

SHOULD WE STILL PRESCRIBE A REDUCTION IN PROTEIN INTAKE FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD) PATIENTS

Ria Bandiara

Div of Hypertension & Nephrology Internal Medicine Department
School of Medicine Universitas Padjadjaran/Hasan Sadikin Hospital Bandung

*Disampaikan pada Annual Meeting Perhimpunan Nefrologi Indonesia
Di Bandung, 28 November 2004*

Abstract

The medical community must use all safe therapeutic strategies to improve the overall health of CKD patients, slow the progression of their renal insufficiency and stall the need for renal replacement therapy. Dietary management is an integral strategy in managing patients with CKD.

For many years patients with chronic kidney disease (CKD) have been advised to control the protein content of their diet. This advise has been given on the basis of a number of reported metabolic effects of lowering protein intake. The implementation of a protein-restricted diet has been shown to yields improvements in blood pressure control, uraemic symptoms and the harmful metabolic profiles seen with advanced kidney failure. The low protein and phosphorus intake has a crucial role for the prevention and reversal of hyperphosphatemia and secondary hyperparathyroidism, which are major causes of the vascular calcifications and mortality risk of uremic patients. A reduction of nitrogenous waste products and lowering of serum PTH levels may also contribute to ameliorate insulin sensitivity and metabolic control in diabetic patients, as well as to increase the responsiveness to erythropoietin therapy, thus allowing a better control anemia. Protein-restricted diets may have also anti-inflammatory and anti-oxidant properties. Dietary protein restriction also leads to lower glomerular capillary pressure and decreases both albuminuria and fractional clearance of immunoglobulin-G in rats with the remnant kidney model of chronic renal failure. In humans, several clinical studies have confirmed that restricted protein intake had a striking effect on the rate of urinary protein excretion. There are suggestive results indicating that low-protein diets may slow the progression of kidney failure in some subjects.

A protein-restricted diet is safe and does not lead to diminished muscle mass, fatigue or malnutrition, as some would suspect. The term malnutrition is used erroneously when describing these findings in patients with CKD. In fact, more recent experimental data show that the muscle atrophy and decreased protein stores

associated with CKD are due to activation of proteolytic pathways and not to diminished caloric/protein intake. More studies are necessary to reveal other pathways associated with the anorexia pf CKD or dialysis-related muscle catabolism.

Patients with CKD should adhere to a detailed dietary care plan during their entire lifetime. Any therapeutic intervention that forces a significant change in patient lifestyle may be met with resistance and therapy non-compliance. Low-protein diets are no different, but several studies have shown that a well-designed diet in conjunction with strong dietary counseling programme and support structure are acceptable and tolerated by patients. A nutritional survey is highly recommended, to verify that sufficient energy is provided to the patient during modification of protein intake and that protein intake is tailored to the specific stage of CKD. Although the beneficial effect of experimental protein intake reduction on renal scarring has not been replicated in humans, there is convincing evidence that-during stages 3 and 4 of CKD (GFR between 60 and 15 ml.min.1.73m²)-dietary protein should be controlled. Protein intake should be reduced to 0.6-0.8 g/kg body weight/day. Compliance with low-protein diets can be poor, so individualized monitoring of compliance and body composition and regular nutrition and dietary support, should be provided.

In conclusion, proper dietary manipulation, including protein, phosphorus, and sodium restriction, coupled with a vegetarian nature of the diet and ketoacid supplementation can potentially exert a cardiovascular protective effect in CKD patients by acting on both traditional and nontraditional cardiovascular risk factors besides slowing the progression of their renal disease.

METABOLISME PROTEIN

Protein merupakan salah satu bahan nutrisi yang penting selain karbohidrat, lemak, vitamin, mineral, dan air. Protein bersama dengan karbohidrat maupun lipid dapat juga merupakan sumber energi yang diperlukan untuk aktifitas biokemis maupun fungsi tubuh. Selain itu protein merupakan sumber asam amino yang sangat diperlukan untuk sintesa sel-sel, perbaikan dan pertumbuhan jaringan dan aktifitas enzim. Protein dan asam amino juga berfungsi sebagai hormon maupun enzim-enzim yang diperlukan pada metabolisme. Terdapat sekitar 20 jenis asam amino yang terdiri dari 2 katagori yaitu esensial dan nonesensial yang diperlukan untuk melakukan sintesa protein. Pada semua golongan mamalia protein secara berkesinambungan mengalami sintesa dan

degradasi. Nilai rata-rata "turnover" protein bervariasi tergantung dari jaringan. Pada sel-sel hepatosis, proses ini terjadi setiap beberapa hari. Sedangkan pada otot dan sel otak terjadi dalam satu atau dua minggu. Jumlah turnover protein intraseluler setiap harinya sangat besar. Sebagai contoh pada dewasa normal dengan berat 70 kg sekitar 280 gram protein disintesa dan didegradasi setiap harinya. Sebagian besar protein ini berasal dari intraseluler lihat gambar 1 (Mandayam,2005)

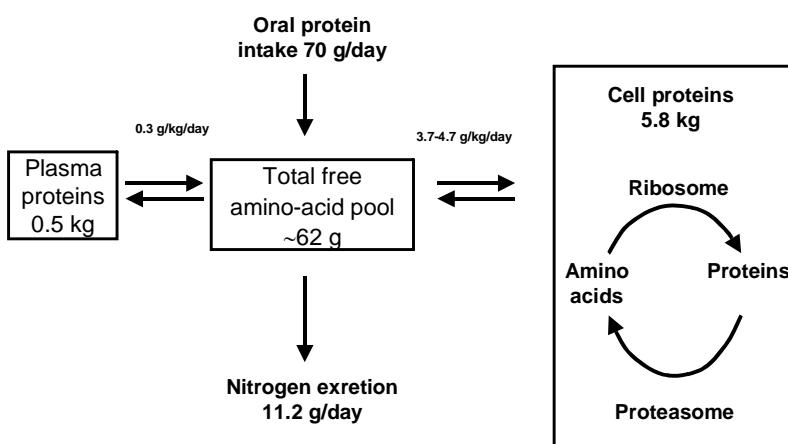


Figure 1. Turnover of Cellular and Plasma Proteins in a Normal 70-kg Man.

The values are based on the rates of turnover of whole-body protein¹ minus the turnover of albumin plus immunoglobulin as estimates of plasma proteins under conditions of neutral nitrogen balance.²³ The diet is assumed to contain 1 g of protein per kilogram of body weight per day, with equivalent amounts of nitrogen excreted as urea and total albumin and immunoglobulin content.²³ These values are lower in women than in men and are lower in older men than in younger men. The estimate of cell protein does not include protein contained in the skeleton (approximately 1.8 kg) or extracellular, stable proteins, such as collagen and elastin (a total of about 2.8 kg).

Asam Amino Essential dan Non Essential

Asam amino essential merupakan suatu zat yang tidak dapat di sintesis dalam jumlah yang memadai dalam tubuh, dan oleh karena itu harus ditambah pada diet dalam jumlah yang memadai sesuai dengan jumlah yang dibutuhkan tubuh. Asam amino nonessential berdasarkan proses sintesis dibagi menjadi dua kelompok yaitu :

- Asam amino yang proses sintesisnya melalui perubahan nitrogen menjadi carbon skeleton precursor yang tadinya merupakan siklus TGA atau dari glukosa glycosis.
- Asam amino yang proses sintesisnya secara khusus dari asam amino lain. Karena asam amino ini tergantung pada ketersediaan asam amino spesifik yang lain, asam amino ini menjadi rentan untuk menjadi essential apabila tambahan yang berasal dari diet asam amino precursor di kurangi.

Tabel 1. Asam amino essensial dan non essensial

Molecular	Standard Abbreviation			
	3-Letter	1-Letter		Weight
<i>Essential amino acids</i>				
Isoleucine	Ile	I		131
Leucine		Leu	L	131
Lysine	Lys	K		146
Methionine	Met	M		149
Phenylalanine	Phe	F		165
Threonine	Thr	T		119
Tryptophan	Trp	W		204
Valine	Val	V		117
Histidine	His	H		155
<i>Nonessential amino acids</i>				
Alanine		Ala	A	89
Arginine		Arg	R	174
Aspartic acid		Asp	D	133
Asparagine		Asn	N	132
Glutamic acid		Glu	E	147
Glutamine		Gln	Q	146
Glycine		Gly	G	75
Proline		Pro	P	115
Serine		Ser	S	105
<i>Conditionally essential amino acids</i>				
Cysteine		Cys	C	131
Tyrosine		Tyr	Y	181
<i>Some special amino acids</i>				
Alloisoleucine		alle		131
Cutrulline				175
Homocysteine				135
Hydroxylysine		Hyl		162
Hydroxyproline		Hyp		131
3-Methylhistidine				169
Ornithine		Orn		132

Kelainan dalam konsentrasi asam amino plasma dapat terjadi pada gagal ginjal. Pada pasien-pasien ini terjadi penurunan rasio asam amino esensial terhadap non esensial seperti pola pada keadaan malnutrisi. Kelainan pola ini tetap terlihat walaupun intake energi sudah dipenuhi yang diduga terjadi akibat gangguan metabolisme asam amino pada gagal ginjal. Kadar plasma asam amino rantai panjang (BCA) seperti valine, leucine, dan iso leucine menurun. Penurunan ini terjadi akibat oksidasi BCAA pada otot sebagai konsekuensi dari asidosis metabolik. Pada gagal ginjal terjadi juga penurunan konsentrasi dari threonine, lysine, dan serine yang terjadi akibat berkurangnya produksinya didalam ginjal. Kadar tyrosine menurun diakibatkan oleh

karena gangguan hidroksilasi phenyl alanin. Kadar Tryptopan meningkat pada uremia yang diakibatkan oleh ikatannya dengan plasma protein menurun. Kadar beberapa asam amino justru meningkat pada gangguan ginjal misalnya glycine, citrulline, cystine, aspartate, methionine dan methylhistidine meningkatnya konsentrasi asam amino citruline adalah karena menurunya konversi asam amino ini menjadi arginine

Pada gagal ginjal kronis metabolisme asam amino terganggu secara signifikan. Uptake glutamin dan prolin menurun sampai 80 – 90% dibawah normal, Uptake citrulline menurun sampai 70%, produksi serine menurun sampai 80 dan 90% dan tyrosine, arginine dan lysine menurun sampai 60 – 70% dari normal. Metabolisme phenylalanine, aurine dan ornithine terganggu. Selain itu gagal ginjal juga menyebabkan keadaan asidosis yang mengakibatkan degradasi protein didalam otot bertambah. Gangguan metabolisme asam amino pada gagal ginjal merupakan salah satu penyebab mal nutrisi protein. Untuk menghasilkan sintesa memadai dibutuhkan asam amino baik essential maupun non essential.

EFEK METABOLIK TERHADAP ASUPAN DIET PROTEIN

Hampir sama dengan pasien dengan penyakit hati atau penyakit herediter metabolisme nitrogen, pada pasien dengan Penyakit Ginjal Kronik (PGK) akan terjadi ‘intoleransi protein’ ketika mereka makan protein yang terlalu banyak. Protein yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami metabolisme yaitu pertama, *breakdown* protein menghasilkan asam amino yang diperlukan untuk cadangan sintesis protein tubuh yang baru. Kedua, protein menghasilkan nitrogen-merupakan sisa metabolisme protein yang harus diekskresikan melalui ginjal , bila terakumulasi menyebabkan gejala-gejala uremia. Sisa metabolisme protein lainnya seperti guanidine, aromatic/aliphatic amines akan memberikan efek toksik bila kadarnya tinggi dalam darah. Urea-merupakan metabolit nitrogen- merupakan petanda adanya akumulasi dari toksin-toksin yang lainnya. Secara khusus, kadar urea nitrogen yang tinggi dalam darah konsisten dengan akumulasi sisa metabolisme protein yang lainnya. Jika seorang penderita PGK makan makanan yang banyak mengandung protein, maka akan terakumulasi juga beberapa bahan yang lain seperti phenol, asam urat, asid dan fosfat (Khosla,2007;Nair,2005)). Sebagai contoh, penelitian yang dilakukan oleh Hakim dkk tahun 1988 terhadap 911 penderita PGK dengan serum kreatinin > 5 mg/dl yang mendapat perhatian nutrisi minimal memperlihatkan berbagai kelainan metabolisme antara lain > 30% penderita dengan

asidosis berat (bicarbonate serum < 15 mmol/l), hiperfosfatemia berat (fosfat serum > 7mg/dl) dan azotemia berat (BUN > 120 mg/dl). Asupan tinggi protein juga dapat menyebabkan hiperurikemia- tidak hanya meningkatkan risiko penyakit gout tetapi juga dapat menyebabkan sindroma metabolik, hipertensi dan disfungsi endotel dengan penyakit vaskuler (Cirillo,2006;Khosla,2005).

Pada tahun 1931, Lyon dkk mengidentifikasi permasalahan lain yang berhubungan dengan gejala uremik yaitu adanya akumulasi asid. Terjadinya asidosis metabolismik menyebabkan gangguan hormonal (termasuk penurunan kerja hormon tiroid, meningkatnya hormon paratiroid (PTH), tertekannya hormon pertumbuhan dan resistensi insulin) serta kelainan metabolisme tulang. Adanya asidosis metabolismik yang menetap akan mengaktifkan mekanisme yang merangsang katabolisme protein otot dan menyebabkan keseimbangan protein negatif (Khosla,2007).

Diet tinggi protein dapat menyebabkan hiperfosfatemia yang menimbulkan hiperparatiroidisme. Bahkan pada PGK stadium dini, adanya hiperfosfatemia yang ringan berhubungan dengan peningkatan mortalitas (Cupisti,2007). Selain itu, hiperparatiroidisme dapat timbul jika klien kreatinin menurun dibawah 80 ml/mnt. Bahkan hiperparatiroidisme dapat terjadi dengan tidak adanya kenaikan serum fosfor, tetapi patogenesisnya masih bergantung pada ketidakmampuan untuk mengeluarkan fosfat yang ada dalam makanan yang mengakibatkan kenaikan PTH sekunder sehingga meningkatkan ekskresi fosfat (Kestenbaum,2005;Khosla,2007). Penemuan ini mengindikasikan bahwa diet tinggi protein memberikan pengaruh yang tidak menguntungkan terhadap metabolismik pada PGK stadium dini.

Asupan protein juga dapat mempengaruhi progresifitas dari penyakit ginjal yang mendasarinya. Sebagai contoh, diet tinggi protein dapat menambah derajat proteinuria pada penderita PGK, dan hal ini berhubungan dengan bertambah progresifnya PGK. Secara keseluruhan penderita PGK mempunyai ‘intoleransi terhadap protein’ dan diet tinggi protein dapat menimbulkan efek metabolismik yang merugikan, beberapa diantaranya terjadi pada PGK stadium dini.

DIET RESTRIKSI PROTEIN PADA PGK

WHO merekomendasikan kebutuhan minimal harian (*minimal daily requirement* = MDR) asupan protein untuk dewasa normal adalah 0,6 gr/kg bb ideal. Rekomendasi harian asupan protein 0,8 gr/kg bb ideal. MDR akan menghasilkan keseimbangan

nitrogen netral pada dewasa normal dengan latar belakang etnik yang berbeda-beda. Penderita PGK tanpa komplikasi mempunyai MDR yang sama untuk asupan proteinnya.

Pada orang normal, diet restriksi protein menghasilkan dua jalur metabolismik utama. Pertama, terjadi penurunan degradasi asam amino esensial, menyebabkan meningkatnya cadangan asam amino yang diperlukan untuk sintesis protein dan keseimbangan nitrogen netral. Jika supresi degradasi asam amino berkurang untuk menghasilkan keseimbangan nitrogen netral, maka jalur kedua akan teraktivasi yaitu terjadi supresi degradasi protein. Pada penderita PGK tanpa komplikasi maupun penderita sindroma nefrotik, diet restriksi protein akan mengaktifkan kedua jalur diatas, sehingga penderita PGK tanpa komplikasi mempunyai kebutuhan asupan protein yang sama dengan orang dewasa normal, akan mengaktifkan respon metabolismik yang sama dan dapat mempertahankan cadangan protein jika asupan protein dibatasi. Konsekuensinya adalah bila asupan protein diatas jumlah yang direkomendasikan, tidak akan menyebabkan peningkatan cadangan protein karena protein yang berlebihan akan dikonversikan ke dalam urea dan limbah nitrogen lainnya yang mengakibatkan gejala uremia (khosla 2007).

Tabel 2. Rekomendasi kebutuhan nutrisi penderita PGK (Mitch,2004)

Patients	Minimum Protein Requirements	Notes
Normal adults	0.6g of protein/kg per day	30-35kcal/kg per day needed to utilise dietary protein efficiently
Those with uncomplicated chronic kidney disease (CKD)		Adjusments for specific problems (diabetes, hyperphosphatamia)
CKD patients with muscle mass loss	0.8g of protein/kg per day <0.8g of protein/kg per day plus 1g protein per gram of proteinuria	Ensure 30-35 kcal/kg per day
CKD patients with proteinuria		This is maximum needed

Tabel 3. Rekomendasi asupan protein pada penderita PGK predialis (K/DOQI,2002)

Untuk individu dengan gagal ginjal kronik (LFG < 25 ml/mnt) yang tidak menjalani hemodialisis regular, institusi harus mempertimbangkan pemberian diet rendah protein 0,60 gr protein/kg bb perhari. Untuk individu yang tidak dapat menerima jenis diet tersebut atau tidak dapat mempertahankan asupan diet yang adekuat, perlu diberikan asupan protein hingga 0,75 gr/kg bb perhari

- Bila dapat dilaksanakan dan dapat dimonitor, diet rendah protein, tinggi energi dapat mempertahankan status nutrisi dan mengurangi potensi terbentuknya metabolic nitrogen yang toksis, mengurangi gejala uremia dan menurunkan kejadian komplikasi metabolik
 - Bukti menunjukkan diet rendah protein dapat menghambat progresifitas gagal ginjal dan memperlambat kemungkinan terapi dialysis
 - Paling sedikit 50% asupan protein harus mempunyai nilai biologis tinggi
 - Bila penderita gagal ginjal mengkonsumsi nutrisi tidak terkontrol, penurunan asupan protein dan indikator status nutrisi harus dilakukan
-

KONSEKUENSI METABOLIK DIET RESTRIKSI PROTEIN

Keuntungan diet restriksi protein pada penderita PGK telah terbukti lebih dari 100 tahun yang lalu. Pada tahun 1869, Beale dkk menunjukkan bahwa gejala uremia pada pasien gagal ginjal dapat diturunkan dengan cara mengurangi makan makanan yang mengandung tinggi protein. Keuntungan diet restriksi protein ini multifaktorial. Pertama, asupan protein yang dibatasi memberikan beberapa parameter metabolismik yang menguntungkan. Beberapa profil biokimia (asidemia, hiperfosfatemia, azotemia) yang terdapat pada penderita PGK yang tidak mendapat perhatian dalam diet mereka tidak ditemukan bila pasien itu mendapat konseling diet yang baik. Selain itu, diet restriksi protein memperlihatkan perbaikan resistensi insulin dan osteodistrofi renal (khosla,2007).

Menurut Fouque (2007), terdapat beberapa alasan untuk mengontrol asupan protein pada penderita PGK seperti terlihat pada tabel 4.

Tabel 4. Sebelas alasan untuk mengontrol asupan protein pada penderita PGK (Fouque,2007)

- Adaptasi adekuat terhadap asupan rendah protein
 - Menurunkan beban nefron yang masih tersisa
 - Memperbaiki resistensi insulin
 - Mengurangi stress oksidasi
 - Mengurangi proteinuria
 - Menurunkan kadar hormon paratiroid
 - Memperbaiki profil lipid
 - Efek aditif pada pemberian ACE inhibitor
 - Menurunkan angka kematian atau memperlambat inisiasi dialisis sampai 40%
 - *Number needed to treat* yang menguntungkan (1 pasien akan terhindar dari kematian atau inisiasi dialsis setiap tahun untuk setiap 18 pasien yang mendapat diet rendah protein)
 - Tidak adanya alasan objektif yang pasti untuk tidak merekomendasikan diet rendah protein kepada kebanyakan penderita PGK
-

Perbaikan Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan keadaan yang biasa terjadi pada PGK dapat menyebabkan kegagalan dalam mengontrol kadar gula. Pada penelitian yang dilakukan oleh Rigalleau (1997) pada penderita PGK yang diberi asupan rendah protein, setelah 3 bulan terdapat perbaikan sensitivitas insulin, penurunan kadar insulin puasa dan kadar gula darah serta berkurangnya kebutuhan insulin sehari-hari. Hal ini kemungkinan karena berkurangnya interaksi antara toksin uremi dan metabolisme glukosa.

Mengontrol kelainan mineral dan tulang

Fosfor merupakan unsur utama yang terdapat pada protein hewani (1 gram protein mengandung 13 mg fosfor); dengan mengurangi asupan protein dapat menurunkan kadar fosfor. Asupan fosfat yang rendah dapat menurunkan kadar hormon paratiroid (PTH) dan memperbaiki osteodistrofi renal sebelum terjadi gagal ginjal

terminal. Penelitian yang dilakukan oleh Lindenau (1990) memperlihatkan adanya perbaikan osteomalacia renal dan osteofibrosis setelah pemberian diet rendah protein dan suplemen asam keto.

Perbaikan profil lipid

Pengurangan asupan protein terutama pembatasan terhadap asupan protein hewani (daging dan produk susu). Lemak saturasi yang biasanya terdapat pada protein hewani juga akan berkurang mengakibatkan perbaikan profil lipid. Bila asupan protein dikurangi dari 1,1 menjadi 0,7 gr/kg bb/hr selama 3 bulan maka terjadi peningkatan kadar serum lipoprotein A-1 dan rasio apolipoprotein A-1: apolipoprotein B. Diet rendah protein selama 6 bulan akan memperbaiki stres oksidasi karena menurunnya konsentrasi malondialdehyde di sel darah merah dan terjadi peningkatan *polyunsaturated fatty acid* terutama C22:4 dan C22:5 (Fouque,2007)

Perbaikan proteinuria

Sejak Kaysen melaporkan untuk pertama kali tahun 1986, beberapa studi melaporkan diet rendah protein mempunyai efek yang menguntungkan terhadap ekskresi protein di urine. Terdapat hubungan linier antara reduksi asupan protein dengan penurunan derajat proteinuria. Perbaikan proteinuria sudah terlihat pada minggu pertama setelah dilakukan perubahan pola diet, dan kebanyakan pasien terjadi penurunan proteinuria yang bermakna dalam 3 bulan diet restriksi protein. Penurunan proteinuria ini berkisar 20 – 37%. Perbaikan proteinuria pada umumnya diikuti dengan perbaikan kadar albumin serum dan profil lipid (Fouque,2007;Chauveau,2007).

Perbaikan asidosis metabolismik

Asidosis kronik pada PGK terjadi sebagai respon terhadap peningkatan aktifitas enzim katabolik di otot. Asid terbentuk selama adanya metabolisme protein hewani dan terdapat interaksi yang kuat antara asupan protein ala Western (1,3 gr/kg bb/hr) dengan metabolisme asam basa pada PGK. Didapatkan hubungan terbalik antara kadar protein nitrogen dengan konsentrasi serum bikarbonat pada penderita predialisis; terdapat penurunan kadar bikarbonat pada pasien yang mendapat asupan protein lebih tinggi.

Pada pasien PGK (rata-rata LFG 18 ml/mnt) yang diberi asupan restriksi protein dengan penambahan asam keto analog terlihat dapat mempertahankan keseimbangan nitrogen yang netral tanpa terjadi asidemia atau hiperfosfatemia. Begitu juga dengan

penelitian yang dilakukan oleh Walser dan Hill terhadap 76 penderita PGK dengan LFG < 15 ml/mnt yang mendapat asupan restriksi protein selama 1 tahun, tidak terdapat perubahan berat badan; kadar serum bikarbonat, fosfor dan albumin dapat terkontrol dengan baik. Hal yang sama dilaporkan oleh Aparicio dkk yang meneliti 239 penderita PGK selama 2 tahun, serum albumin dapat dipertahankan rata-rata 3,9 gr/dl, asidemia terkontrol dan walaupun mendapat asupan restriksi protein tetapi tidak terjadi penurunan berat badan ataupun BMI seperti terlihat pada tabel 5 (Aparicio,2000)

Tabel 5. Characteristics of patients Treated with a Supplemented Very-low-protein Diet

Characteristics	Before VLPD³³	With VLPD³³	Minimal Diet Manipulation⁸
Patients number	165	165	Not available
Bodyweight (kg)	64.2±12.1	64.2±12.1	Not available
Body mass index (kg/m ²)	22.4±3.3	22.5±3.4	Not available
Protein intake (g/kg/d)	0.86±0.22	0.48±0.13	Unrestricted
Serum creatinine (μm)	458±123	748±183	433-884
Serum urea nitrogen (mg/dl)	63.3±19.3	46.5±17.9	85±15
Serum bicarbonate (mM)	22.4±3.6	24.1±2.9	20.4±0.1
Serum albumin (g/l)	38.7±4.4	38.8±4.8	39.2±0.4
Parathyroid hormone (pg/ml)	211±49	206±193	Not available

Perbaikan tekanan darah

Tahun 2007, Bellizi dkk memperlihatkan terdapat penurunan tekanan darah yang signifikan pada penderita PGK yang mendapat asupan protein sangat rendah (0,54 ± 0,11 gr/kgbb/hr) dengan tambahan asam keto. Terjadi penurunan tekanan darah dari 143±19/84±10 menjadi 128±16/78±7 mmHg. Penelitian lain yang diikuti oleh ± 4500 partisipan pada *INTERMAP Study* menunjukkan makan protein nabati menurunkan tekanan darah sistolik 2,0 mmHg dan diastolic 1,3 mmHg dan mereka yang makan protein nabati mendapat asupan asam glutamate, sistin, prolin, fenilaalanin dan serin yang lebih banyak serta sedikit asam amino esensial daripada yang mendapat protein hewani (Elliot,2006)

Memperlambat inisiasi dialysis dan menurunkan angka kematian

Diet restriksi protein pada umumnya memperbaiki gejala uremia dan kemungkinan dapat memperlambat inisiasi terapi pengganti ginjal (TPG). Hal ini terjadi karena gejala uremia bergantung kepada akumulasi limbah nitrogen dan berkorelasi dengan serum urea. Studi MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases) memperlihatkan bahwa asupan protein yang lebih rendah dapat memperlambat inisiasi TPG dengan cara menurunkan kadar urea yang tinggi dalam darah dan kejadian gejala uremia, walaupun terdapat kadar kreatinin lebih tinggi dan LFG lebih rendah dibandingkan pasien yang mendapat asupan protein yang lebih tinggi (Levey, 1999). Diet rendah protein dapat memperlambat progresifitas gagal ginjal pada PGK. Studi yang terbesar, MDRD, membuktikan pasien yang mendapat asupan protein yang lebih rendah (0,2 gr/kg bb lebih rendah) dapat memperlambat penurunan LFG 1,15 ml/mnt/thn. Kasiske dkk juga meneliti pengaruh asupan rendah protein terhadap fungsi ginjal pada 1900 pasien PGK, terlihat penurunan LFG dapat dihambat 0,53 ml/mnt/1,73 m²/tahun.

Penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Eyre dkk terhadap penderita PGK yang mendapat asupan diet protein 0,6 gr/kg bb/hari selama 6 bulan sebelum inisiasi dialisis memberikan beberapa efek yang menguntungkan. Asupan protein yang rendah dapat menurunkan angka kesakitan, mengurangi gejala uremia, memperbaiki parameter nutrisi dan mempertahankan fungsi ginjal, seperti terlihat pada tabel 6. Penelitian ini memperlihatkan bahwa terapi nutrisi dengan asupan protein rendah pada PGK stadium lanjut dapat dipakai sebagai terapi untuk menunda program dialisis atau transplantasi sehingga akan mengurangi biaya penderita PGK (Eyre, 2008).

Tabel 6. GFR From Clearance and Predicted GFR Before Starting Dialysis According to the MDRD Equation Using Four Variable

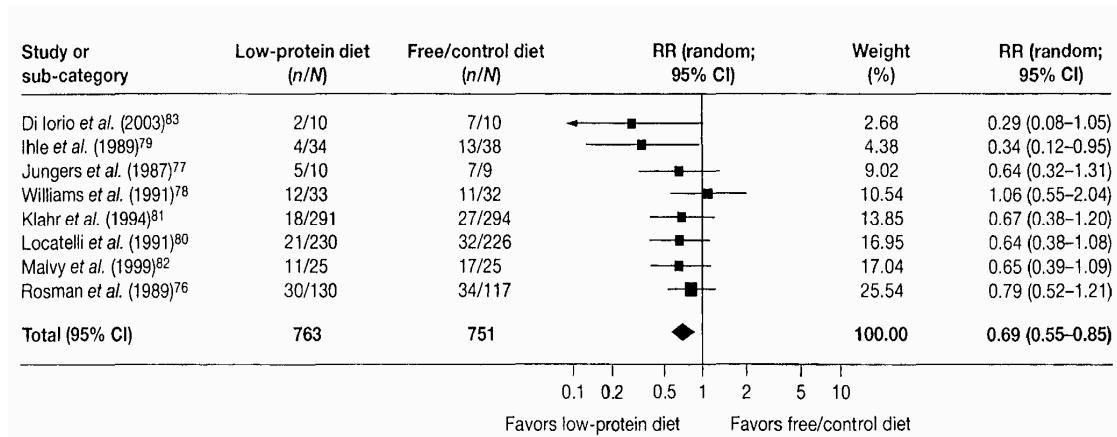
Measured GFR (mL/min)	LPD			Control			<i>P</i>
	n	Mean	SEM	n	Mean	SEM	
Starting LPD/corresp time	52	9.9	0.5	27	15.7	2	<.001
6 months before dialysis	7	9.2	1	10	14.1	2.3	-
3 months before dialysis	9	5.8	0.6	6	7.4	1.2	-
1 month before dialysis	16	6	0.6	12	6.7	0.9	-
Starting dialysis	24	4.7	0.6	35	4.1	0.4	ns

Predicted GFR (mL/min)	LPD			Control			<i>P</i>
	n	Mean	SEM	n	Mean	SEM	
Starting LPD/corresp time	61	10.5	0.5	52	17.5	1.6	<.001
6 months before dialysis	42	9.5	0.6	50	12.7	0.9	<.01
3 months before dialysis	50	8.2	0.5	39	10.4	0.6	<.01
1 month before dialysis	55	7.8	0.5	57	8.3	0.4	ns
Starting dialysis	61	7.1	0.5	59	6.9	0.4	ns

GFR, glomerular filtration rate; LPD, low-protein diet; corresp time, corresponding number of months before dialysis in control patients; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; ns, not significant.

Terdapat beberapa penelitian meta analisis mengenai asupan rendah protein pada PGK dengan *outcome renal death* yaitu kematian pasien, waktu inisiasi dialisis atau hilangnya fungsi ginjal seperti pada gambar 2. Data dari 1494 pasien PGK dianalisis (753 di dalam kelompok yang mendapat asupan rendah protein dan 741 di kelompok kontrol mendapat asupan tinggi protein), terlihat terdapat penurunan sebesar 39% ($p<0,001$) *renal death* pada kelompok yang mendapat asupan rendah protein. Jumlah pasien yang harus mendapat perhatian untuk diobati/diberi asupan rendah protein untuk menurunkan satu renal death per tahun adalah 16 (*NNT /number need to treat = 16*), hal yang menguntungkan untuk mengurangi kematian bila dibandingkan dengan pemberian statin pada *4S trial* (*NNT: 30*) atau the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS;*NNT:111*) (Fouque,2000).

Figure 2. Results of a systematic review of the effect on renal death' of low-protein diets in people with chronic kidney disease.



HAMBATAN IMPLEMENTASI ASUPAN RENDAH PROTEIN

Implementasi diet rendah protein pada pengelolaan PGK sering terlupakan dan nilainya pada rencana pengelolaan penderita PGK sering diremehkan. Terdapat beberapa hambatan untuk melaksanaan strategi diet rendah protein ini. Kesulitan pertama adalah hasil dari studi MDRD yang menyatakan bahwa diet rendah protein tidak mengubah progresifitas gagal ginjal, perlu dicatat bahwa penelitian ini mempunyai keterbatasan-keterbatasan dan tidak melihat pengaruh diet rendah protein terhadap metabolik lainnya. Kedua, konseling diet sebagai bagian dari terapi tidak pernah

dilaksanakan dengan alasan biaya dan keterbatasan sarana (ahli gizi masih terbatas/sedikit). Kesulitan lainnya adalah penderita PGK enggan untuk mengikuti diet yang dianjurkan baik oleh nefrologist maupun ahli gizi, karena mengubah kebiasaan diet yang telah bertahun-tahun dilaksanakan adalah hal yang sulit. Diperlukan keahlian ahli gizi untuk meramu formula dengan diet yang seimbang serta sehat dan dapat diterima oleh pasien. Walaupun implementasi diet ini dapat meningkatkan biaya pengobatan karena pasien harus sering berkonsultasi dengan ahli gizi, tetapi biaya untuk konseling diet ini masih lebih rendah dibandingkan biaya untuk terapi dialisis.

DIET RENDAH PROTEIN DAN ‘MALNUTRISI’

Banyak nefrologist dan klinisi lainnya enggan untuk menganjurkan diet rendah protein terhadap pasien PGK karena mereka masih mempunyai pendapat bahwa diet restriksi protein tidak aman dan akan menyebabkan berkurangnya massa otot dan penderita akan menjadi ‘malnutrisi’. Pendapat ini ditunjang oleh beberapa penelitian memperlihatkan bahwa pemberian asupan rendah protein pada penderita PGK tidak berpengaruh terhadap *survival* pasien sesudah inisiasi dialisis . Kita ketahui bahwa beberapa penderita PGK dapat kehilangan massa ototnya dan protein, tetapi dari beberapa laporan hal ini terjadi hanya sebagian kecil saja yang disebabkan oleh asupan protein yang rendah. Pada kenyataannya telah banyak penelitian yang membuktikan kegunaan diet restriksi protein seperti yang telah dibahas diatas. Pada perencanaan yang baik pemberian asupan rendah protein diperlukan asupan energi yang adekuat oleh karena pasien PGK tanpa komplikasi akan mengaktifkan mekanisme protektif maupun adaptif yang sama dengan orang dewasa normal. Untuk alasan ini, pasien PGK tanpa komplikasi membutuhkan nutrisi yang sama dengan orang dewasa sehat.

Malnutrisi didefinisikan sebagai kelainan yang disebabkan oleh berkurangnya asupan kalori, protein atau adanya ketidak seimbangan diet, sehingga malnutrisi seharusnya diperbaiki dengan cara meningkatkan asupan kalori atau diet protein. Kehilangan otot pada PGK adalah suatu proses katabolisme yang terjadi karena teraktivasinya jalur seluler yang tidak tergantung terhadap asupan nutrisi. Kesalahan digunakannya istilah malnutrisi pada PGK disebabkan dua alasan yaitu keyakinan bahwa hipoalbuminemia disebabkan karena insufisiensi asupan protein dan gambaran klinik PGK mirip dengan keadaan yang dihubungkan dengan malnutrisi.

Hipoalbuminemia sering terdapat pada pasien PGK khususnya yang menjalani hemodialisis. Penurunan serum albumin ini disebabkan adanya sitokin-sitokin di sirkulasi

darah dan inflamasi , bukan karena asupan nutrisi yang tidak adekuat (malnutrisi). Penurunan berat badan , kelemahan (fatigue) dan kehilangan massa otot yang terlihat pada pasien PGK sering di diagnosis sebagai malnutrisi, padahal kelainan tersebut merupakan konsekuensi proses metabolismik yang terjadi pada PGK, bukan karena asupan nutrisi yang kurang, Meningkatkan asupan protein pada penderita ini hanya akan menimbulkan gangguan metabolismik daripada meningkatkan massa otot.

Asupan tinggi protein dapat menimbulkan asidosis yang akan meningkatkan destruksi protein di otot melalui aktivasi sistem *ubiquin-proteasome proteolytic* (UPP) bersama-sama dengan CASPASE-3. UPP diidentifikasi sebagai sistem proteolitik yang menyebabkan katabolisme protein di otot pada keadaan tubuh mengalami katabolisme seperti luka bakar atau trauma. Asidosis metabolik juga menyebabkan keseimbangan nitrogen negatif dan kehilangan cadangan protein. Koreksi asidosis dapat mensupresi sistem UPP dan menyebabkan peningkatan berat badan (Khosla,2007).

Konsekuensi lain dari PGK adalah resistensi insulin; defek pada sinyal insulin dan insulin-like growth factor (IGF-1) akan mengaktifasi kerusakan protein di otot. Mekanismenya melibatkan supresi jalur phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt sehingga menyebabkan aktivasi caspase-3 dan UPP. Jalur ini tersupresi pada eksperimen model uremia/PGK, diabetes mellitus dan kondisi katabolik lainnya seperti terlihat pada gambar 3, mendukung bahwa supresi jalur PI3K/Akt merupakan pencetus untuk terjadinya degradasi protein di otot dan atropi otot yang terjadi pada penderita uremia, diabetes mellitus dan kondisi katabolik lain yang berhubungan dengan resistensi insulin. Selain itu, prosedur dialisis turut merangsang katabolisme protein otot, sehingga terjadi keseimbangan protein negatif (Khosla,2007;Kuhlmann,2007).

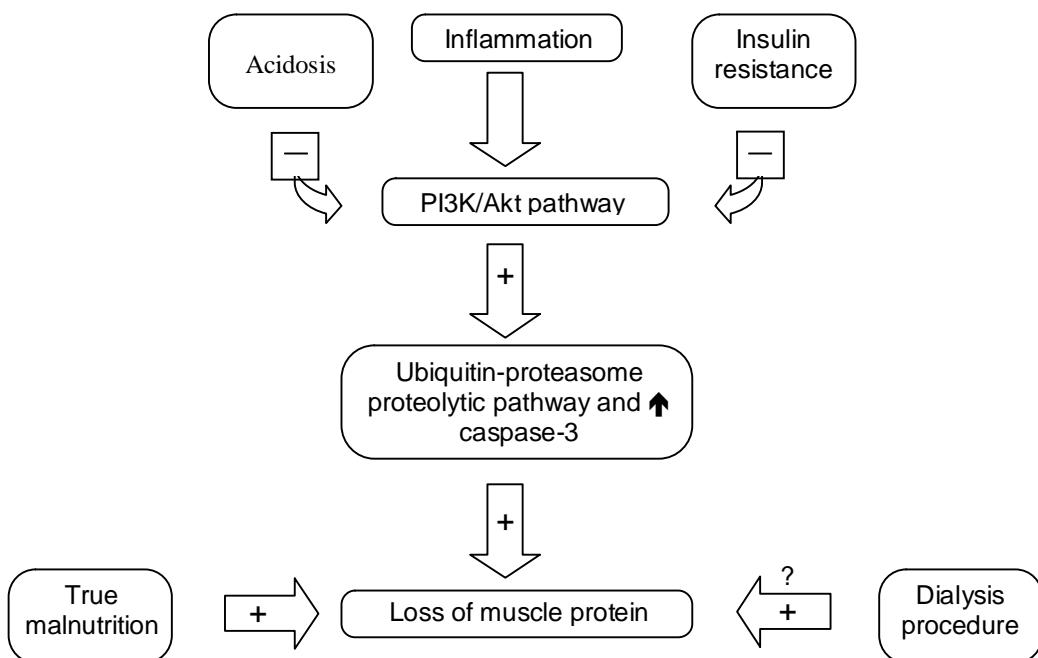


Figure 3. Chronic kidney disease (CKD) and other catabolic conditions activate a common proteolytic pathway leading to muscle protein catabolism. Malnutrition rarely leads to a loss of lean body mass in CKD. The underlying mechanism of how the dialysis procedure causes muscle atrophy is unclear

Tidak dapat dipungkiri, pada penderita PGK dapat terjadi malnutrisi karena PGK dapat menginduksi berkurangnya nafsu makan khususnya jika kadar urea nitrogen tinggi dan /atau penggunaan obat-obatan. Pada keadaan uremia, pemberian diet rendah protein dapat menurunkan kadar urea nitrogen sehingga dapat memperbaiki nafsu makan. Penyebab anoreksia sendiri kompleks, karena terdapat bukti adanya faktor-faktor sirkulasi seperti sitokin pada PGK yang bekerja melalui susunan syaraf pusat menyebabkan penurunan nafsu makan. Untuk alasan diatas, asupan protein dan kalori pada penderita PGK sebaiknya dimonitor secara teratur. Jika asupan adekuat, istilah malnutrisi pada PGK sebaiknya digunakan dengan berhati-hati dan sebaiknya dicari penyebab lain termasuk aktivasi jalur seluler proteolitik di otot.

MONITORING ASUPAN NUTRISI

Asupan protein dapat diestimasi dengan memonitor nutrisi yang dimakan dan ekskresi urea dalam urine pasien PGK predialisis atau memonitor *protein nitrogen appearance* pada pasien PGK dengan dialysis.

Untuk pasien PGK pre dialysis dapat digunakan rumus berikut :

$$\text{Asupan nitrogen (gr/hr)} = \text{UNA (gr/hr)} + 0,031 \times \text{berat badan (kg)}$$

Ket : UNA : urea nitrogen dalam urine 24 jam

asupan protein : 6,25 X asupan nitrogen

Compliance diet rendah protein didefinisikan sebagai asupan aktual (yang sebenarnya) ± 20% asupan yang diresepkan. Pada penelitian-penelitian yang terkontrol baik, asupan aktual cenderung lebih besar 10-20% dari asupan yang diresepkan, tetapi pada penelitian dengan kontrol yang kurang baik asupan protein aktual 20-50% diatas diet protein yang diresepkan. Oleh karena itu sangat penting dukungan nutrisi secara berkesinambungan dan pemeriksaan kadar urea dalam urine secara teratur seperti pada tabel 7.

Tabel 7. Plan for nutritional follow-up and dietary counseling of patients with chronic renal failure before the onset of end-stage renal disease

Activity	Frequency ^a	Aim
Dietary assessment	Every month for 4 months, then every 3-4 months thereafter	Develop a care plan, and tailor diet to patient's taste and economic resources
Patient-managed 3-day food record	Every month for 4 months, then every 3-4 months thereafter	Record energy intake, and verify adequate understanding of diet and compliance from urinary
24-h urine collection	Every month for 4 months, then every 3-4 months thereafter	urea (see text). Estimate protein intake from urinary urea excretion
Clinical assessment	Every 3-4 months	Assess body weight, and perform anthropometry (optional) and subjective
Biological assessment	Every 3-4 months	global assessment (optional) Measure serum levels of prealbumin and cholesterol

^aIf the patient's glomerular filtration rate is less than 15m¹/minJL .73 m², assessments can be performed more frequently than indicated, particularly if the patient has comorbidities. If follow-up does not prevent decline of nutritional status or laboratory markers, consider commencing maintenance dialysis.

KESIMPULAN

Penderita PGK dianjurkan untuk mengontrol kandungan protein pada nutrisinya, berdasarkan penelitian-penelitian terdapat pengaruh yang menguntungkan terhadap metabolik bila diberikan diet rendah protein seperti kontrol tekanan darah, berkurangnya gejala uremia, asidosis metabolik, hiperfosfatemia, serta PTH. Berkurangnya limbah nitrogen dan kadar PTH akan turut memperbaiki sensitivitas terhadap insulin, meningkatkan respon terhadap terapi eritropoietin dan mengontrol anemia. Diet rendah protein juga menyebabkan penurunan tekanan kapiler glomerulus dan proteinuria sehingga dapat memperlambat progresifitas PGK.

Diet rendah protein ini aman dan tidak menimbulkan kehilangan massa otot, fatigue dan malnutrisi. Atropi otot dan berkurangnya cadangan protein pada penderita PGK disebabkan aktivasi jalur proteolitik, bukan disebabkan oleh kekurangan asupan kalori maupun protein.

Penderita PGK sebaiknya mendapat perencanaan yang rinci mengenai diet nutrisi sepanjang hidupnya. Diperlukan perencanaan diet yang baik disertai dengan dukungan program konseling yang kuat sehingga pemenuhan asupan nutrisi dapat diterima dengan baik oleh pasien. Asupan energi yang cukup diperlukan selama modifikasi asupan protein dan asupan protein ini tidak sama untuk setiap individu tergantung dari stadium PGK. Penelitian menyatakan bahwa stadium 3 dan 4 PGK asupan protein harus terkontrol sebaiknya diberikan 0,6 – 0,8 gr/kg bb/hr. Pemenuhan diet rendah protein dapat tidak terpenuhi sehingga diperlukan monitoring status nutrisi pasien secara teratur.

DAFTAR PUSTAKA

- Aparicio M, Chauveau P, De Precigout V. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure by a supplemented very low protein diet. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:708-16
- Bellizi V. Very low protein diet supplemented with ketoanalogs improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:234-51
- Chauveau P, Combe C, Rigalleau V, Vendrely B, Aparicio M. Restricted protein diet is associated with decrease in proteinuria: consequences on the progression of renal failure. *Journal of Renal Nutr* 2007;17:250-57
- Cirillo P, Sato W, Reungjui S. Uric acid, the metabolic syndrome and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S165-8
- Cupisti A. Potential benefits of renal diets on cardiovascular risk factors in chronic kidney disease patients. *Renal Failure* 2007;29:529-34
- Elliot P. Association between protein intake and blood pressure: the INTERMAP Study. *Arch Intern Med* 2006;166:79-87
- Eyre S, Attman PO, Haraldsson B. Positive effects of protein restriction in patients with chronic kidney disease. *Journal of Renal Nutrition* 2008;18(3):269-280
- Fouque D. Low protein diets delay end-stage renal disease in non-diabetic adults with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1986-92
- Fouque D, Aparicio M. Eleven reason to control the protein intake of patients with chronic kidney disease. *Natur Clin Practice Nephrol* 2007;3(7):383-92
- Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;95:S21-7
- Khosla UM, Mitch WE. Dietary protein restriction in the management of chronic kidney disease. *European Renal Disease* 2007;41:45
- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005;67:1739-42
- Kuhlmann MK, Kribben A, Wittwer M, Horl WH. OPTA- malnutrition in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(Suppl 3):13-19
- Levey AS, Greene T, Beck GJ. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2426-39
- Lindenau K. Therapeutic effect of keto acids on renal osteodystrophy : a prospective controlled study. *Nephron* 1990;55:133-35

Mandayam S, Mitch WE. Requirements for protein, calories and fat in the predialysis patients. In : Mitch WE, Klahr S (Eds). Handbook of nutrition and the kidney,Lippincot William&Wilkins,Philadelphia, 5th ed ;2005: 115-137

Nair KS. Amino acid and protein metabolism in chronic renal failure. Journal of Renal Nutrition 2005;15(1):28-33

Rigalleau V. A low protein diet improves insulin sensitivity of endogenous glucose production in predialytic uremic patients. Am J Clin Nutr 1997;65:1512-16