

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) adalah kelainan ginjal yang menetap lebih dari sama dengan tiga bulan ditandai dengan adanya abnormalitas struktur atau fungsi ginjal dengan atau tanpa penurunan fungsi laju filtrasi glomerulus (eLFG)  $<60\text{mL}/\text{menit}/1,73\text{m}^2$  berdasarkan adanya kelainan patologik atau pertanda kerusakan ginjal, termasuk kelainan pada komposisi darah atau urin, atau kelainan pada pemeriksaan laboratorium.<sup>1</sup>

PGK merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas akibat penyakit tidak menular. PGK 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, 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 menyebabkan penurunan morbiditas dan mortalitas, hal ini dikarenakan tatalaksana dapat dimulai lebih awal. Penatalaksanaan yang dilakukan bertujuan untuk menghambat progresivitas PGK 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 menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam mengurangi progresivitas PGK. Diet rendah protein didasarkan nilai laju filtrasi glomerulus. Pada PGK stadium 3a-5 nondialisis diet rendah protein yang direkomendasikan 0,6-0,8 g/kgBB. ini menyebabkan pasien beresiko lebih tinggi untuk mengalami malnutrisi. Sehingga diperlukan energi yang adekuat sesuai rekomendasi yaitu 30-35 kkal/kgBB.<sup>5</sup>

Seiring dengan terjadinya penurunan fungsi ginjal beberapa penelitian telah menunjukkan penurunan yang signifikan pada populasi bakteri penghasil *Short Chain Fatty* acid pada individu dengan PGK. Penurunan dari flora usus ini semakin diperberat dengan terjadinya penurunan fungsi ginjal, dan tingkat penurunan flora usus menunjukkan korelasi dengan perkembangan penyakit.<sup>6</sup>



Peran fisiologis mikrobiota usus dalam memperlambat perkembangan penyakit ginjal kronik secara progresif dijelaskan, termasuk penghambatan respons inflamasi, penekanan stres oksidatif, modulasi autophagy, dan peningkatan metabolisme energi, serta jalur imun.<sup>6</sup>

*Gut-Kidney Axis* mengacu pada hubungan dua arah antara mikrobiota usus dan fungsi ginjal. Pada pasien penyakit ginjal kronik sering menunjukkan perubahan dalam mikrobiota usus mereka, yang dikenal sebagai disbiosis. Kondisi ini ditandai oleh berkurangnya keragaman mikroba dan ketidakseimbangan dalam komposisi bakteri usus, yang dapat menyebabkan produksi metabolit berbahaya. Sehingga diperlukan memperbaiki komposisi mikrobiota usus pada pasien PGK<sup>7,8</sup>

*Brown Rice Gogyo Genmai (BRGG)*, menjadi perhatian khusus karena kandungan proteinnya yang rendah. Beras ini memiliki kelebihan di antaranya kandungan energi yang mirip dengan nasi putih, kandungan protein yang kurang dari sepersepuluh, kandungan kalium yang hampir nol, kandungan fosfor yang kurang dari seperempat kandungan beras.<sup>9</sup> Di samping itu, keunggulan penggunaan beras cokelat adalah serat pangan,  $\gamma$ -oryzanol, dan kapasitas antioksidan, dimana semuanya dapat membantu meningkatkan kesehatan usus dengan mendukung mikrobiota usus yang bermanfaat dan mengurangi peradangan.<sup>9,10,11</sup>

## 1.2. Rumusan Masalah

- Apakah *BRGG* dapat menjaga dan memperbaiki keseimbangan *gut microbiota* dalam hal ini *Gut Kidney Axis* ?

## 1.3. Tujuan Penelitian

- Untuk mengetahui efikasi *BRGG* untuk memperbaiki *Gut Kidney Axis*.

## 1.4. Manfaat Penelitian

### 1.4.1. Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan informasi ilmiah mengenai efikasi *BRGG* untuk memperbaiki *gut kidney axis*.

### 1.4.2. Manfaat Klinis

Menjadi landasan teori untuk penelitian selanjutnya sebagai bentuk upaya transfer ilmu pengetahuan khususnya pada bidang ilmu penyakit dalam.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Penyakit Ginjal Kronik

##### 2.1.1. Definisi

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 (LFGe)  $<60 \text{ mL/menit/1,73 m}^2$ .<sup>1</sup>

##### 2.1.2. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit Ginjal Kronik dikategorikan ke dalam lima tahap berdasarkan nilai LFG, yang mengukur fungsi ginjal. Klasifikasi penyakit ginjal kronik memberikan panduan untuk tata kelola, termasuk stratifikasi risiko progresivitas dan komplikasi PGK. Berdasarkan hasil LFG maka PGK dapat terbagi menjadi 5 derajat (Tabel 1),<sup>1</sup> sedangkan berdasarkan *urine albumin to creatinin ratio* (ACR) maka PGK dapat terbagi menjadi 3 derajat (Tabel 2).<sup>1</sup>

**Tabel 1.** Derajat PGK berdasarkan LFG

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



**Tabel 2.** Derajat PGK berdasarkan ACR

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. Berdasarkan data dari Indonesia Renal Registry (IRR) 2020, penyebab PGK paling banyak adalah penyakit ginjal hipertensi (35%) yang diikuti oleh nefropati diabetika (29%) dan glomerulopati primer (8%), dan masih ada penyebab yang tidak diketahui sebanyak 16%.<sup>2</sup>

### 2.1.4. Tatalaksana Penyakit Ginjal Kronik

Penatalaksanaan yang dilakukan bertujuan untuk menghambat progresivitas PGK dengan cara mengontrol etiologi yang mendasari PGK sesuai dengan target dan diet rendah protein sesuai dengan tahapan penurunan fungsi ginjal.<sup>1</sup>

### 2.1.5 Intervensi Diet pada Penyakit Ginjal Kronik

PGK memerlukan manajemen diet yang cermat untuk memperlambat perkembangan dan mengurangi komplikasi. Intervensi diet berfokus pada pengendalian asupan protein, pemberian kalori yang cukup, kontrol elektrolit, dan mengatasi ketidakseimbangan metabolisme. Berikut ini adalah ikhtisar komprehensif mengenai strategi diet utama bagi pasien PGK.<sup>3,4</sup>

#### 2.1.5.1 Diit Rendah Protein / *Low Protein Diet (LPD)* pada PGK

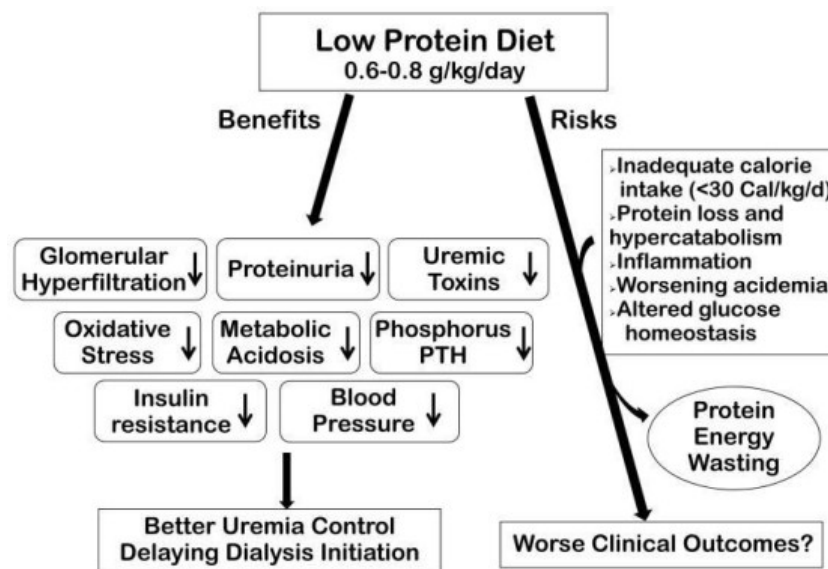
Pola makan rendah protein berperan penting dalam pengobatan penyakit ginjal kronis, terutama penyakit ginjal kronis. Pengobatan LPD sudah dikenal sejak lama. Rekomendasi dari KDOQI 2020 terkait asupan protein pada PGK stadium 3-5, tanpa diabetes adalah 0,55 hingga 0,6 g/kg per hari. Bagi pasien diabetes, asupan protein per hari direkomendasikan. Asupan protein 0,55-0,6 g/kg per hari hanya dapat diberikan dalam kondisi metabolisme yang stabil dan netral dan hanya boleh diberikan di bawah pengawasan klinis yang ketat dengan tujuan untuk mengurangi gejala



klinis dan menunda inisiasi dialisis. Dalam berbagai penelitian prospektif, diet rendah protein dapat menurunkan perkembangan PGK, namun pasien berisiko lebih tinggi mengalami malnutrisi.<sup>1,5</sup>

### 2.1.5.2 Implikasi Klinis Diet Rendah Protein

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>6</sup>



Gambar 1 Implikasi Diet Rendah Protein<sup>6</sup>

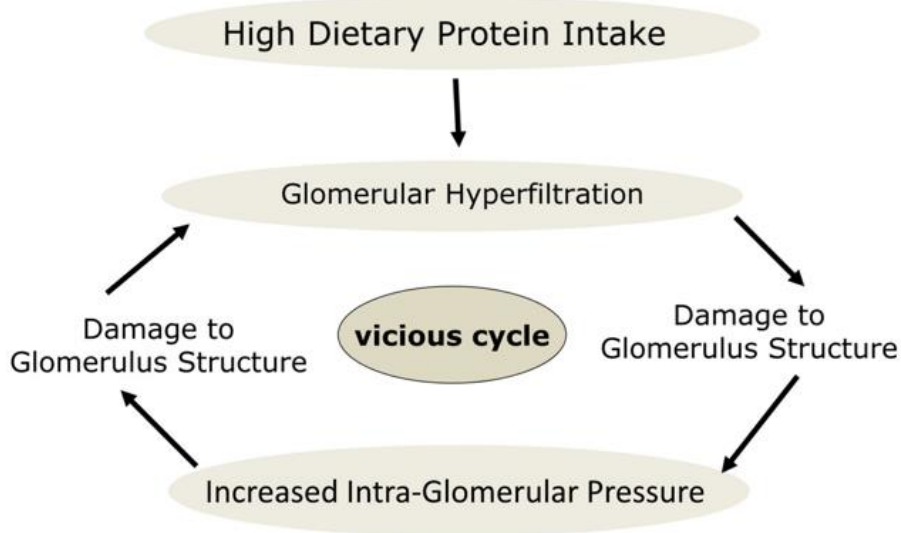
#### a. Pengaruh Diet Rendah Protein terhadap kejadian Proteinuria dan Albuminuria pada Penyakit Ginjal Kronik

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



tingga berujung pada PGK. Diet rendah protein telah terbukti menurunkan ekskresi sebesar 20-50% pada pasien dengan PGK. Diet rendah protein dapat menimbulkan efek vasokonstriksi pada arteriol aferen sementara pengobatan renin-angiotensin aldosterone system (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>7</sup>



**Gambar 2** Efek Diet rendah protein pada Proteinuria dan Albuminuria<sup>6</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.

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

likaikkan dengan perbaikan kecil pada penurunan LFGe dari waktu ke waktu, ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>/tahun, dan dengan penurunan separuh risiko gagal ginjal tian. Memang, periode yang relatif singkat dari studi MDRD dan proporsi 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>8</sup>

## 2.2 Disbiosis Mikrobiota Usus

Usus manusia berfungsi sebagai bioreaktor anaerobik, yang menjadi tempat untuk berbagai macam mikroorganisme, termasuk bakteri, jamur, archaea, protozoa, dan virus dan lainnya, yang secara kolektif disebut mikrobiota. Mikroorganisme dalam usus membentuk sebagian besar mikrobiota, termasuk setidaknya 1000 spesies bakteri yang berbeda dan sekitar 150 kali jumlah gen dalam genom manusia. Koevolusi antara inang manusia dan mikroorganisme telah membentuk hubungan simbiosis yang saling menguntungkan. Potensi genetik dan metabolik mikrobiota usus yang sangat besar membuatnya hampir ada di mana-mana. Inang menyediakan lingkungan dan nutrisi yang cocok untuk mikrobiota, sementara mikrobiota memainkan peran penting dalam homeostasis dan penyakit inang.<sup>9</sup>

Mikrobiota usus manusia bervariasi antar individu dan terus-menerus dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan inang, yang memengaruhi komposisi dan profil fungsionalnya. Keragaman, fleksibilitas metabolik, koordinasi fungsional, dan interaksi antara mikroba-mikroba dan mikroba-inang dalam mikrobiota usus sangat penting untuk menjaga homeostasis yang sehat. Kombinasi variasi alami dan faktor stres dapat menyebabkan serangkaian perubahan yang tidak stabil, sehingga mekanisme potensial disbiosis mikrobiota usus masih belum jelas.<sup>9</sup>

### 2.2.1. Faktor Yang Menyebabkan Disbiosis

#### 2.2.1.1. Pola Makan dan Gaya Hidup



Optimized using  
trial version  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

Diet dan gaya hidup diakui sebagai penentu penting komposisi mikrobiota usus. Diet tinggi lemak dan rendah serat menyebabkan pergeseran sementara dalam komposisi mikroba, tetapi seperti daging, ikan, dan serat dapat memiliki efek yang bertahan lama, la bakteri spesifik yang khas. Misalnya, diet tinggi kalori, tinggi lemak, meningkatkan jumlah mikrobiota *spesies Proteus*. Asupan aditif makanan yang

berlebihan juga dapat mengganggu kontrol glukosa darah dan menyebabkan proliferasi *Proteus*.<sup>9</sup>

### 2.2.1.2. Infeksi dan Peradangan

Peradangan adalah respons pertahanan protektif normal tubuh terhadap infeksi atau cedera. Infeksi patogen, seperti virus dan bakteri, dapat menyebabkan peradangan usus yang menyebabkan disbiosis. Selama homeostasis tubuh, mikrobiota usus mempertahankan populasi mikroorganisme yang bermanfaat (symbion) yang beragam untuk menghasilkan respons imun yang seimbang. Namun, mikrobiota proinflamasi (bakteri patogen) dapat menurun atau meningkat selama disbiosis. Perubahan ini menggeser keseimbangan antara respons proinflamasi dan antiinflamasi menuju fenotipe inflamasi yang terkait dengan berbagai penyakit, seperti multiple sclerosis (MS) dan penyakit radang usus (IBD).<sup>9</sup>

### 2.2.2. Mekanisme Penyakit yang Disebabkan oleh Disbiosis

Keseimbangan mikrobiota usus memiliki peran penting dalam menjaga kesehatan tubuh normal dan memiliki berbagai dampak. Ketika tubuh mengalami dysbiosis mikrobiota usus, hal ini dapat meningkatkan risiko berbagai penyakit seperti gangguan gastrointestinal, penyakit neurologis, dan kondisi metabolik. Dysbiosis mikrobiota usus dapat meningkatkan risiko perkembangan penyakit melalui mekanisme seperti ketidakseimbangan metabolik mikrobiota, gangguan fungsi penghalang usus, dan disregulasi imun.<sup>9</sup>

Dysbiosis mikrobiota usus tidak hanya menyebabkan perubahan komposisi komunitas mikroba, tetapi juga mengakibatkan perubahan metabolit. Dalam sebuah studi dijelaskan bahwa lingkungan yang lembap dan panas memicu terjadinya dysbiosis mikrobiota usus, seperti penurunan jumlah *Lactobacillus murinus*, yang menyebabkan peningkatan kadar asam empedu sekunder. Hal ini pada akhirnya akan memicu peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi dan neuroinflamasi yang meningkat. Genus *Akkermansia* merupakan faktor kunci dalam produksi asam lemak rantai pendek (SCFA). Dysbiosis mikrobiota usus yang menyebabkan penurunan *Akkermansia* mengakibatkan berkurangnya sintesis SCFA. Penurunan butirir di antara SCFA meningkatkan peradangan di otak dan menghambat maturasi mikroglia. Hal ini memandu oligomerisasi amyloid-beta ( $A\beta$ ) yang berkontribusi pada penyakit Alzheimer. Kekurangan propionat menghambat kelangsungan hidup dan pertumbuhan neurit. Selain itu, peningkatan neuroinflamasi mendorong perkembangan penyakit Parkinson. Tryptophan adalah metabolit penting yang mikrobiota usus, yang secara abnormal mengaktifkan jalur sinyal AHR sebagai



ligan dan akan mempengaruhi perkembangan penyakit kardiovaskular dan penyakit ginjal kronis.<sup>9,10</sup>

### 2.3. *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 mikrobioma usus mereka, yang dikenal sebagai disbiosis. Kondisi ini ditandai oleh berkurangnya keragaman mikroba dan ketidakseimbangan dalam komposisi bakteri usus, yang dapat menyebabkan produksi metabolit berbahaya. Misalnya, fermentasi protein oleh bakteri usus dapat menghasilkan toksin uremik seperti p-cresol dan indoxyl sulfate, yang berkontribusi pada peradangan dan perkembangan PGK<sup>11,12</sup>

Penelitian telah menunjukkan bahwa tingkat filtrasi glomerulus yang diperkirakan lebih tinggi (LFG) terkait dengan mikrobiota usus yang lebih beragam dan sehat. Genus bakteri tertentu, seperti *Prevotella*, *Faecalibacterium*, dan *Roseburia*, terkait dengan kesehatan ginjal yang lebih baik, sementara keragaman mikrobioma usus yang lebih rendah berkorelasi dengan rasio albumin-kreatinin urin yang lebih tinggi dan PGK.<sup>13</sup>

#### 2.3.1. Mekanisme Interaksi

Bakteri usus menghasilkan berbagai metabolit yang dapat memiliki efek sistemik. Misalnya, metabolit yang bermanfaat seperti asam lemak rantai pendek dapat meningkatkan fungsi ginjal, sementara zat berbahaya dapat memperburuk kerusakan ginjal. Disbiosis dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas usus, memungkinkan endotoksin dan produk bakteri masuk ke dalam aliran darah. Translokasi ini dapat memicu peradangan sistemik, yang selanjutnya merusak jaringan ginjal dan memperburuk PGK. Disbiosis berkontribusi pada akumulasi toksin uremik yang berbahaya, sementara intervensi diet dan penggunaan sinbiotik serta prebiotik menawarkan strategi yang menjanjikan untuk mengurangi efek ini. Penelitian yang berkelanjutan sangat penting untuk mengembangkan terapi efektif yang memanfaatkan kesehatan usus untuk meningkatkan hasil bagi pasien dengan penyakit ginjal.<sup>14,15,16</sup>

#### 2.3.2. Intervensi Terapeutik



lan probiotik telah menunjukkan potensi dalam memulihkan keseimbangan dan berpotensi memperbaiki fungsi ginjal. Misalnya, studi menunjukkan

bahwa prebiotik seperti  $\beta$ -glucan dapat mengurangi kadar toksin uremik dan memperbaiki komposisi mikrobiota usus pada pasien PGK.<sup>17</sup>

Modifikasi diet dengan menyesuaikan pola makan untuk mendukung mikrobiota usus yang lebih sehat juga dapat bermanfaat bagi kesehatan ginjal. Diet tinggi serat dan rendah protein dapat membantu mengurangi produksi metabolit berbahaya.<sup>18</sup>

#### 2.4. *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 butirir 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 sel imun di usus, yang mengarah pada penurunan inflamasi dan peningkatan fungsi barier usus.<sup>19</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>20</sup> Propionat juga berinteraksi dengan G-protein-coupled receptor 43 (GPR43), menghambat stres oksidatif dan sinyal *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B), sehingga mengurangi inflamasi ginjal. Selain itu, propionat mengurangi tekanan darah dengan meningkatkan fungsi endotel dan mengurangi produksi sitokin proinflamasi. Studi lain menunjukkan bahwa suplementasi propionat memperbaiki respons inflamasi dan menekan ekspresi *c reactive protein* (CRP) pada pasien penyakit ginjal tahap akhir.<sup>21,22</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. Butirat juga menekan inflamasi pada sel epitel tubulus ginjal melalui jalur GPR109A, mengurangi inflamasi dan meningkatkan fungsi imun. Penelitian lain menunjukkan bahwa butirir dapat berinteraksi dengan meningkatkan kesehatan endotel dan menurunkan inflamasi



sistemik. Selain itu, kadar butirat yang lebih rendah dalam CKD dikaitkan dengan progresi penyakit ginjal, menunjukkan peran butirat dalam perlambatan CKD.<sup>23,24</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. Selain itu, kadar valerat yang lebih rendah dikaitkan dengan gangguan mikrobiota usus dan progresi hipertensi. Valerat juga berperan dalam menghambat inflamasi ginjal melalui regulasi keseimbangan mikrobiota usus dan penekanan respons imun proinflamasi. Penelitian lain menunjukkan bahwa kadar valerat yang lebih rendah dalam preeklampsia berhubungan dengan peningkatan inflamasi dan hipertensi, mendukung potensinya dalam perlindungan ginjal.<sup>25,26</sup>

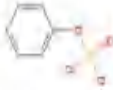
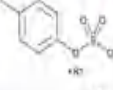
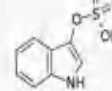
## 2.5. *Brown Rice Gogyo-Genmai*

*Low Protein Brown Rice* yang difermentasi (*Gogyo-genmai*) atau *low protein fermented genmai* (LPFG) 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. Beras ini memiliki kelebihan seperti beras putih rendah protein di antaranya kandungan energi yang mirip dengan nasi putih, kandungan protein yang kurang dari sepersepuluh, kandungan kalium yang hampir nol, kandungan fosfor yang kurang dari seperempat kandungan beras. Di samping itu, keunggulan penggunaan beras cokelat adalah serat pangan,  $\gamma$ -oryzanol, dan kapasitas antioksidan. Penggunaan *gogyo genmai* sebagai makanan pokok dapat mengurangi asupan protein hingga 10 gram sehingga pasien masih dapat mengonsumsi protein dari sumber lauk pakuinya. Hal ini dapat membantu membantu kepatuhan pasien terhadap diet rendah protein karena pasien tetap dapat memakan lauk yang sama dengan keluarganya.<sup>27</sup>

*Brown Rice Gogyo-Genmai* yang difermentasi dapat mengubah mikrobiota usus sehingga mempengaruhi asam lemak rantai pendek. Terdapat konsep *kidney-gut axis* yang diduga berkaitan dengan permasalahan penyakit ginjal akut. Beras cokelat yang memiliki kandungan protein rendah, tetapi dengan kandungan serat pangan dan kandungan fungsional lain yang tetap tinggi dapat memperbaiki kondisi disbiosis dan *leaky gut* atau usus bocor (kondisi ketika ; menjadi longgar). Dengan mengoreksi disbiosis usus, metabolisme triptofan : arah yang menguntungkan, dan disbiosis ginjal akan membaik. Pada suatu pok dengan pengurangan asupan protein, menunjukkan keluhan sembelit . *coli* dan *Akkermancia* yang menurun karena peningkatan asam asetat dan



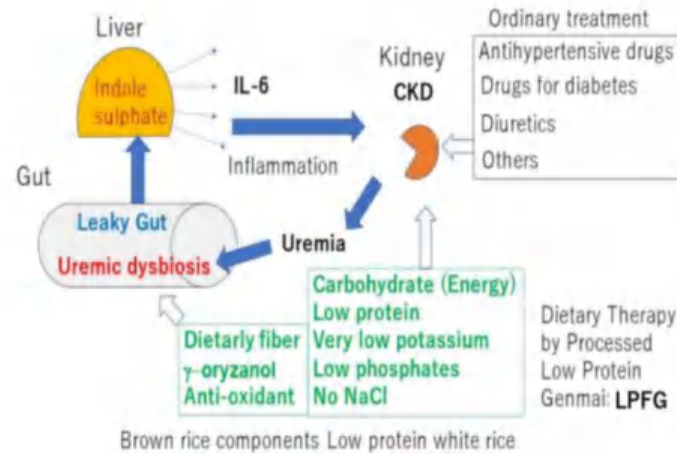
asam propionat, dan *Blautia wexlerae*, *Blautia luti*, sert *Bifidobacteria* yang meningkat. Asam asetat dan butirat dalam feses pun meningkat. Disbiosis dan usus bocor meningkatkan jalur metabolisme triptofan, secara signifikan mengurangi racun uremik, dan menurunkan penanda gangguan tubulus.<sup>27</sup>

	unit	Pro	Post	Paired t	
protein intake	g/day	70.1	53.6	↓ 0.001	
Urinary protein	g/day	1.34	0.58	↓ 0.046	
Urinary nitrogen	mg/day	8.8	6.3	↓ 0.001	
Phenyl sulfate	ng/ml	3.9	3.4	↓ 0.023	
Paracresyl sulfate	ng/ml	6.3	3.2	↓ 0.008	
Indoxyl sulfate	ng/ml	3.2	2.7	↓ 0.000	
β 2-microglobulin	ug/L	3162	2976	↓ 0.117	
LFABP	ug/CR	42.7	11.4	↓ 0.005	
NGAL	ug/CR	55.5	29.0	↓ 0.001	

**Gambar 3.** Hubungan penurunan asupan protein pada LPFG dengan protein urin dan toksin uremic.<sup>27</sup>

Pasien dengan PGK sering mengalami disbiosis uremik dan perubahan flora usus. Racun uremik dianggap menyebabkan peradangan 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, kondisi ini meningkatkan penyerapan indole secara sistemik, yang diubah menjadi *indoxyl sulfate* di hati dan memperburuk peradangan sistemik. Peningkatan indoksil sulfat menyebabkan peningkatan sitokin seperti IL-6, dengan komplikasi kardiovaskular. Jadi, pada PGK disbiosis uremik dan usus bocor, mempercepat perkembangan PGK dan meningkatkan risiko kardiovaskular.<sup>27</sup>





**Gambar 4.** Peran LPFG pada PGK.<sup>27</sup>

Konsumsi beras coklat rendah protein 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*, dan juga mengurangi bakteri yang berpotensi berbahaya. Perubahan ini dapat berkontribusi pada peningkatan kesehatan usus dan pengurangan sembelit, yang umum terjadi pada pasien PGK<sup>27</sup>

Studi telah menunjukkan bahwa mengintegrasikan beras coklat rendah protein 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>27</sup>

Temuan ini menunjukkan bahwa beras coklat rendah protein 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>27</sup>

## 2.6. Efektivitas BRGG 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 dengan PGK sering menunjukkan perubahan dalam mikrobiota usus. Kondisi ini ditandai oleh berkurangnya keragaman dan ketidakseimbangan dalam komposisi bakteri usus, yang dapat menyebabkan



lit berbahaya. Misalnya, fermentasi protein oleh bakteri usus dapat

menghasilkan toksin uremik seperti *p-cresol* dan *indoxyl sulfate*, yang berkontribusi pada peradangan dan perkembangan PGK.<sup>12</sup>

Konsumsi *BRGG* 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. Mikrobiota usus memainkan peran penting dalam *gut-kidney axis*, di mana disbiosis (ketidakseimbangan bakteri usus) dapat memperburuk masalah ginjal. Dengan memperbaiki komposisi mikrobiota usus, *BRGG* dapat membantu mengurangi beberapa efek negatif yang terkait dengan PGK, seperti disbiosis uremik dan *leaky gut syndrome*.<sup>27,28</sup>

