

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronis (PGK) didefinisikan sebagai gangguan pada ginjal yang ditandai dengan abnormalitas struktur ataupun fungsi ginjal yang berlangsung lebih dari 3 bulan. Prevalensi PGK lebih tinggi pada negara berkembang, dibandingkan dengan negara maju. Data dari *Indonesian Renal Registry* (IRR) tahun 2018 melaporkan terus terjadi peningkatan jumlah pasien baru yang menderita PGK setiap tahun di Indonesia. Peningkatan jumlah pasien baru penderita PGK sebanyak 25.446 pasien pada tahun 2016 menjadi 30.831 pasien di tahun 2017 dan 66.433 pasien baru yang menderita PGK pada tahun 2018. Prevalensi PGK di Sumatera Barat menurut IRR 2018 yaitu 0,2%. Prevalensi PGK tertinggi sebanyak 0,4% yaitu di kabupaten Tanah Datar dan kota Solok dengan angka kejadian PGK tertinggi pada kelompok usia 45-54 tahun sekitar 0,6%. Kota Padang didapatkan prevalensi PGK 0,3%. Menurut laporan tahunan rumah sakit M Djamil padang tahun 2019 PGK merupakan peringkat pertama dari 10 penyakit rawat jalan terbanyak dengan jumlah 13.844 orang dan sebagian besar pasien tetap menjalani puasa ramadan meskipun tanpa mengetahui efek dari puasa ramadan tersebut.^{1,2}

Penyakit ginjal kronis memiliki berbagai macam etiologi yang mengakibatkan penurunan fungsi ginjal progresif dan berakhir dengan kondisi gagal ginjal. Gagal ginjal adalah suatu keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal *irreversible* sehingga pada suatu saat akan memerlukan terapi pengganti ginjal

permanen, seperti dialisis atau transplantasi ginjal. Patofisiologi penyakit ginjal kronis tergantung pada penyakit yang mendasarinya. Namun pada perkembangannya berlangsung kurang lebih sama yaitu pengurangan massa ginjal, mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nefron*) sebagai respons terhadap pengurangan jumlah nefron akibat inflamasi oleh hormon vasoaktif, sitokin, dan *growth factors*.³

Inflamasi adalah suatu kumpulan gejala dan tanda yang awalnya diketahui pada suatu infeksi, namun kemudian inflamasi diketahui juga disebabkan oleh berbagai hal non-infeksi. Mitokondria sebagai suatu organel yang memproduksi energi memiliki peranan penting dalam proses inflamasi, gangguan regulasi mitokondrial dapat meningkatkan *mitochondrial-derived reactive oxygen species* (mROS) yang akan menginduksi peningkatan sitokin proinflamasi. Konsentrasi sitokin proinflamasi pada PGK beberapa kali lebih tinggi dibandingkan pada individu yang sehat karena adanya penurunan fungsi ginjal dan peningkatan produksi sitokin.^{3,4}

Marker inflamasi penting pada PGK adalah *C-reactive protein* (CRP), interleukin (IL)-1, IL-6, *Tumor necrosis factor α* (TNF- α), adipokines, molekul adhesi, dan ligan *cluster of differentiation* (CD) 40. IL-6 diketahui memainkan peran utama terkait dengan inflamasi yang terjadi pada pasien PGK. IL-6 merupakan suatu polipeptida yang mendorong aktivasi dan proliferasi limfosit, diferensiasi sel B, dan regulasi sintesis protein aktif, fibrinogen, serta albumin. Fredrik *et al* (2022) menyebutkan IL-6 memiliki peran penting dalam faktor prognostik pada pasien PGK. Hal ini disebabkan karena IL-6 berperan pada berbagai proses homeostatik yang

termasuk pada resiko oportunistik dan infeksi berat. Hal inilah yang membedakannya dengan marker inflamasi lainnya seperti TNF- α dan IL-1 yang merupakan prognostik khusus pada kejadian kardiovaskular. Berdasarkan studi metaanalisis Obaida *et al* (2023) Peningkatan IL-6 pada pasien PGK dikaitkan dengan kematian oleh kardiovaskular maupun faktor lainnya, kekurangan gizi, serta kadar eritopoetin, sehingga hal ini dapat digunakan sebagai suatu penanda prognostik.^{4,5}

Proses inflamasi pada kerusakan ginjal terjadi akibat aktivasi kemokin dan sitokin proinflamasi yang merangsang sel monosit, neutrofil, dan makrofag untuk ke lokasi kerusakan dan mengaktifkan berbagai jalur proinflamasi, termasuk aktivasi jalur transkripsi *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- κ B). Aktivasi sitokin proinflamasi melalui jalur NF- κ B pertama kali diidentifikasi pada tahun 1986 sebagai faktor transkripsi dengan ikatan spesifik afinitas untuk rantai DNA dekamerik yang terletak didalam gen rantai imunoglobulin kappa sel B matur dan plasma sel.^{6,7}

Nuclear Factor Kappa Beta (NF- κ B) diketahui terlibat sebagai mediator pada inflamasi dan fibrosis ginjal. Sterner (2014) dan Kiryluk (2014) telah membuktikan bahwa NF- κ B berhubungan dengan kelaian ginjal oleh sistem imun seperti nefritis lupus, dan IgA nefropati yang mengaktifkan NF- κ B dalam sel mesangial dengan memodulasi fungsi proteasome. Selain itu Donnhoo *et al* (1999) menyebutkan pada hewan percobaan yang diinduksi untuk menjadi suatu urotelial obstruksi ataupun iskemik serta fibrosis tubulointestinal ditemukan peningkatan aktivitas NF- κ B.^{8,9,10}

Tingginya kadar glukosa dapat mengaktifkan *Toll like receptor 4* (TLR4) dan NF- κ B sebagai mediator proinflamasi pada *diabetic kidney disease* (DKD). Beberapa agen patologis lain berhubungan dengan penyakit ginjal sebagai penginduksi NF- κ B

seperti hiperhomosisteinemia yaitu suatu kondisi yang ditandai dengan peningkatan abnormal kadar homosistein, sehingga dengan menghambat aktivasi jalur NF- κ B dapat menekan inflamasi yang mencegah progresifitas fibrosis ginjal. White *et al* (2020) menyebutkan *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- κ B) merupakan faktor transkripsi paling dominan dan stabil yang telah diteliti pada proses inflamasi PGK.⁷

Tatalaksana definitif dari pasien PGK ini sampai sekarang masih belum ditemukan, sehingga tujuan terapi sampai saat ini adalah memperlambat progresivitasnya. Menurut Eftimovska (2008) dan Mallamici (2024) faktor penting menghambat progresivitas PGK adalah dengan memperbaiki metabolisme dan homeostatik, yaitu dengan menjaga glukosa darah dan tekanan darah terkontrol, menurunkan proteinuria, mencegah dislipidemia, obesitas, ataupun malnutrisi yang dapat dicapai dengan memperbaiki pola diet. Osman *et al* (2020) menyebutkan salah satu cara pengaturan pola diet yang dapat dilakukan adalah dengan puasa ramadan. Pada saat puasa ramadan terjadi perubahan pola diet yang signifikan terutama dalam hal jadwal makan dan frekuensinya, sehingga akan mempengaruhi komposisi diet dalam intake nutrisi, dan energinya. Pada saat puasa terjadinya perubahan kondisi sirkadian tubuh yaitu kekurangan energi saat disiang hari ketika beraktivitas, sel akan merespon dengan meningkatkan aktivitas biogenesis mitokondria, menurunkan respon inflamasi dan meningkatkan aktivitas antioksidan.^{11,12,13}

Penelitian mengenai manfaat puasa ramadan terhadap respon tubuh telah banyak dilakukan. Madkour *et al* (2019) menemukan pada akhir ramadan didapatkan BMI, Massa lemak, *insulin growth factor-1* (IGF-1), disertai kadar kolesterol, trigliserida, dan LDL menurun secara signifikan jika dibandingkan saat sebelum puasa,

selain itu terdapat perubahan yang bermakna pada perubahan ekspresi 3 gen antioksidan pada akhir ramadan, yaitu terdapat peningkatan *superoxide dismutase 2* (SOD2), *transcription factor A mitochondrial* (TFAM), dan *nuclear factor erythroid 2-related factor 2* (Nrf2) pada akhir Ramadan. Pengaruh puasa ramadan terhadap inflamasi juga telah diteliti oleh Zouhal *et al* (2020) yang meneliti puasa ramadan pada obesitas dan mendapatkan penurunan kadar IL-6 dan TNF- α pada kelompok puasa ramadan yang bertahan hingga 21 hari setelah puasa. Faris *et al* (2012) juga menyebutkan terjadinya penurunan yang signifikan pada faktor proinflamasi pada pasien yang menjalani puasa ramadan (IL1 β , IL-6, TNF α), BMI dan lemak tubuh serta tekanan darah dengan $p < 0,05$ jika dibandingkan sebelum dan sesudah ramadan.^{14,15,16}

Pengaruh puasa ramadan terhadap PGK sudah mulai diteliti, diantaranya Megahed *et al* (2019) mendapatkan penurunan tekanan darah yang signifikan pada pasien hemodialisis yang menjalani puasa ramadan dibandingkan tidak. Adanan *et al*, (2021) melaporkan tidak didapatkannya komplikasi pada pasien hemodialisis yang menjalani puasa ramadan, dan penelitian Wan Adnan *et al* (2014) pada pasien hemodialisis yang berpuasa didapatkan peningkatan nilai albumin dan penurunan kadar fosfat secara signifikan dibandingkan sebelum berpuasa.^{17,18,19}

Karatas *et al* (2008) menyebutkan terdapat perubahan bermakna pada perubahan nilai BUN pasien sebelum puasa (BUN median: 26,65) dan sesudah menjalani puasa ramadan (BUN median: 24,05) dengan $p:0,004$. Penurunan kreatinin dari 1,5 mg/dl menjadi 1,42 mg/dl ($p:0,038$) disertai peningkatan eGFR 14,826 pada pasien yang menjalani puasa ramadan. Erwindo (2022) menemukan terdapat

peningkatan kadar IL-6 pada pasien PGK rutin hemodialisis yang tidak menjalani puasa ramadan dibandingkan yang menjalani puasa ramadan minimal 15 hari.^{20,21}

Berdasarkan latar belakang tersebut penulis tertarik untuk mengetahui pengaruh puasa ramadan terhadap pasien PGK sehingga melakukan penelitian dengan judul pengaruh puasa ramadan terhadap NF- κ B dan IL-6 pada pasien PGK.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh puasa ramadan terhadap kadar NF- κ B dan IL-6 pada pasien PGK.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh puasa ramadan terhadap kadar NF- κ B dan IL-6 pada pasien PGK

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar NF- κ B pada pasien PGK sebelum puasa ramadan
2. Mengetahui rerata kadar NF- κ B pada pasien PGK setelah puasa ramadan
3. Mengetahui perbedaan rerata kadar NF- κ B pada pasien PGK sebelum dan sesudah puasa ramadan
4. Mengetahui kadar IL-6 pada pasien PGK sebelum puasa ramadan
5. Mengetahui kadar IL-6 pada pasien PGK setelah puasa ramadan
6. Mengetahui perbedaan kadar IL-6 pada pasien PGK sebelum dan sesudah puasa ramadan

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini bermanfaat sebagai landasan teori mengenai pengaruh puasa ramadan terhadap pasien PGK

1.4.2 Manfaat bagi Klinisi

Penelitian ini bermanfaat sebagai bahan pertimbangan bagi klinisi untuk mengedukasi pasien mengenai keputusan pelaksanaan puasa ramadan pada pasien PGK

1.4.3 Manfaat bagi masyarakat

Meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai pengaruh puasa ramadan terhadap pasien PGK

