

HUBUNGAN *DIETARY ACID LOAD* DENGAN FUNGSI GINJAL PADA PENDERITA GAGAL GINJAL KRONIS

*The Relationship between Dietary Acid Load with Kidney Function among
Chronic Kidney Disease Patients*

Faza Yasira Rusdi¹, Mira Dewi^{1*}, Cesilia Meti Dwiriani¹

¹Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Ekologi Manusia, IPB University, Bogor 16680, Indonesia

*E-mail: mirade@apps.ipb.ac.id

ABSTRAK

Gagal ginjal kronis (GGK) adalah penyakit yang mempengaruhi struktur dan fungsi ginjal. Beban penyakit dari GGK diperkirakan akan meningkat seiring meningkatnya prevalensi GGK dari tahun ke tahun. Kualitas diet adalah salah satu hal yang berperan dalam manajemen dan penanganan penyakit GGK. Salah satu cara penilaian kualitas diet pasien GGK adalah menggunakan *dietary acid load* (DAL) yang diestimasi berdasarkan asupan protein dan kalium. DAL yang tinggi dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal menjadi lebih cepat, penurunan GFR yang cepat, dan asidosis subklinis tingkat rendah. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara DAL dengan fungsi ginjal pada penderita GGK dengan hemodialisis di RSUD Kota Bogor. Penelitian menggunakan desain penelitian *cross sectional* ini melibatkan subjek 50 penderita GGK dengan hemodialisis. Pengumpulan data dilakukan dengan wawancara menggunakan kuesioner untuk data karakteristik subjek dan *Semi Quantitative Food Frequency Questionnaire* (SQ-FFQ) untuk data asupan. Ada hubungan antara DAL dengan eGFR, ureum, dan kreatinin ($p < 0,005$) Tingkat DAL berperan penting terhadap perkembangan dan keparahan penyakit gagal ginjal kronis. Oleh karena itu, rekomendasi diet untuk penderita GGK dengan hemodialisis perlu memperhatikan beban asam makanan yang berasal dari bahan makanan dengan catatan memperhatikan kondisi hiperkalemia pada masing-masing penderita. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat dilakukan dengan desain intervensi, *case control* atau *cohort* dan menggunakan persamaan lain dalam mengestimasi DAL seperti persamaan *net acid excretion* (NAE) dan *potential renal acid load* (PRAL) dan melakukan uji hubungan dengan serum bikarbonat.

Kata kunci: *dietary acid load*, eGFR, gagal ginjal kronis, kreatinin, ureum

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) affects the structure and function of the kidneys. The burden of disease from CKD is expected to increase as the prevalence of CKD increases from year to year. The quality of the diet plays a role in the management and treatment of CKD. The diet quality of CKD patients is assessed using dietary acid load (DAL) which is estimated based on protein and potassium intake. A high score of DAL can lead to more rapid decline in renal function, rapid decline in GFR, and low-grade subclinical acidosis. This study was aimed to analyze the relationship between dietary acid load and kidney function in CKD patients with hemodialysis at the Bogor City Hospital. This study used a cross sectional design involving 50 subjects with CKD on hemodialysis. Data was collected by interview using a questionnaire for data characteristics and Semi Quantitative Food Frequency Questionnaire (SQ-FFQ) for data intake. There was a significant relationship between DAL and eGFR, urea, and creatinine ($p < 0,05$). The level of DAL plays an important role in the development and severity of CKD. Therefore, dietary recommendations for patients CKD on hemodialysis need to focus to the dietary acid load derived from foods and to the condition of hyperkalemia. Further research is expected to be carried out with a intervention, case control or cohort design, as well as using different equations in estimating DAL such as the net acid excretion (NAE), potential renal acid load (PRAL) equation and we also recommend to test the relationship with serum bicarbonate.

Keywords: *chronic kidney disease, creatinine, dietary acid load, eGFR, urea*

PENDAHULUAN

Gagal ginjal kronis (GGK) adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh beberapa gangguan heterogen yang mempengaruhi struktur dan fungsi ginjal ditandai dengan penurunan *estimated glomerular filtration rate (eGFR)* dan albuminuria selama minimal 3 bulan (Barry & James, 2015). Penderita GGK akan membutuhkan terapi cuci darah atau hemodialisis rutin dengan frekuensi 2-3 kali per minggu tergantung dengan keparahan penyakit. Beberapa indikator penting yang dapat digunakan untuk mengetahui fungsi ginjal sekaligus keberhasilan dari hemodialisis adalah kadar ureum dan kreatinin (Idris, Mongan, & Memah, 2016). Peningkatan kadar ureum menunjukkan terjadinya gagal ginjal karena ureum akan dikeluarkan dari pembuluh darah oleh ginjal pada saat ginjal berfungsi secara normal (Suryawan, Arjani, & Sudarmanto, 2016). Di sisi lain, kadar kreatinin dalam darah merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk menilai fungsi ginjal karena konsentrasi dalam plasma dan ekskresi dalam urin dalam waktu 24 jam relatif konstan (Wahyuni, Surya, Hartati, & Sapang, 2018).

Studi *Global Burden Disease* melaporkan bahwa prevalensi global gagal ginjal kronis pada tahun 2017 adalah sebanyak 697,5 juta kasus (James et al., 2018). Hasil Riskesdas tahun 2018 menunjukkan prevalensi gagal ginjal kronis pada usia ≥ 15 tahun di Indonesia sebesar 3,8 permil pada tahun 2018 (Kemenkes, 2018). Perawatan GGK di Indonesia merupakan perawatan dengan pembiayaan kedua terbesar dari Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan Indonesia. Beban penyakit dari GGK diperkirakan akan meningkat dari tahun-tahun sebelumnya. Pada tahun 2030, GGK pada orang dewasa berusia 30 tahun atau lebih diperkirakan meningkat menjadi 16,7% dan menjadi penyebab kematian nomor lima secara global pada tahun 2040 (Foreman et al., 2018). Gagal ginjal kronis sering terjadi pada orang berusia 65 tahun atau lebih dan diikuti dengan orang berusia 45-64 tahun (CDC, 2021). Prevalensi gagal ginjal kronis secara global cenderung lebih tinggi terjadi pada perempuan, sedangkan perkembangan keparahan penyakit GGK lebih tinggi terjadi pada laki-laki. Di Indonesia, gagal ginjal banyak terjadi pada laki-laki dan orang yang tinggal di perkotaan

(Riskesdas, 2018). Hal ini mungkin disebabkan oleh hormon seks pada beberapa proses biologis yang terlibat dalam *kidney injury* (Goldberg & Krause, 2016). Berdasarkan studi yang dilakukan *Global Burden Disease* (2017), beberapa faktor risiko penyakit gagal ginjal kronis lainnya adalah glukosa plasma puasa tinggi, tekanan darah tinggi, indeks massa tubuh tinggi, dan diet tinggi natrium.

Diet adalah salah satu faktor utama dari beban asam yang harus dikeluarkan oleh ginjal untuk menjaga keseimbangan asam-basa. Beban asam atau keseimbangan antara makanan pemicu asam dan pemicu basa yang tinggi dapat merusak ginjal (Rebholz et al., 2015b). Penilaian kualitas diet pada penderita gagal ginjal kronis sesuai dengan rekomendasi yang ada penting untuk mengurangi risiko kekurangan gizi dan memperlambat percepatan perkembangan penyakit. Selain itu, kualitas diet juga dianggap sebagai salah satu hal yang berperan dalam pencegahan dan penanganan penyakit GGK. Salah satu cara yang dapat dilakukan untuk evaluasi kualitas diet pada penderita GGK adalah *dietary acid load (DAL)* (Nikniaz, Mahdavi, Akhavan Sabbagh, Nikniaz, & Shirmohammadi, 2022). *Dietary acid load (DAL)* merupakan beban asam makanan yang ditentukan berdasarkan keseimbangan makanan pemicu asam dan pemicu basa. Ada beberapa metode yang digunakan untuk mengestimasi DAL berdasarkan asupan makanan, salah satunya adalah *net endogenous acid production (NEAP)*. Perhitungan NEAP diperkirakan berdasarkan rasio asupan protein terhadap asupan kalium dalam makanan (Frassetto, Todd, Morris Jr, & Sebastian, 1998).

Diet dengan beban asam tinggi merangsang produksi amonium oleh sel tubulus untuk menetralkan beban ion hidrogen tubulus. Hal tersebut dapat menyebabkan hipertrofi tubular dan hiperfiltrasi glomerulus, tahap awal dan reversibel dari penyakit GGK (I. Osuna-Padilla, G. Leal-Escobar, C. Garza-García, & F. Rodríguez-Castellanos, 2019). Beberapa studi menemukan bahwa semakin tinggi DAL seseorang maka risiko terjadinya *end stage renal disease (ESRD)* meningkat, perkembangan penyakit ginjal lebih cepat, dan mengalami peningkatan albuminuria serta penurunan GFR (T. Banerjee et al., 2014;

Banerjee et al., 2015; Rebholz et al., 2015a; Toba et al., 2019). Selain itu, DAL yang tinggi dapat menyebabkan asidosis subklinis tingkat rendah meskipun konsentrasi bikarbonat serum normal pada penderita GGK (Julia J Scialla & Anderson, 2013).

Sejauh pengetahuan penulis, penelitian terkait *dietary acid load* (DAL) dan hubungannya dengan fungsi ginjal yang menunjukkan keparahan penyakit pada penderita gagal ginjal kronis dengan hemodialisis masih belum ada. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan *dietary acid load* (DAL) dengan fungsi ginjal pada penderita gagal ginjal kronis dengan hemodialisis.

METODE

Desain penelitian ini adalah *cross-sectional study* yang melibatkan subjek penderita gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis. Penelitian dilakukan di RSUD Kota Bogor, Jawa Barat pada bulan Agustus - September tahun 2022. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik RSUD Kota Bogor, Jawa Barat dengan nomor 018/KEPK-RSUD/EC/VII/2022. Sebanyak 50 penderita GGK dengan hemodialisis menjadi sampel dalam penelitian ini berdasarkan kriteria inklusi. Kriteria inklusi penelitian ini antara lain laki-laki dan perempuan yang didiagnosis dokter menderita gagal ginjal kronis dengan hemodialisis, bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*; penderita dan/atau keluarga dapat berkomunikasi dengan baik. Kriteria eksklusi adalah subjek mengundurkan diri, subjek meninggal pada saat penelitian, dan pemeriksaan eGFR, albumin, dan kreatinin subjek tidak lengkap. Rumus yang digunakan untuk penentuan jumlah sampel minimal adalah rumus perhitungan *correlation sample size* oleh Hulley et al (2013) dengan derajat kepercayaan 1,96 dan nilai r dari penelitian terdahulu adalah 0,392.

Variabel yang diteliti adalah *dietary acid load* (DAL) sebagai variabel independen dan fungsi ginjal sebagai variabel dependen. Variabel lain yaitu karakteristik subjek (usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, penyakit penyakit, kebiasaan merokok, dan kebiasaan berolahraga). Variabel tingkat pendidikan dikategorikan menjadi

pendidikan rendah dan pendidikan tinggi. Pendidikan rendah meliputi tidak sekolah, tamat SD, tamat SMP, sedangkan pendidikan tinggi meliputi tamat SMA dan tamat PTN/PTS. *Dietary acid load* (DAL) dihitung berdasarkan estimasi komposisi diet menggunakan persamaan *Net Endogenous Acid Production* (NEAP) (mEq/hari) yang dikembangkan oleh Frassetto et al (1998). Persamaan NEAP adalah sebagai berikut:

$$NEAP=54,5 [\text{protein} / \text{kaliium}] - 10,2$$

Data konsumsi pangan yang dibutuhkan untuk mengestimasi NEAP adalah asupan protein (gr/hari) dan kalium (mEq/hari) yang dikumpulkan melalui *semi quantitative food frequency questionnaire* (SQ-FFQ) dalam 1 bulan terakhir dengan alat bantu *booklet* foto bahan makanan. Data asupan pangan dalam ukuran rumah tangga (URT) yang didapatkan dikonversi beratnya dalam gram, kemudian dihitung kandungan zat gizi protein dan kalium dengan TKPI, *Nutrisurvey* 2007, dan *Food Database* USDA. Kandungan zat gizi makanan kemasan didapatkan dengan melihat label kemasan makanan tersebut.

Pengolahan dan analisis data dilakukan menggunakan perangkat lunak komputer *Microsoft Excel* 2010 dan *SPSS (Statistical Programme for Social Science) version 24.0 for Windows*. Pengolahan data terdiri dari tahap *editing, coding, entry, cleaning*, pengkategorian data, hingga analisis data. Data yang diolah dan dianalisis meliputi data karakteristik subjek, *dietary acid load*, skor CKD, *eGFR*, ureum dan kreatinin. Data yang diperoleh kemudian disajikan dalam bentuk tabel dan gambar serta dianalisis secara statistik.

Analisis data yang dilakukan adalah analisis univariat, bivariat dan multivariat. Analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan setiap variabel baik variabel dependen dan independen. Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan antara dua variabel, yaitu variabel dependen dengan salah satu independen. Uji hubungan antar *dietary acid load* dengan eGFR, ureum, dan kreatinin menggunakan uji korelasi *Spearman*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik subjek meliputi usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, riwayat penyakit,

kebiasaan merokok, dan kebiasaan berolahraga disajikan pada Tabel 1. Berdasarkan Tabel 1, sebanyak 48% subjek berada pada kelompok usia 45 – 64 tahun dan sebagian besarnya berjenis kelamin perempuan (56%). Jumlah subjek yang memiliki tingkat pendidikan rendah sama dengan tingkat pendidikan tinggi. Sebanyak 68% subjek memiliki penyakit penyerta hipertensi dan sebanyak 32% penyakit penyerta diabetes melitus. Hasil analisis deskriptif juga menunjukkan bahwa sebanyak 40% subjek pernah merokok dan 82% subjek memiliki kebiasaan berolahraga dengan frekuensi <3 kali per minggu (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Responden (N=50)

Karakteristik subjek	n	%
Usia		
18 – 44 tahun	19	38
45 – 64 tahun	24	48
> 65 tahun	7	14
Jenis kelamin		
Laki-laki	22	44
Perempuan	28	56
Tingkat pendidikan		
Rendah	25	50
Tinggi	25	50
Penyakit penyerta		
Diabetes		
Ya	16	32
Tidak	34	68
Hipertensi		
Ya	34	68
Tidak	16	32
Kebiasaan merokok		
Merokok	0	0
Pernah merokok	20	40
Tidak merokok	30	60
Kebiasaan berolahraga		
<3 kali per minggu	41	82
≥3 kali per minggu	9	18

Dietary acid load (DAL) adalah tingkat beban asam makanan yang diestimasi berdasarkan *net endogenous acid production* (NEAP). Estimasi DAL pada penelitian ini didapatkan berdasarkan data asupan penderita GJK yang dikumpulkan menggunakan SQ-FFQ. NEAP ditentukan oleh keseimbangan prekursor asam dan alkali dalam makanan. Protein adalah sumber utama asam nonvolatil melalui metabolisme menjadi sulfat dan asam organik lainnya, sedangkan alkali berasal dari garam kalium yang secara alami terdapat pada buah

dan sayuran. Berdasarkan hasil perhitungan DAL, diperoleh rerata *dietary acid load* (DAL) seluruh subjek adalah $88,9 \pm 29,6$ mEq/hari dengan nilai minimal – maksimal 27,6 – 181,1 mEq/hari (Tabel 2). Pada saat ini, belum ada rujukan terhadap kadar normal DAL, tetapi semakin tinggi kadar NEAP maka semakin tinggi DAL seseorang.

Penilaian fungsi ginjal dilakukan berdasarkan *estimated glomerular filtration rate* (eGFR), ureum dan kreatinin. Data tersebut didapatkan melalui catatan rekam medis penderita. Perhitungan eGFR menggunakan persamaan CKD-EPI *Creatinine* 2021. Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata laju filtrasi glomerulus berada pada stadium akhir (< 15 mL/mnt per 1,73 m²). Selain itu, hasil analisis juga mendapatkan bahwa rerata kadar ureum dan kreatinin di atas batas normal.

Tabel 2. Sebaran DAL dan Fungsi Ginjal Subjek

Variabel	Rujukan	Minimal - maksimal	Rerata±SD
<i>Dietary acid load</i> (DAL) (mEq/hari)	-	27,6 – 181,1	88,9 ± 29,6
Fungsi Ginjal			
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	> 90	3 – 28	8,8 ± 5,1
Ureum (mg/dL)	Normal: 16,6 – 48,5 Tinggi: > 48,5	28 – 137,2	82,3 ± 25,7
Kreatinin (mg/dL)	Laki-laki Normal: 0,67 – 1,17 Tinggi: > 1,1 Perempuan Normal: 0,51 – 0,95 Tinggi > 0,95	1,9 – 13,9	7,3 ± 2,7

Hasil analisis hubungan antara *dietary acid load* dengan fungsi ginjal (eGFR, ureum, kreatinin) dapat dilihat pada tabel 3. Hasil uji statistik menggunakan uji korelasi *Spearman* menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara *dietary acid load* dengan eGFR dengan arah korelasi negatif ($p=0,028$; $r=-0,311$). *Dietary acid load* dengan EGFR memiliki hubungan yang tidak

searah, artinya semakin tinggi *dietary acid load*, maka semakin rendah eGFR subjek.

Tabel 3. Hubungan *Dietary Acid Load* dengan eGFR, Ureum, dan Kreatinin

Variabel	eGFR		Ureum		Kreatinin	
	r	p value	r	p value	r	p value
DAL	-0,311	0,028*	0,327	0,021*	0,312	0,027*

*hubungan bermakna dengan uji korelasi spearman ($p < 0,05$)

Uji korelasi *spearman* menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara *dietary acid load* dengan ureum ($p=0,021$; $r=0,327$). *Dietary acid load* dengan ureum memiliki hubungan yang searah, semakin tinggi *dietary acid load*, maka semakin tinggi pula ureum subjek. Tabel 3 juga mendapatkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara *dietary acid load* dengan kreatinin dengan arah korelasi positif ($p=0,027$; $r=0,312$), artinya semakin tinggi *dietary acid load* subjek maka semakin tinggi pula kreatinin subjek.

Hasil penelitian mendapatkan sebagian besar subjek (48%) berada pada kelompok usia 45-64 tahun. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Badariah et al (2017), sebagian besar penderita gagal ginjal kronis adalah orang dengan kelompok usia 41 – 60 tahun (58%). Sebuah penelitian mendapatkan bahwa salah satu faktor risiko terjadinya gagal ginjal kronis adalah usia (Rizki & Andina, 2017). Seiring bertambahnya usia, ginjal akan mengalami proses penuaan normal seperti sistem organ lainnya yang dapat mempengaruhi fungsi ginjal. Perubahan yang terjadi dapat berupa berkurangnya jumlah jaringan ginjal dan jumlah nefron pada ginjal dan perubahan struktural pada glomerulus, tubulus, interstitium dan pembuluh darah (Denic, Glassock, & Rule, 2016). Fungsi ginjal menurun 10 ml/ menit/ 1,73 m² setiap usia bertambah 10 tahun, sehingga pada usia 40 tahun rata-rata kerusakan ringan terjadi pada ginjal dengan nilai GFR 60 – 89 ml/ menit/1,73 m². Penurunan tersebut sama dengan 10 % dari kemampuan normal fungsi ginjal (Badariah, Kusuma, & Dewi, 2017). Sebanyak 4 subjek pada penelitian ini berusia dibawah 30 tahun. Hal ini berhubungan dengan penyakit penyerta yang telah dialami subjek sebelumnya dan berkaitan dengan faktor risiko GGK, seperti hipertensi dan diabetes

melitus. Hal ini juga mungkin dapat disebabkan riwayat asupan minuman pemanis yang terlalu sering.

Sebagian besar subjek yang menderita GGK pada penelitian ini berjenis kelamin perempuan (56%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Bikbov *et al.* (2018) yang mendapatkan bahwa subjek perempuan lebih banyak mengalami GGK dibandingkan subjek laki-laki. Prevalensi GGK yang lebih tinggi pada perempuan memiliki potensi untuk diturunkan kepada generasi berikutnya, sehingga dapat membentuk lingkaran setan yang akan meningkatkan beban global penyakit tidak menular di masa depan jika tidak ada intervensi kesehatan masyarakat dan tidak memiliki akses ke program pencegahan dan perawatan kesehatan yang tepat (Bikbov, Perico, & Remuzzi, 2018). Berdasarkan hasil analisis, tidak ada perbedaan jumlah subjek yang memiliki tingkat pendidikan rendah dan tingkat pendidikan. Hal ini tidak sesuai dengan laporan Riskesdas (2018) yang mendapatkan bahwa prevalensi GGK terbanyak berdasarkan tingkat pendidikan terdapat pada orang yang memiliki pendidikan rendah sebanyak 18,22% dan pendidikan tinggi sebanyak 7,16%.

Hipertensi dan diabetes melitus merupakan salah satu faktor risiko dari gagal ginjal kronis. Sebanyak 68 % subjek memiliki riwayat penyakit hipertensi dan sebanyak 32 % memiliki riwayat penyakit diabetes melitus pada penelitian ini. Studi yang dilakukan oleh Tsuchida-Nishiwaki *et al* (2021) mendapatkan bahwa sebanyak 90,8% subjek mengalami hipertensi dan 61,1% subjek mengalami diabetes melitus. Hipertensi merupakan penyebab sekaligus akibat dari GGK dan mempengaruhi sebagian besar pasien GGK. Kontrol hipertensi penting pada penderita GGK karena dapat memperlambat perkembangan penyakit serta mengurangi risiko penyakit kardiovaskular (Pugh, Gallacher, & Dhaun, 2019). Hipertensi terjadi pada sekitar 80 sampai 85% pasien dengan GGK (Tsuchida-Nishiwaki et al., 2021). Tekanan darah yang tinggi dapat merusak pembuluh darah, sehingga mengurangi suplai darah ke salah satu organ penting seperti ginjal. Tekanan darah yang tinggi dalam jangka panjang dan tidak terkontrol juga akan menyebabkan tekanan intraglomerulus tinggi dan merusak filtrasi

glomerulus. Kerusakan glomerulus menyebabkan peningkatan filtrasi protein, sehingga menyebabkan peningkatan jumlah protein dalam urin secara tidak normal. Selain itu, hipertensi juga dapat menyebabkan kerusakan pada kapiler glomerulus dan meningkatkan tekanan kapiler glomerulus yang merangsang terjadinya glomerulosklerosis. Glomerulosklerosis selanjutnya dapat menyebabkan terjadinya hipoksia kronis yang menyebabkan kerusakan ginjal. Hipoksia memberi dampak terhadap kebutuhan metabolisme oksigen yang menyebabkan keluarnya substansi vasoaktif seperti *endotelin*, *angiotensin* dan *norepinephrine*. Aktivasi *renin-angiotensin system* (RAS) juga menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif akan berdampak terhadap penurunan efisiensi transport natrium dan kerusakan pada DNA, lipid & protein yang akan menyebabkan terjadinya tubulointerstitial fibrosis. Hal tersebut dapat memperparah terjadinya kerusakan ginjal (Kadir, 2018).

Diabetes melitus tipe-2 (DM tipe-2) merupakan etiologi penyakit ginjal kronis selain hipertensi (Rini, Hadisaputro, Lestariningsih, Nugroho, & Budijitno, 2018). Insiden dan prevalensi diabetes melitus terus bertambah secara signifikan di seluruh dunia karena peningkatan diabetes tipe 2. Peningkatan jumlah orang yang menderita diabetes ini berdampak besar pada perkembangan penyakit GJK, khususnya PGK-DM (Tuttle et al., 2014). Kadar gula darah tinggi dan tidak terkontrol pada penderita DM dapat merusak pembuluh darah pada ginjal serta nefron sehingga tidak berfungsi dengan baik. Selanjutnya, penderita diabetes melitus akan mengalami kelainan awal pada ginjal yang ditandai dengan adanya mikroalbuminuria. Jika tidak terkontrol, hal tersebut akan berkembang secara klinis menjadi proteinuria dan berlanjut dengan penurunan fungsi laju filtrasi glomerular dan berakhir dengan keadaan gagal ginjal. Sebanyak 30-40% penderita DM tipe 1 dan 20-30% penderita DM tipe 2 diperkirakan akan menderita nefropati diabetik suatu saat yang dapat berakhir dengan keadaan gagal ginjal (Taruna, 2015). Apabila berada pada stadium lanjut, kondisi ini akan mengakibatkan penderita GJK memerlukan pengobatan pengganti dengan cuci darah (Rivandi & Yonata, 2015).

Hasil penelitian mendapatkan bahwa sebanyak 40% subjek pernah merokok. Merokok adalah salah satu faktor risiko independen untuk perkembangan GJK. Sebuah studi *follow-up* 10 tahun berbasis komunitas di Jepang yang dilakukan oleh Yamagata *et al* (2007) yang menyelidiki 123.764 individu berusia > 40 tahun menemukan bahwa merokok adalah prediktor GJK pada laki-laki dan perempuan. Kohort tersebut menunjukkan bahwa merokok meningkatkan risiko proteinuria dan disfungsi ginjal pada laki-laki dan perempuan (Yamagata et al., 2007). Risiko yang sama pada laki-laki dan perempuan juga ditemukan dalam studi *cross-sectional* berbasis populasi di Norwegia (Hallan et al., 2006). Hasil analisis juga menunjukkan bahwa 82% subjek memiliki kebiasaan berolahraga dengan frekuensi <3 kali per minggu. Pasien GJK direkomendasikan untuk melakukan aktivitas fisik dan olahraga jika tidak memiliki kontraindikasi. Aktivitas fisik mungkin memiliki efek menguntungkan pada hasil jangka panjang pada orang yang hidup dengan penyakit ginjal kronis. Hal ini disebabkan karena cukup dapat mengurangi risiko kardiovaskuler dan memiliki efek menguntungkan pada tekanan darah. Namun, hal tersebut harus dilakukan dengan pengawasan seseorang yang memenuhi syarat untuk memberikan program olahraga pada populasi dengan penyakit kronis (Baker et al., 2022). Data dari *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS) melaporkan bahwa 43,9% pasien hemodialisis tidak melakukan aktivitas fisik atau olahraga, sehingga berhubungan dengan *health-related quality of life* (HRQoL) yang buruk, gejala depresi, dan peningkatan angka kematian (Tentori et al., 2010). Selain itu, penelitian yang dilakukan pada 296 pasien mendapatkan bahwa latihan yang sederhana, berbasis rumah, dengan intensitas rendah yang dikelola oleh petugas dialisis dapat meningkatkan kinerja fisik dan kualitas hidup pasien yang menjalani dialisis (Manfredini et al., 2017).

Analisis hubungan *dietary acid load* dengan eGFR menunjukkan ada hubungan yang signifikan antara *dietary acid load* dengan eGFR dengan arah negatif ($p=0,028$), artinya semakin tinggi *dietary acid load*, maka semakin rendah eGFR subjek. Hal ini sejalan dengan penelitian Ko *et al* (2017) yang mendapatkan bahwa ada hubungan

antara *dietary acid load* dengan eGFR pada lansia di Korea. Protein makanan diyakini sebagai salah satu modulator utama GFR dalam kondisi fisiologis dan dikaitkan dengan peningkatan risiko perkembangan dan perkembangan GGK melalui hiperfiltrasi ginjal. Hiperfiltrasi ginjal salah satu mekanisme perkembangan GGK dan reversibel. Protein makanan, khususnya protein hewani, sebagai sumber beban asam makanan telah dikaitkan dengan berbagai kondisi klinis, termasuk risiko GGK yang lebih tinggi pada populasi umum dan perkembangan GGK (So, Song, Lee, & Yoon, 2016). Subjek pada penelitian ini mengonsumsi sumber protein hewani adalah 2 – 3 kali dalam sehari dan sumber protein nabati 1 – 2 kali dalam sehari. Bahan makanan sumber protein yang sering dikonsumsi pada subjek penelitian ini adalah telur, daging ayam, hati ayam, daging sapi, ikan emas, ikan nila, tahu, dan tempe. DAL ditentukan oleh produksi asam oleh asam amino yang mengandung sulfur dari protein yang diimbangi oleh pembentukan bikarbonat dari garam kalium yang mengandung alkali. Estimasi DAL menggambarkan total beban diet asam non-volatil yang masuk ke dalam tubuh dan dapat diperkirakan secara tidak langsung dengan rasio asupan protein dan kalium (Ko et al., 2017). DAL yang tinggi dapat memberikan dampak negatif terhadap perkembangan penyakit ginjal, seperti meningkatkan resiko ESRD, meningkatkan resiko asidosis metabolik, dan meningkatkan tekanan darah sistolik dan konsentrasi trigliserida (Banerjee et al., 2015; Haghghatdoost, Najafabadi, Bellissimo, & Azadbakht, 2015; Ikizler et al., 2016).

NEAP yang lebih tinggi juga berhubungan penurunan GFR yang lebih cepat di antara orang Afrika-Amerika dengan penyakit ginjal hipertensi. Pada studi tersebut, NEAP lebih kuat dipengaruhi oleh variabilitas asupan kalium. NEAP diestimasi berdasarkan keseimbangan asupan protein dan kalium dalam makanan dan berhubungan kuat dengan penurunan GFR dibandingkan asupan protein atau kalium saja. Pedoman klinis saat ini merekomendasikan pasien GGK untuk membatasi asupan protein. Rekomendasi asupan protein pada pasien GGK dengan hemodialisis adalah 1,0 – 1,2 kg/BB per hari. Protein yang diberikan minimal 50%

dengan kandungan biologis tinggi (protein hewani). Penggunaan protein nabati kurang begitu menguntungkan karena biasanya mempunyai kadar kalium yang lebih tinggi, kecuali bahan makanan yang berasal dari kedelai seperti tahu dan tempe. Studi tersebut menemukan bahwa bahwa keseimbangan asupan protein dengan sumber alami alkali, seperti buah-buahan dan sayuran, juga merupakan hal yang penting (J. J. Scialla et al., 2012). Oleh karena itu, produksi asam endogen bersih adalah salah satu faktor risiko yang berpotensi untuk dimodifikasi pada penderita GGK yang progresif.

Diet dengan DAL yang tinggi dapat menyebabkan nilai pH darah menurun hingga ke batas nilai normal terendah. Jika tidak ada mekanisme homeostatis atau modifikasi diet, hal tersebut dapat menimbulkan ketidakseimbangan asam basa tubuh yang disebut asidosis metabolik kronis (Ramadhan & Wijayanti, 2017). Selanjutnya asidosis metabolik dapat menyebabkan peningkatan ekskresi kalsium urin, peningkatan reabsorpsi sitrat yang mendukung perkembangan batu ginjal, peningkatan ekskresi amonium dan penurunan ekskresi asam urat yang mempengaruhi perkembangan GGK. Selain itu, diet dengan DAL yang tinggi dapat merangsang produksi amonium oleh sel tubulus untuk menetralkan beban ion hidrogen tubulus, sehingga menyebabkan hipertrofi tubular dan hiperfiltrasi glomerulus, yang merupakan tahap awal dan reversibel dari penyakit GGK. Peningkatan konsentrasi ion hidrogen intratubular disertai dengan peningkatan produksi endotelin-1, angiotensin II dan aldosterone menyebabkan penurunan GFR jika konsumsi makanan seseorang terus menerus mengandung DAL yang tinggi dalam jangka waktu yang lama (I. A. Osuna-Padilla, G. Leal-Escobar, C. A. Garza-García, & F. E. Rodríguez-Castellanos, 2019).

Uji korelasi *spearman* mendapatkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara *dietary acid load* dengan ureum ($p=0,021$; $r=0,327$). *Dietary acid load* dengan ureum memiliki hubungan yang searah, semakin tinggi *dietary acid load*, maka semakin tinggi pula ureum subjek. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Haghghatdoost *et al* (2015) yang mendapatkan ada hubungan positif yang signifikan antara *dietary acid load* dengan dengan BUN pada pasien

nefropati diabetik ($p=0,02$) (Haghighatdoost et al., 2015). Sejauh yang diketahui, belum ada penelitian terdahulu yang membahas lebih lanjut mengenai hubungan DAL dengan fungsi ginjal berdasarkan ureum. Adanya hubungan DAL yang tinggi dengan kadar ureum yang tinggi mungkin diakibatkan dari tingginya beban asam yang dihasilkan oleh protein dan konsekuensi peningkatan metabolisme protein dari asupan protein yang tinggi. Protein, khususnya protein hewani, sebagai makanan pemicu asam dimetabolisme menjadi produk limbah asam. Protein hewani memiliki kadar fosfor yang tinggi, sehingga berkontribusi terhadap keasaman cairan tubuh. Selain itu, diet tinggi protein juga dapat menyebabkan komplikasi metabolik. Diet tinggi protein dapat menyebabkan peningkatan kadar ureum dan produk limbah nitrogen lainnya (Silva, Moço, Antunes, Ferreira, & Moreira, 2021). Ureum adalah produk sisa dari pemecahan protein dalam tubuh yang disintesis di hati dan dibuang oleh ginjal. Peningkatan kadar ureum darah bergantung pada penurunan fungsi filtrasi glomerulus (Idris et al., 2016). Pada keadaan GGK, dimana laju filtrasi glomerulus menurun maka ureum tidak dapat dibuang secara normal. Asupan protein yang tinggi melebihi kebutuhan dapat digunakan lebih lanjut untuk pembentukan ureum. Jumlah urea yang terbentuk menggambarkan tingkat protein dalam makanan dan risiko berkembangnya komplikasi uremia (Weiner, Mitch, & Sands, 2015). Sebuah studi *Randomized controlled trial* (RCT) selama 2 tahun mendapatkan bahwa asupan protein makanan yang tinggi berhubungan dengan konsentrasi BUN yang lebih tinggi (Friedman et al., 2012).

Hubungan DAL dengan ureum juga mungkin terjadi akibat dari peningkatan beban asam makanan yang menyebabkan peningkatan konsentrasi amonium. Selanjutnya, makanan penginduksi asam tersebut juga memberikan dampak terhadap ginjal melalui toksisitas tubular dari peningkatan konsentrasi amonium dan aktivasi sistem renin-angiotensin (Tanushree Banerjee et al., 2014). Metabolisme amonia ginjal dapat dipengaruhi oleh asupan protein dari makanan. Diet tinggi protein, khususnya tinggi asam amino yang mengandung sulfur, dapat meningkatkan produksi asam endogen dan menyebabkan peningkatan paralel dalam ekskresi amonia (Remer & Manz, 1994; Weiner et al., 2015). Setelah asupan

tinggi protein, peningkatan kandungan amonia vena ginjal dapat meningkatkan kadar amonia plasma, karena hanya sekitar 50% ammonia yang dihasilkan akan dieskresikan dalam urin (Busque & Wagner, 2009). Amonia sisa dalam jumlah yang sama memasuki sirkulasi sistemik melalui vena ginjal. Amonia yang masuk ke sirkulasi sistemik mengalami metabolisme di hati dan menghasilkan urea, yang mungkin dapat meningkatkan kadar urea dalam tubuh (Weiner et al., 2015).

Ada hubungan yang signifikan antara *dietary acid load* dengan kreatinin dengan arah korelasi positif ($p=0,027$; $r=0,312$), artinya semakin tinggi *dietary acid load* subjek maka semakin tinggi pula kreatinin subjek. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Haghighatdoost et al (2015) yang mendapatkan ada hubungan positif yang signifikan *dietary acid load* dengan dengan kreatinin pada penderita nefropati diabetik ($p=0,002$) (Haghighatdoost et al., 2015). Asupan makanan dapat berperan sebagai prekursor asam setelah metabolisme, terutama asupan makanan yang mengandung tinggi protein dan fosfor. Asupan makanan yang tinggi protein hewani dan rendah buah dan sayur dapat meningkatkan *dietary acid load* hingga 50 – 100 mEq/hari. Jumlah asam yang dieskresikan akan tergantung pada kandungan asam amino makan. Penelitian yang dilakukan Kanbara et al (2012) mendapatkan bahwa kelompok dengan *acidic diet* memiliki kreatinin serum, kreatinin urin, dan klirens kreatinin yang lebih tinggi dibandingkan kelompok dengan *alkaline diet*, namun hasil uji statistik kedua kelompok tersebut menunjukkan hasil yang tidak berbeda nyata (Kanbara, Miura, Hyogo, Chayama, & Seyama, 2012).

Hipertrofi tubular dan hiperfiltrasi glomerulus merupakan tahap yang *reversible* pada GGK. Hal ini dapat disebabkan oleh diet dengan beban asam tinggi yang merangsang produksi amonium oleh sel tubulus untuk menetralkan beban ion hidrogen tubulus. Lalu, konsentrasi ion hidrogen intratubular akan meningkat dan disertai dengan peningkatan produksi endotelin-1, angiotensin II dan aldosteron, zat yang merangsang produksi faktor profibrotik yang selanjutnya dapat menyebabkan penurunan GFR jika diet dengan beban asam tinggi dalam waktu yang lama (I. Osuna-Padilla et al., 2019; Rodrigues Neto

Angéloco, Arces de Souza, Almeida Romão, & Garcia Chiarello, 2018). Penurunan GFR akan menyebabkan konsentrasi kreatinin meningkat sebagai konsekuensi dari *dietary acid load* yang tinggi terhadap fungsi ginjal. Pada kondisi lain, *dietary acid load* yang tinggi menandakan bahwa seseorang mengonsumsi makanan pemicu asam tinggi dan pemicu basa rendah. Sumber makanan pemicu asam salah satunya adalah protein. Asupan protein makanan yang tinggi tersebut selanjutnya dapat meningkatkan kadar kreatinin melalui katabolisme protein (Juraschek, Appel, Anderson, & Miller, 2013).

KESIMPULAN DAN SARAN

Ada hubungan antara *dietary acid load* (DAL) dengan eGFR, ureum, dan kreatinin pada pasien GJK dengan hemodialisis ($p=0,028$, $p=0,021$, $p=0,027$). Tingkat *dietary acid load* berperan penting terhadap perkembangan dan keparahan penyakit gagal ginjal kronis. Oleh karena itu, rekomendasi diet untuk penderita GJK dengan hemodialisis perlu memperhatikan beban asam diet yang berasal dari bahan makanan dengan catatan memperhatikan kondisi hiperkalemia pada masing-masing penderita. Penelitian ini masih bersifat *cross sectional*, selanjutnya disarankan untuk melakukan penelitian dengan desain eksperimental, *case control* atau *cohort* untuk mengkonfirmasi pengaturan DAL pada pasien GJK dengan hemodialisis terutama terkait sumber basa seperti buah dan sayuran. Selain itu, juga disarankan untuk menggunakan persamaan lain dalam mengestimasi DAL seperti persamaan *net acid excretion* (NAE) dan *potential renal acid load* (PRAL).

DAFTAR PUSTAKA

- Badariah, B., Kusuma, F. H. D., & Dewi, N. (2017). Karakteristik Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis di RSUD Kabupaten Kotabaru. *Nursing News: Jurnal Ilmiah Keperawatan*, 2(2). doi: 10.33366/nn.v2i2.472
- Baker, L. A., March, D. S., Wilkinson, T. J., Billany, R. E., Bishop, N. C., Castle, E. M., . . . Burton, J. O. (2022). Clinical practice guideline exercise and lifestyle in chronic kidney disease. *BMC Nephrology*, 23(1), 75. doi: 10.1186/s12882-021-02618-1
- Banerjee, T., Crews, D. C., Wesson, D. E., Tilea, A., Saran, R., Rios Burrows, N., . . . Powe, N. R. (2014). Dietary acid load and chronic kidney disease among adults in the United States. *BMC Nephrology*, 15(1), 1-12.
- Banerjee, T., Crews, D. C., Wesson, D. E., Tilea, A., Saran, R., Rios Burrows, N., . . . Powe, N. R. (2014). Dietary acid load and chronic kidney disease among adults in the United States. *BMC Nephrol*, 15, 137. doi: 10.1186/1471-2369-15-137
- Banerjee, T., Crews, D. C., Wesson, D. E., Tilea, A. M., Saran, R., Ríos-Burrows, N., . . . Powe, N. R. (2015). High Dietary Acid Load Predicts ESRD among Adults with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 26(7), 1693-1700. doi: 10.1681/asn.2014040332
- Barry, R., & James, M. T. (2015). Guidelines for classification of acute kidney diseases and disorders. *Nephron*, 131(4), 221-226.
- Bikbov, B., Perico, N., & Remuzzi, G. (2018). Disparities in Chronic Kidney Disease Prevalence among Males and Females in 195 Countries: Analysis of the Global Burden of Disease 2016 Study. *Nephron*, 313-318. doi: 10.1159/000489897
- Busque, S. M., & Wagner, C. A. (2009). Potassium restriction, high protein intake, and metabolic acidosis increase expression of the glutamine transporter SNAT3 (Slc38a3) in mouse kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*, 297(2), F440-450. doi: 10.1152/ajprenal.90318.2008
- CDC. (2021). Chronic Kidney Disease in the United States. from US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention
- Denic, A., Glasscock, R. J., & Rule, A. D. (2016). Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Advances in chronic kidney disease*, 23(1), 19-28. doi: 10.1053/j.ackd.2015.08.004
- Foreman, K. J., Marquez, N., Dolgert, A., Fukutaki, K., Fullman, N., McGaughey, M., . . . Murray, C. J. L. (2018). Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet*, 392(10159), 2052-2090. doi: 10.1016/s0140-6736(18)31694-5

- Frassetto, L. A., Todd, K. M., Morris Jr, R. C., & Sebastian, A. (1998). Estimation of net endogenous noncarbonic acid production in humans from diet potassium and protein contents. *The American journal of clinical nutrition*, 68(3), 576-583.
- Friedman, A. N., Ogden, L. G., Foster, G. D., Klein, S., Stein, R., Miller, B., . . . Rosenbaum, D. R. (2012). Comparative effects of low-carbohydrate high-protein versus low-fat diets on the kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(7), 1103-1111.
- Goldberg, I., & Krause, I. (2016). The role of gender in chronic kidney disease. *Emj*, 1(2), 58-64.
- Haghighatdoost, F., Najafabadi, M. M., Bellissimo, N., & Azadbakht, L. (2015). Association of dietary acid load with cardiovascular disease risk factors in patients with diabetic nephropathy. *Nutrition*, 31(5), 697-702. doi: 10.1016/j.nut.2014.11.012
- Hallan, S., de Mutsert, R., Carlsen, S., Dekker, F. W., Aasarød, K., & Holmen, J. (2006). Obesity, smoking, and physical inactivity as risk factors for CKD: are men more vulnerable? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 47(3), 396-405. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.11.027
- Idris, N. A., Mongan, A. E., & Memah, M. F. (2016). Gambaran kadar kalsium pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 non dialisis. *e-Biomedik*, 4(1). doi: 10.35790/ebm.v4i1.10870
- Ikizler, H. O., Zelnick, L., Ruzinski, J., Curtin, L., Utzschneider, K. M., Kestenbaum, B., . . . de Boer, I. H. (2016). Dietary Acid Load is Associated With Serum Bicarbonate but not Insulin Sensitivity in Chronic Kidney Disease. *J Ren Nutr*, 26(2), 93-102. doi: 10.1053/j.jrn.2015.08.008
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., . . . Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789-1858. doi: 10.1016/s0140-6736(18)32279-7
- Juraschek, S. P., Appel, L. J., Anderson, C. A., & Miller, E. R., 3rd. (2013). Effect of a high-protein diet on kidney function in healthy adults: results from the OmniHeart trial. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 61(4), 547-554. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.10.017
- Kadir, A. (2018). Hubungan patofisiologi hipertensi dan hipertensi renal. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 5(1), 15-25. doi: 10.30742/jikw.v5i1.2
- Kanbara, A., Miura, Y., Hyogo, H., Chayama, K., & Seyama, I. (2012). Effect of urine pH changed by dietary intervention on uric acid clearance mechanism of pH-dependent excretion of urinary uric acid. *Nutrition Journal*, 11(1), 1-7.
- Kemenkes. (2018). *Riset Kesehatan Dasar*. Jakarta: Kemenkes.
- Ko, B. J., Chang, Y., Ryu, S., Kim, E. M., Lee, M. Y., Hyun, Y. Y., & Lee, K. B. (2017). Dietary acid load and chronic kidney disease in elderly adults: Protein and potassium intake. *PloS one*, 12(9), e0185069. doi: 10.1371/journal.pone.0185069
- Manfredini, F., Mallamaci, F., D'Arrigo, G., Baggetta, R., Bolignano, D., Torino, C., . . . Zoccali, C. (2017). Exercise in Patients on Dialysis: A Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 28(4), 1259-1268. doi: 10.1681/asn.2016030378
- Nikniaz, Z., Mahdavi, R., Akhavan Sabbagh, M., Nikniaz, L., & Shirmohammadi, M. (2022). Comparison of dietary acid load score between celiac patients and healthy population. *BMC Nutrition*, 8(1), 18. doi: 10.1186/s40795-022-00512-z
- Osuna-Padilla, I., Leal-Escobar, G., Garza-García, C., & Rodríguez-Castellanos, F. (2019). Dietary acid load: mechanisms and evidence of its health repercussions. *Nefrología (English Edition)*, 39(4), 343-354.
- Osuna-Padilla, I. A., Leal-Escobar, G., Garza-García, C. A., & Rodríguez-Castellanos, F. E. (2019). Dietary Acid Load: mechanisms and evidence of its health repercussions. *Nefrología (Engl Ed)*, 39(4), 343-354. doi: 10.1016/j.nefro.2018.10.005
- Pugh, D., Gallacher, P. J., & Dhaun, N. (2019). Management of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Drugs*, 79(4), 365-379. doi: 10.1007/s40265-019-1064-1
- Ramadhan, N. R., & Wijayanti, H. S. (2017). Dietary acid load, keseimbangan asam basa tubuh dan resistensi insulin pada remaja obesitas. *Journal of Nutrition College*, 6(1), 69-75. doi: 10.14710/jnc.v6i1.16895

- Rebholz, C. M., Coresh, J., Grams, M. E., Steffen, L. M., Anderson, C. A., Appel, L. J., & Crews, D. C. (2015a). Dietary Acid Load and Incident Chronic Kidney Disease: Results from the ARIC Study. *American journal of nephrology*, *42*(6), 427-435. doi: 10.1159/000443746
- Rebholz, C. M., Coresh, J., Grams, M. E., Steffen, L. M., Anderson, C. A. M., Appel, L. J., & Crews, D. C. (2015b). Dietary Acid Load and Incident Chronic Kidney Disease: Results from the ARIC Study. *American journal of nephrology*, *42*(6), 427-435. doi: 10.1159/000443746
- Remer, T., & Manz, F. (1994). Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein. *Am J Clin Nutr*, *59*(6), 1356-1361. doi: 10.1093/ajcn/59.6.1356
- Rini, S., Hadisaputro, S., Lestariningsih, L., Nugroho, H., & Budijitno, S. (2018). Faktor risiko penyakit ginjal kronik diabetes (PGK-DM) pada diabetes mellitus tipe-2 (Studi di RSUD DR Soedarso Kota Pontianak Provinsi Kalimantan Barat). *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas*, *3*(2), 101-108. doi: 10.14710/jekk.v3i2.4029
- Rivandi, J., & Yonata, A. (2015). Hubungan diabetes melitus dengan kejadian gagal ginjal kronik. *Jurnal Majority*, *4*(9), 27-34.
- Rizki, F., & Andina, M. (2017). Karakteristik Penderita Hipertensi Dengan Gagal Ginjal Kronik Di Instalasi Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Haji Medan Tahun 2015. *Jurnal Ibnu Sina Biomedika*, *1*(1), 87-96. doi: 10.30596%2Fisb.v1i1.1111
- Rodrigues Neto Angéloco, L., Arces de Souza, G. C., Almeida Romão, E., & Garcia Chiarello, P. (2018). Alkaline Diet and Metabolic Acidosis: Practical Approaches to the Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*, *28*(3), 215-220. doi: 10.1053/j.jrn.2017.10.006
- Scialla, J. J., & Anderson, C. A. (2013). Dietary acid load: a novel nutritional target in chronic kidney disease? *Advances in chronic kidney disease*, *20*(2), 141-149.
- Scialla, J. J., Appel, L. J., Astor, B. C., Miller, E. R., 3rd, Beddhu, S., Woodward, M., . . . Anderson, C. A. (2012). Net endogenous acid production is associated with a faster decline in GFR in African Americans. *Kidney Int*, *82*(1), 106-112. doi: 10.1038/ki.2012.82
- Silva, L., Moço, S. A., Antunes, M. L., Ferreira, A. S., & Moreira, A. C. (2021). Dietary Acid Load and Relationship with Albuminuria and Glomerular Filtration Rate in Individuals with Chronic Kidney Disease at Predialysis State. *Nutrients*, *14*(1), 170.
- So, R., Song, S., Lee, J. E., & Yoon, H. J. (2016). The Association between Renal Hyperfiltration and the Sources of Habitual Protein Intake and Dietary Acid Load in a General Population with Preserved Renal Function: The KoGES Study. *PLoS one*, *11*(11), e0166495. doi: 10.1371/journal.pone.0166495
- Suryawan, D., Arjani, I., & Sudarmanto, I. (2016). Gambaran kadar urea dan kreatinin serum pada pasien gagal ginjal kronis yang menjalani terapi hemodialisis di RSUD Sanjiwani Gianyar. *Meditory*, *4*(2), 145-153. doi: 10.33992/m.v4i2.64
- Taruna, A. (2015). Hubungan Diabetes Melitus Dengan Kejadian Gagal Ginjal Kronik Di RSUD Dr. H. Abdoel Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2013. *Jurnal Medika Malahayati*, *2*(4), 164-168. doi: 10.33024/jmm.v2i4.1987
- Tentori, F., Elder, S. J., Thumma, J., Pisoni, R. L., Bommer, J., Fissell, R. B., . . . Saran, R. (2010). Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *25*(9), 3050-3062. doi: 10.1093/ndt/gfq138
- Toba, K., Hosojima, M., Kabasawa, H., Kuwahara, S., Murayama, T., Yamamoto-Kabasawa, K., . . . Tanabe, N. (2019). Higher estimated net endogenous acid production with lower intake of fruits and vegetables based on a dietary survey is associated with the progression of chronic kidney disease. *BMC Nephrology*, *20*(1), 1-11.
- Tsuchida-Nishiwaki, M., Uchida, H. A., Takeuchi, H., Nishiwaki, N., Maeshima, Y., Saito, C., . . . Yamagata, K. (2021). Association of blood pressure and renal outcome in patients with chronic kidney disease; a post hoc analysis of FROM-J study. *Scientific Reports*, *11*(1), 14990. doi: 10.1038/s41598-021-94467-z
- Tuttle, K. R., Bakris, G. L., Bilous, R. W., Chiang, J. L., de Boer, I. H., Goldstein-Fuchs, J., . . . Molitch, M. E. (2014). Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*, *37*(10), 2864-2883. doi: 10.2337/dc14-1296

Wahyuni, Y., Surya, R., Hartati, L. S., & Sapang, M. (2018, 2018 Sep 26-28). *Diet Quality and Ureum, Creatinine Levels in Patients with Chronic Kidney Disease in the Patient Wards of General Hospital Fatmawati, South Jakarta*. Paper presented at the The 1st International Conference on Recent Innovations, Jakarta, Indonesia.

Weiner, I. D., Mitch, W. E., & Sands, J. M. (2015). Urea and Ammonia Metabolism and the Control

of Renal Nitrogen Excretion. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(8), 1444-1458. doi: 10.2215/cjn.10311013

Yamagata, K., Ishida, K., Sairenchi, T., Takahashi, H., Ohba, S., Shiigai, T., . . . Koyama, A. (2007). Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int*, 71(2), 159-166. doi: 10.1038/sj.ki.5002017