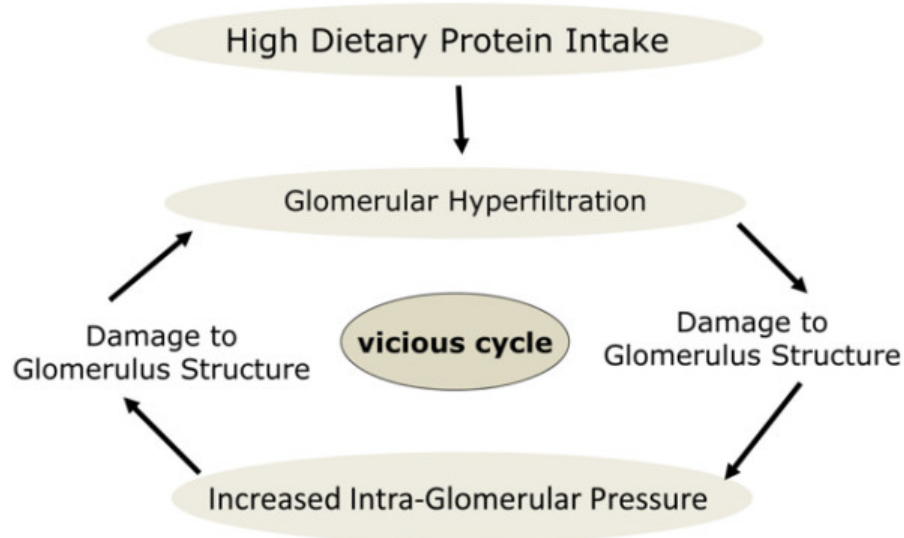
Gambar 2 Implikasi Diet Rendah Protein<sup>16</sup>

#### a. Pengaruh Diet Rendah Protein terhadap kejadian Proteinuria dan Albuminuria pada Penyakit Ginjal Kronik

Peningkatan pada kerusakan podosit dan sel tubulus proksimal akan berimbas pada meningkatnya ekskresi protein atau albumin di urin. Selanjutnya, kondisi proteinuria menginduksi apoptosis tubulus ginjal dan mengganggu proses regenerasi podosit sehingga terjadi atrofi tubulus dan menyebabkan gangguan ginjal yang progresif hingga berujung pada PGK (Gambar 2). Diet rendah protein telah terbukti menurunkan proteinuria sebesar 50% pada pasien dengan PGK. Diet rendah protein dapat memberikan efek konstriksi pada arteriol aferen sementara pengobatan renin angiotensin terone sytem (RAAS) menurunkan resistensi eferen. Diet rendah protein



menunjukkan efek anti-proteinurik aditif selama pengobatan penghambatan RAAS. Dengan demikian, pengobatan gabungan dengan diet rendah protein dan blokade RAAS mungkin diperlukan untuk mencapai tingkat protein urin yang lebih rendah dan untuk lebih mengurangi risiko perkembangan PGK.<sup>17</sup>



**Gambar 3** Efek Diet rendah protein pada Proteinuria dan Albuminuria<sup>16</sup>

**b. Efek Diet Rendah Protein pada Perkembangan Penyakit Ginjal Kronik**

Studi eksperimental pada tahun 1980-an menunjukkan bahwa diet rendah protein yang diberikan pada model hewan PGK menghasilkan preservasi LFGe yang lebih besar. Sejak saat itu, efek renoprotektif diet rendah protein telah didukung oleh beberapa uji klinis. Namun, studi *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), yang sejauh ini merupakan uji coba terkontrol terbesar untuk manajemen protein diet pada PGK, gagal menunjukkan keefektifan yang pasti dari diet rendah protein dalam memperlambat perkembangan PGK.<sup>17</sup> Hal ini memberikan kontribusi dalam membentuk konsepsi bahwa terapi diet memainkan peran marginal dalam manajemen PGK. Namun, analisis sekunder dari studi MDRD menunjukkan bahwa setiap penurunan asupan protein sebesar 0,2 g/kg/hari dikaitkan dengan perbaikan kecil pada penurunan LFGe dari

1 ke waktu, yaitu 1,15 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>/tahun, dan dengan penurunan risiko gagal ginjal atau kematian. Memang, periode yang relatif singkat studi MDRD dan proporsi yang luar biasa besar dari pasien ginjal



polikistik, sehingga perkembangan PGK yang sangat lambat mungkin telah mengurangi kekuatan studi. Sebuah *Randomized Control Trial* (RCT) baru-baru ini menunjukkan bahwa *Very Low Protein Diet* (VLPD, 0,3 g/kg/hari) yang dilengkapi dengan keto-analog, dibandingkan dengan *Low Protein Diet* (LPD) konvensional (0,6 g/kg/d), dapat memperlambat penurunan fungsi ginjal dan mengurangi jumlah pasien yang membutuhkan terapi pengganti ginjal.<sup>19</sup> Sebuah meta-analisis RCT termasuk studi MDRD juga mengkonfirmasi pengurangan risiko pengembangan Penyakit Ginjal Tahap Akhir (PGTA) dengan pembatasan protein di antara pasien non-diabetes dengan PGK.<sup>19</sup>

### c. Pengaruh Diet Rendah Protein terhadap Kontrol Metabolisme

Diet rendah protein bermanfaat untuk memperbaiki asidosis metabolik pada PGK. Asam dihasilkan selama metabolisme protein termasuk asam amino yang mengandung sulfur, dan serum pra-dialisis. Konsentrasi bikarbonat serum lebih rendah pada pasien dengan asupan protein yang lebih tinggi. Ada kecenderungan terhadap retensi asam dengan penurunan fungsi ginjal dan mengakibatkan kronis asidosis metabolik pada PGK mengganggu metabolisme protein, meningkatkan katabolisme otot dan memperburuk penurunan fungsi ginjal dan gejala uremik.<sup>20</sup> Diet rendah protein memperbaiki asidosis metabolik di antara pasien dengan PGK stadium lanjut. Dalam sebuah penelitian tentang VLPD yang dilengkapi, kadar bikarbonat serum rata-rata tetap <19 mmol / L dalam kontrol (LPD) sementara itu meningkat ke tingkat normal pada kelompok VLPD.<sup>18</sup> Menariknya, RCT untuk memperbaiki asidosis metabolik dengan suplementasi natrium bikarbonat di antara pasien dengan PGK stadium 4 menunjukkan bahwa setelah 2 tahun masa studi, peserta dalam mengalami penurunan fungsi ginjal yang lebih lambat, insiden yang jauh lebih rendah dari PGTA, dan peningkatan status gizi meskipun mereka meningkatkan asupan protein makanan. Diet rendah protein juga menjadikan kontrol yang lebih baik terhadap gangguan mineral tulang pada PGK. Kontrol

penting dalam pengelolaan hiperfosfatemia pada PGK, karena protein hewani, terutama protein hewani, adalah sumber utama fosfor.<sup>21</sup> LPD, ma dengan protein nabati, berkhasiat menurunkan fosfor serum, yang



menghasilkan pengurangan kadar serum *Paratiroid Hormone* (PTH) dan *Fibroblast Grow Factor* (FGF)-23.<sup>7</sup> Selain itu, Diet rendah protein dapat mengurangi resistensi insulin dan stres oksidatif, yang umum yang mungkin berperan dalam mempercepat aterosklerosis di antara pasien dengan PGK. Keuntungan metabolik dari LPD pada PGK ini membantu kontrol yang lebih baik dari gejala uremik, penurunan risiko kardiovaskular, dan lebih sedikit obat yang mengarah pada kepatuhan yang lebih baik.

## 2.2. *Gut-Kidney Axis*

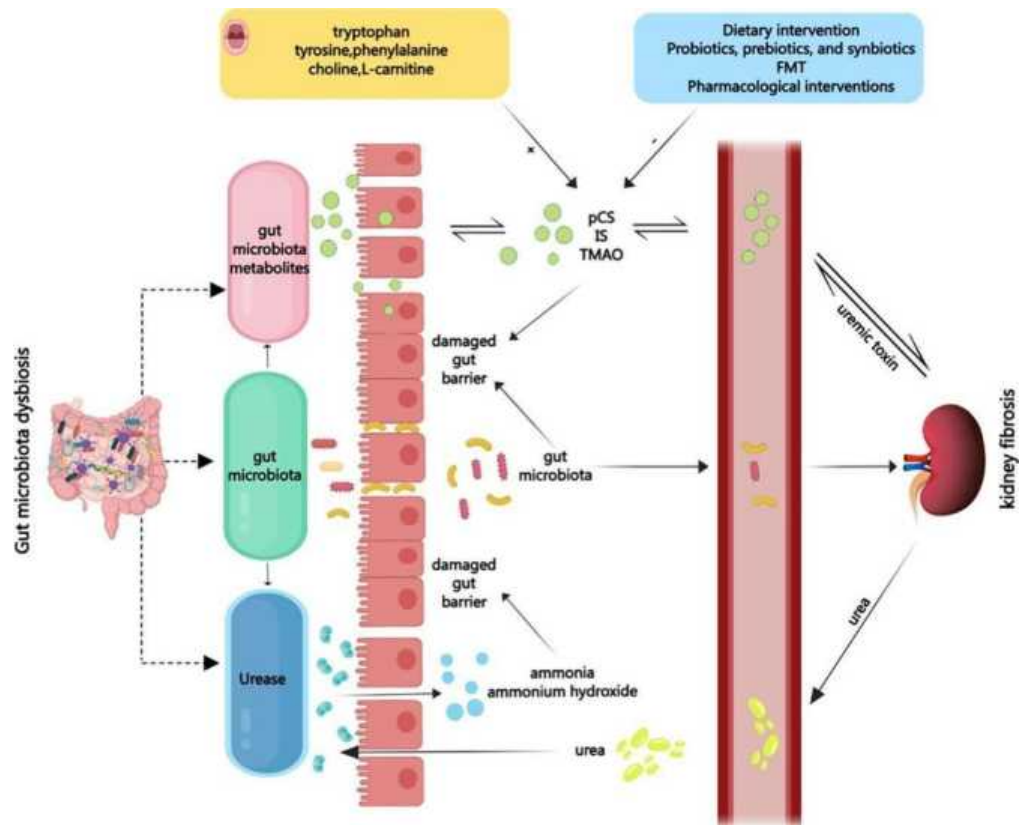
### 2.2.1 Definisi dan Mekanisme *Gut-Kidney Axis*

Konsep *Gut-kidney axis* mengacu pada hubungan dua arah antara mikrobiota usus dan fungsi ginjal. Perubahan pada mikrobiota usus dapat memengaruhi kesehatan ginjal dan sebaliknya. *Gut-kidney axis* ini melibatkan interaksi dari mikrobiota usus, metabolitnya, respons imun, dan jalur pensinyalan yang secara signifikan dapat berdampak pada kesehatan ginjal dan usus.<sup>7</sup>

Penyakit ginjal kronik memperburuk kondisi kerusakan ginjal yang sudah ada melalui aktivasi respon imun, yang mendorong fibrosis ginjal dan akhirnya menyebabkan gagal ginjal. Proses ini mengganggu filtrasi glomerulus maupun ekskresi tubular, yang mengakibatkan akumulasi urea dan toksin uremik dalam tubuh. Akibatnya, kelebihan urea dikeluarkan melalui usus, menyebabkan disbiosis pada mikrobiota usus. Disbiosis ini ditandai dengan penurunan mikrobiota usus penghasil SCFA dan peningkatan mikrobiota usus penghasil toksin uremik, yang semakin memperburuk akumulasi toksin uremik. Toksin uremik yang berlebihan melintasi barier usus-darah untuk masuk ke sistem peredaran darah. Selain itu, keberadaan urea mendorong proliferasi mikrobiota usus penghasil urease, yang mengarah pada produksi amonia dan amonium hidroksida. Metabolit-metabolit ini mengganggu *tight junctions* antara sel-sel epitel usus dan menghambat sintesis SCFA, yang lebih lanjut merusak fungsi barier usus dan menyebabkan peningkatan permeabilitas usus. Rangkaian peristiwa ini memicu respons inflamasi pada sel-sel menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS), dan menginduksi stres yang secara kolektif memperburuk kerusakan ginjal. Deteriorasi yang



terjadi memicu fibrosis ginjal dan akhirnya gagal ginjal, sehingga memperpetuasi siklus merugikan disfungsi ginjal dan disbiosis mikrobiota usus.<sup>22</sup>



**Gambar 4** Interaksi dua arah yang kompleks, menggambarkan siklus yang saling berkelanjutan antara penyakit ginjal dan disbiosis mikrobiota usus<sup>22</sup>

### 2.2.2 Short-Chain Fatty Acids

*Short-chain fatty acids* adalah sejenis senyawa yang diproduksi oleh mikrobiota usus melalui metabolisme serat makanan. *Short-chain fatty acids* dapat memengaruhi perkembangan PGK melalui beberapa mekanisme yaitu mengurangi inflamasi, menekan stres oksidatif dan memodulasi imunitas usus. Dalam mengurangi inflamasi, SCFA, terutama butirat menekan inflamasi dengan menghambat jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B dan mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi. Dalam menekan stres oksidatif, SCFA menunjukkan sifat antioksidan dengan meningkatkan ekspresi enzim antioksidan dan mengurangi produksi ROS. Dalam memodulasi Imunitas Usus, SCFA dapat memodulasi komposisi dan fungsi mikrobiota usus.



sel imun di usus, yang mengarah pada penurunan inflamasi dan peningkatan fungsi barier usus.<sup>7</sup>

Propionat, sebagai salah satu SCFA, berperan dalam modulasi fungsi ginjal melalui *gut-kidney axis* dengan menekan inflamasi dan menurunkan tekanan darah. Propionat menekan ekspresi gen inflamasi pada sel tubulus ginjal, mengurangi fibrosis, serta meningkatkan fungsi imun melalui ekspansi sel T-regulator.<sup>23</sup> Propionat juga berinteraksi dengan G-protein-coupled receptor 43 (GPR43), menghambat stres oksidatif dan sinyal *nuclear factor kappa B* (NF-κB), sehingga mengurangi inflamasi ginjal.<sup>24</sup> Selain itu, propionat mengurangi tekanan darah dengan meningkatkan fungsi endotel dan mengurangi produksi sitokin proinflamasi.<sup>25</sup> Studi lain menunjukkan bahwa suplementasi propionat memperbaiki respons inflamasi dan menekan ekspresi *c reactive protein* (CRP) pada pasien penyakit ginjal tahap akhir.<sup>25</sup>

Butirat, sebagai SCFA, berperan dalam modulasi fungsi ginjal melalui *gut-kidney axis* dengan mengurangi inflamasi dan menurunkan tekanan darah. Butirat melindungi ginjal dari cedera iskemia/reperfusi melalui efek antioksidan dan antiinflamasi.<sup>26</sup> Butirat juga menekan ekspresi gen proinflamasi pada sel epitel tubulus ginjal melalui jalur GPR109A, mengurangi fibrosis dan meningkatkan fungsi imun.<sup>27</sup> Penelitian lain menunjukkan bahwa butirat dapat memperbaiki hipertensi dengan meningkatkan kesehatan endotel dan menurunkan inflamasi sistemik.<sup>28</sup> Selain itu, kadar butirat yang lebih rendah dalam CKD dikaitkan dengan progresi penyakit ginjal, menunjukkan peran butirat dalam perlambatan CKD.<sup>23</sup>

Valerat, sebagai SCFA, berperan dalam modulasi fungsi ginjal melalui *gut-kidney axis* dengan menekan inflamasi dan menurunkan tekanan darah. Valerat menurunkan tekanan darah melalui aktivasi reseptor GPR41/43, yang meningkatkan vasodilatasi arteri.<sup>29</sup> Selain itu, kadar valerat yang lebih rendah dikaitkan dengan gangguan mikrobiota usus dan progresi hipertensi.<sup>30</sup> Valerat juga berperan dalam menghambat inflamasi ginjal melalui regulasi keseimbangan mikrobiota usus dan penekanan respons imun proinflamasi.<sup>31</sup> Penelitian lain

akan bahwa kadar valerat yang lebih rendah dalam preeklampsia dengan peningkatan inflamasi dan hipertensi, mendukung potensinya melindungi ginjal.<sup>32</sup>



### 2.2.3 Mikrobiota Usus pada Penyakit Ginjal Kronik

Saluran pencernaan manusia mempunyai milyaran sel mikroorganisme, utamanya berupa bakteri, juga *archaea*, virus, *phages* dan jamur yang secara kolektif disebut sebagai mikrobiota usus. Mikrobiota usus ini berfungsi untuk mempertahankan hubungan simbiotik dengan *host* yang melibatkan jalur metabolik dari *host*, seperti pemecahan dari *indigestible plant polysaccharide*, sintesis vitamin, biotransformasi dari *conjugated bile acids* dan degradasi dari nutrien oxalat, dan berperan dalam sinyal aksis *immune-inflammatory*, yang secara fisiologis menghubungkan saluran cerna dengan berbagai organ lainnya. Mikrobiota usus juga berkontribusi terhadap metabolisme dengan memproduksi nutrisi seperti SCFA dan energi yang berasal dari diet.<sup>7,33</sup>

Penelitian-penelitian melaporkan bahwa mikrobiota usus juga dapat memproduksi beberapa produk metabolik yang berpotensi membahayakan tubuh. Kondisi uremik menyebabkan perubahan komposisi mikrobiota usus yang disebut sebagai disbiosis uremik (*uremic dysbiosis*). Disbiosis didefinisikan sebagai gangguan keseimbangan antara mikrobiota normal yang tidak berbahaya dengan mikrobiota yang patogenik, dimana terjadi peningkatan jumlah mikrobiota patogenik tersebut dibandingkan dengan mikrobiota normal, yang berkontribusi terhadap pembentukan *uremic retention solute* (URS) pada PGK.<sup>7,33</sup>

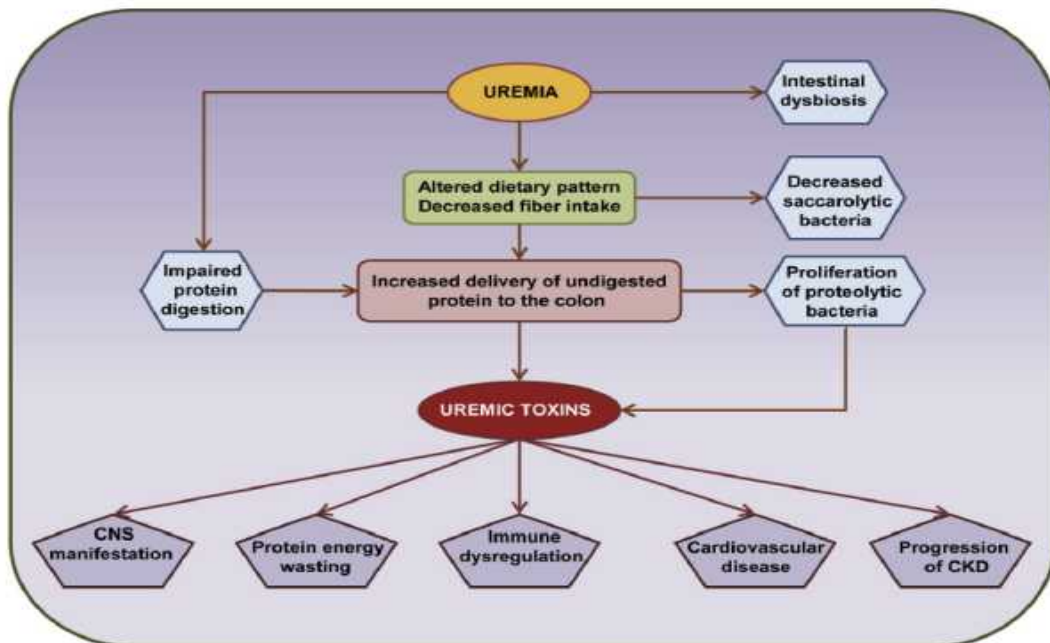
Urea normalnya diekskresikan melalui ginjal, namun karena fungsi ginjal yang menurun, maka terjadi akumulasi urea dalam darah. Kolon akan menggantikan ginjal sebagai tempat ekskresi urea. Perubahan ini akan meningkatkan kolonisasi bakteri yang memproduksi enzim *urease* atau *uricase* yang akan merubah urea sebagai sumber energi. Urease adalah enzim yang mengkatalis hidrolisis urea menjadi amonia dan karbondioksida. Peningkatan pembentukan amonia akan meningkatkan pH usus, merusak *gut epithelial tight junctions* sehingga LPS dari lumen usus masuk ke sirkulasi sistemik menyebabkan inflamasi.<sup>34</sup>



ada PGK terjadi peningkatan mikrobiota usus yang bersifat proteolitik akan fermentasi terhadap protein dan membentuk *gut-derived protein-remic toxin* seperti golongan *Clostridia* (*Clostridium bifermentans*,

*Clostridium sporogenes*, *Clostridium clostridiforme*, *Clostridium leptum*), golongan *Bacteroidetes* (*Bacteroides thetalotaomicron*, *Bacteroides putredinis*) dan golongan lainnya (*Fusobacterium nucleatum*, *Actinomyces israelii*, *Megalosfaera elsdinii*, *Propionibacterium acnes*). Di lain pihak terjadi penurunan mikrobiota usus yang bersifat sakarolitik yang melakukan fermentasi terhadap karbohidrat yang bersifat protektif seperti *Lactobacilli* dan *Bifidobacterium*.<sup>35</sup>

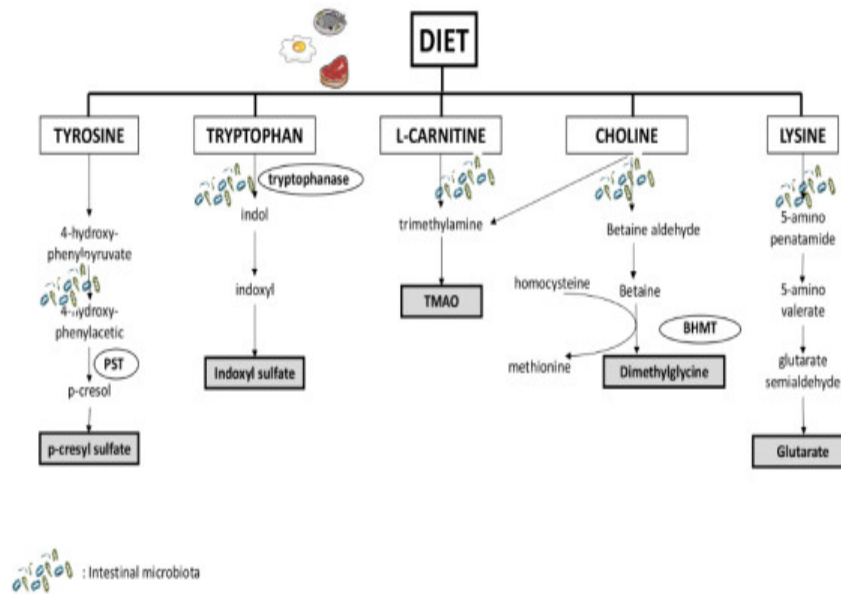
Mikrobiota yang golongan *Clostridia*, *Bacteroidetes* dan golongan lainnya yang bersifat proteolitik akan merubah *tyrosine*, *tryptophan*, *L-carnitine*, *choline* dan *lysine* menjadi toksin uremik.<sup>33</sup>



**Gambar 5** Komponen Toksin uremik yang terbentuk dari nutrisi<sup>33</sup>

Diantara toksin uremik, akumulasi *gut derived uremic toxins*/GDUT (*p-cresyl sulfate*, *indoxyl sulfate*, *trimethylamine N-oxide*/TMAO, *dimethylglycine*, *glutarate*), dibuktikan pada berbagai penelitian paling bersifat toksik terhadap organ tubuh berupa peningkatan kondisi inflamasi, progresi dari PGK, komplikasi kardiovaskuler, gangguan serebral, gangguan hematologi dan gangguan sistem

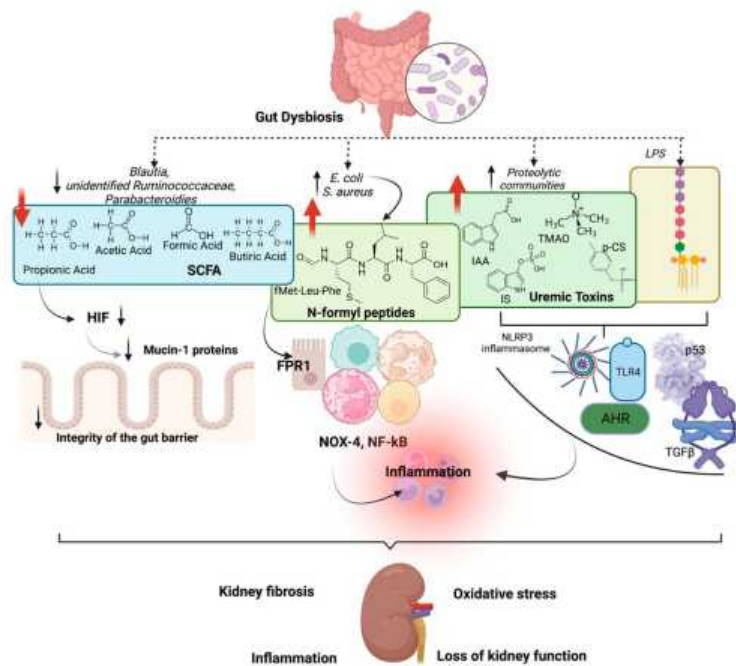




**Gambar 6** Hubungan antara uremik, disbiosis mikrobiota usus, GDUT dan manifestasi klinis toksin uremik <sup>36</sup>

Disbiosis usus berkontribusi pada pengurangan produksi SCFA, yang memicu penurunan aktivasi *hypoxia inducible factors-1* (HIF-1), akibatnya mengurangi *protein mucin-1*, yang mengarah pada kerusakan integritas dari barrier usus. Selain itu, disbiosis menyebabkan pembentukan *peptida N-formil*, seperti *fMet-Leu-Phe* (fMLF), yang mengaktifkan *formil peptida receptor 1* (FPR1) pada neutrofil, eosinofil, monosit, sel mast, dan makrofag serta juga pada sel epitel tubular ginjal, merangsang *NADPH-oksidadase 4* (NOX-4) dan NF-kB, meningkatkan peradangan. Selain itu, racun uremik, seperti *indoxyl sulfate* (IS), *p-cresyl sulfate* (p-CS), *indol acetic acid* (IAA) dan TMAO, bersama dengan *lipopolysaccharides* (LPS) mengaktifkan *Toll-like receptor-4* (TLR-4), NF-kB, NOX-4, *aryl hydrocarbon receptor* (AhR), *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ) dan p53, yang terkait dengan peradangan, stres oksidatif, fibrosis ginjal dan progresi CKD.<sup>39</sup>





**Gambar 7** Efek disbiosis usus terhadap kerusakan ginjal<sup>39</sup>

### 2.3. *Gogyo-genmai*

*Gogyo-genmai* diproduksi dengan berbagai teknologi, mulai dari pemilihan beras mentah, perawatan permukaan dengan uap bertekanan tinggi, penghilangan protein dengan bakteri asam laktat dan larutan enzim, hingga pemasakan dan pengemasan beras yang higienis. *Gogyo-genmai* telah dikembangkan untuk mendukung manajemen PGK. Beras ini mengandung kurang dari 0,2 g protein per 100 g, yang membantu mematuhi pembatasan diet yang diperlukan bagi pasien PGK yang perlu membatasi asupan protein sambil tetap menerima energi yang cukup dari diet mereka.<sup>12</sup>

Jenis beras coklat ini memiliki hampir nol kalium dan tingkat fosfor yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan beras konvensional, sehingga cocok untuk pasien yang harus mengelola mineral ini karena disfungsi ginjal. Beras coklat mempertahankan serat diet dan mengandung senyawa seperti  $\gamma$ -oryzanol, yang memiliki sifat antioksidan. Fitur-fitur ini dapat membantu meningkatkan kesehatan

dan mendukung mikrobiota usus yang bermanfaat dan mengurangi<sup>11,12</sup>

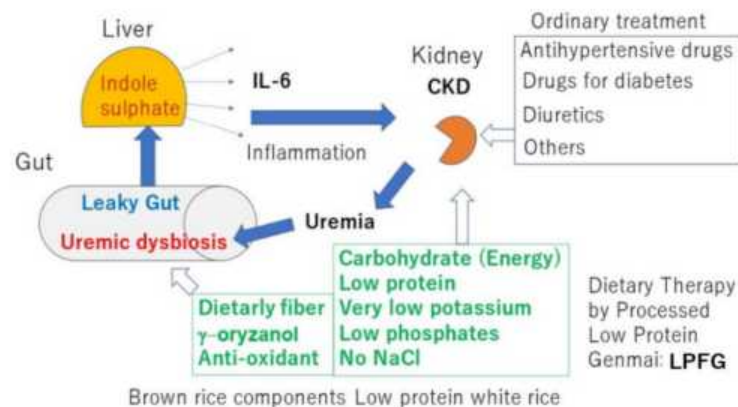


### 2.3.1. Efektivitas GG pada Progresivitas Penyakit Ginjal Kronik

Studi telah menunjukkan bahwa mengintegrasikan GG ke dalam diet pasien PGK dapat menghasilkan peningkatan signifikan dalam penanda fungsi ginjal. Misalnya, ekskresi protein dalam urin menurun, dan kepatuhan terhadap pola makan ini secara keseluruhan meningkatkan fungsi glomerulus dan tubulus.<sup>11,12</sup>

Temuan ini menunjukkan bahwa GG bisa menjadi komponen diet yang berharga bagi pasien PGK, mempromosikan kesehatan usus dan fungsi ginjal. Pendekatan ini menangani tantangan ganda dalam menyediakan asupan kalori yang cukup sambil membatasi protein, kalium, dan fosfor.<sup>11,40</sup>

Pasien PGK sering mengalami disbiosis uremik dan perubahan mikrobiota usus. Toksin uremik dianggap menyebabkan inflamasi mikro, dengan efek buruk yang luas pada fungsi organ. Pada PGK, proporsi *Bacteroides* sp. meningkat, dan *Lactobacillus* sp. berkurang. Indole, contoh khas toksin uremik, dihasilkan di usus. Penurunan *Lactobacillus* mengurangi ekspresi TLR2 pada permukaan sel enteral, sehingga melonggarkan dan mengurangi *tight junction*, meningkatkan permeabilitas usus. Situasi *leaky gut* ini meningkatkan penyerapan indole secara sistemik, yang diubah menjadi *indoxyl sulfate* di hati dan memperburuk inflamasi sistemik. Peningkatan indoksil sulfat menyebabkan peningkatan sitokin seperti IL-6, dengan komplikasi kardiovaskular. Jadi, pada PGK, disbiosis uremik dan *leaky gut*, mempercepat perkembangan PGK dan meningkatkan risiko kardiovaskular.<sup>12</sup>



Gambar 8 Gut-Kidney Axis dan Peran GG pada Penyakit Ginjal Kronik<sup>13</sup>



### 2.3.2. Efektivitas GG pada Gut-Kidney Axis

Konsep *Gut-Kidney Axis* mengacu pada hubungan dua arah antara mikrobiota usus dan fungsi ginjal. Perubahan pada mikrobiota usus dapat memengaruhi kesehatan ginjal dan sebaliknya. Pasien dengan PGK sering menunjukkan perubahan dalam mikrobiota usus mereka, yang dikenal sebagai disbiosis. Kondisi ini ditandai oleh berkurangnya keragaman mikrobiota dan ketidakseimbangan dalam komposisi bakteri usus, yang dapat menyebabkan produksi metabolit berbahaya. Misalnya, fermentasi protein oleh mikrobiota usus dapat menghasilkan toksin uremik seperti p-cresol dan indoxyl sulfate, yang berkontribusi pada inflamasi dan perkembangan PGK.<sup>7</sup>

Konsumsi GG telah dikaitkan dengan perubahan yang menguntungkan pada mikrobiota usus. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa terapi diet dengan beras ini menyebabkan peningkatan bakteri yang menguntungkan seperti *Blautia wexlerae* dan *Bifidobacteria*, sambil mengurangi bakteri yang berpotensi berbahaya. Perubahan ini dapat berkontribusi pada peningkatan kesehatan usus dan pengurangan sembelit, yang umum terjadi pada pasien PGK.<sup>12</sup>

Mikrobiota usus memainkan peran penting dalam *gut-kidney axis*, di mana disbiosis (ketidakseimbangan mikrobiota usus) dapat memperburuk masalah ginjal. Dengan memperbaiki komposisi mikrobiota usus, GG dapat membantu mengurangi beberapa efek negatif yang terkait dengan PGK, seperti disbiosis uremik dan *leaky gut syndrome*.<sup>12,41</sup>

