

# BAB I

## 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. PGK 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 ireversibel sehingga pada suatu saat akan memerlukan terapi pengganti ginjal permanen, seperti dialisis atau transplantasi ginjal (Karatas *et al.*, 2021).

Prevalensi PGK lebih tinggi pada negara berkembang, menurut *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. Di kota Padang didapatkan prevalensi PGK 0,3%. Kejadian tertinggi PGK di Sumatera Barat adalah pada kelompok umur 45-54 tahun sebanyak 0.6% (IRR, 2018). Sampai saat ini terapi definitif PGK masih belum ditemukan dan masih dalam tahap menghambat progresifitas PGK, puasa ramadan sebagai salah satu metode diet diharapkan bisa menjadi salah satu alternatif pengobatan PGK.

Pengaturan program diet dapat meningkatkan kualitas kesehatan, menurunkan insidensi kanker dan memperpanjang hidup berbagai makhluk hidup. Puasa terbukti meningkatkan perbaikan eksisi basa dan nukleotida dari *deoxyribonucleat acid* (DNA) dan memperlambat proses aging sel dengan menurunkan stress oksidatif sel akibat *Reactive Oxygen Species* (ROS). Puasa selain dapat memperbaiki metabolisme basal tubuh juga menurunkan adiponektin sehingga menurunkan resistensi insulin, hal ini dibuktikan pada puasa ramadan secara signifikan memiliki efek positif terhadap penurunan nilai indeks masa tubuh (IMT), gula darah puasa, trigliserida, sedimentasi eritrosit, insulin, dan *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMAIR) (Mohammad Zade *et al.*, 2017).

Puasa ramadan memiliki banyak manfaat, diantaranya menurunkan berat badan, lingkar perut, metabolisme basal, indeks massa tubuh, lemak tubuh, glukosa darah, tekanan darah, dan tingkat kecemasan. Puasa meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dan menurunkan kolesterol plasma, trigliserida, *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan *Very-Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang secara signifikan menurunkan respon inflamasi, terutama Interleukin (IL)-1beta, IL-6, dan *Tumor Necrosis Factors Alpha* (TNF- $\alpha$ ). Pada individu dewasa yang sehat, puasa tidak memiliki efek samping pada jantung, paru, hati, ginjal, mata, fungsi hematologi, endokrin, neuropsikiatri, dan fungsi kognitif. Puasa intermiten (puasa ramadan) telah ditemukan memiliki manfaat terhadap homeostasis sel, yaitu sel merespon puasa intermitten dengan melakukan respon adaptif yaitu meningkatkan aktivitas antioksidan, perbaikan DNA, biogenesis mitokondria, dan menurunkan faktor penanda inflamasi.

Selain itu, puasa ramadan tidak terbukti meningkatkan penanda proinflamasi pada populasi normal (Kia, 2010).

Inflamasi merupakan bentuk respons pembuluh darah atau jaringan terhadap berbagai kerusakan sel dan jaringan, dan dianggap berperan penting dalam perjalanan PGK dengan menginduksi pelepasan sitokin oleh adanya *Oxidative Stress* (OS), serta peningkatan produksi dan aktivitas molekul adhesi, sehingga kemudian menarik faktor pro-fibrotik (Silverstein, 2008). Proses perjalanan OS menginduksi inflamasi dan kerusakan ginjal melalui berbagai mekanisme akibat gangguan keseimbangan homeostasis oksidan dan antioksidan. Komponen oksidan terutama *Reactive Oxidative Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) menginduksi kerusakan sel dengan mengganggu metabolisme protein, *oxidation end products of lipid*, *Deoxyribonucleat Acid* (DNA), bahkan jaringan dan organ. Ginjal sebagai suatu organ yang bekerja secara terus menerus memiliki dampak tersering oleh kerusakan OS maupun akibat hipoksia jaringan, selain itu kerusakan ginjal juga berpengaruh terhadap peningkatan OS sehingga terjadilah *vicious cycle* (Daenen, 2018).

Menurut Meng (2016) kondisi hiperglikemia, hiperlipidemia, dan hiperurisemia merupakan tiga faktor utama kelainan metabolik yang menyebabkan peningkatan OS pada penyakit ginjal. Kondisi metabolik ini menstimulasi pelepasan angiotensin II (AngII), *Transforming Growth Factors* (TGF- $\beta$ ), dan *Advanced Glycation End Products* (AGEs) untuk meningkatkan regulasi OS baik secara langsung dan tidak langsung. Didapatkan peningkatan kadar TGF- $\beta$  sangat berkorelasi dengan jalur profibrotik sebagai pendorong utama fibrosis ginjal, dan masuk terlibat dalam seluruh proses patofisiologis *End Stage Renal Disease* (ESRD). Sinyal TGF- $\beta$ 1/Smad

mengatur fibrosis ginjal melalui berbagai mekanisme yang berkorelasi secara epigenetik. Diantara berbagai penanda kerusakan epigenetik yang mulai diperkenalkan secara global terhadap kerusakan ginjal adalah *Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP)*, Sirtuin 1 (*SIRT1*), dan *Nuclears Receptor Subfamily 1, Group D Member 1 (NR1D1)*.

Sumber ROS seperti *oxygen-consuming mitochondria*, peroksisom, retikulum endoplasma dan organel intraseluler lainnya menunjukkan tipe aktivitas radikal bebas yang berbeda. Selain itu, semua isoform *Nitrit Oxide (NO)* menggunakan arginin sebagai substrat dan Nikotinamida Adenin Dinukleotida (*NAD*) yang direduksi dengan molekul oksigen dan fosfat (*NADPH*) sebagai kosubstrat. Ketika *NO* bereaksi dengan suatu oksidan kuat, peroksinitrit (*ONOO*) akan diproduksi (Kulcharyk, 2001). Ini merupakan senyawa yang bertanggung jawab atas kerusakan oksidatif, nitronisasi, dan S-nitrosilasi biomolekul, seperti DNA. Kerusakan nitrosil melalui nitrosilasi (*ONOO*) bertanggung jawab pada kerusakan untai tunggal DNA dan aktivasi *Poly Adenil Ribosa Polymerase (PARP)* (Mikkelsen, 2003). ROS dapat bereaksi dengan asam lemak tak jenuh ganda dan menghasilkan lipid hidroperoksida dan Malondialdehid (*MDA*) yang merupakan produk pemecahan dari reaksi berantai utama yang mengarah pada oksidasi asam lemak tak jenuh ganda seperti asam linolenat yang merupakan salah satu indikator yang dalam menilai kerusakan oksidatif (El mesallamy, 2015). *MDA* dapat berinteraksi dengan DNA dan protein terbukti memiliki efek mutagenik dan sitotoksik yang mungkin terlibat dalam patogenesis beberapa penyakit manusia, termasuk aterosklerosis. Tingkat *MDA* meningkat seiring dengan perkembangan disfungsi ginjal dan pada pasien yang menjalani dialisis sehingga *MDA* sendiri dapat digunakan

sebagai suatu prediktor terhadap mortalitas pasien yang menjalani hemodialisis (Rusu *et al.*, 2016).

Poly (ADP Ribosa) Polymerase (PARP) adalah suatu sinyal enzim katalase transfer ADP-ribose dari *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD<sup>+</sup>) sebagai protein reseptor yang berdampak terhadap kerusakan DNA akibat *stress genotoxic*. Sinyal PARP-1 telah mengekspresikan aktifitas kerusakan jaringan ginjal, respon inflamasi dan marker fibrosis serta kelainan histopatologi ginjal. Sinyal PARP dapat ditemukan pada sampel serum darah maupun urin pasien. Pada pasien dengan gangguan ginjal didapatkan peningkatan PARP disertai dengan respon inflamasi (IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ , hsCRP dan lainnya. PARP tampak pada tubular renalis, pada junctional korteks dan korteks renalis jaringan ginjal yang bermakna sama dengan nilai peningkatan serum marker ginjal. Selain itu telah terbukti pemberian PARP inhibitor yaitu 3-Aminobenzamide (3-AB) mampu meningkatkan energi metabolisme ginjal serta menghambat inflamasi yang disebabkan AKI secara khususnya (Jang *et al.*, 2020).

Sirtuin 1 (SIRT1) adalah nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) yang banyak terlibat dalam proses dan fungsi yang berkaitan dengan antioksidan dan stres oksidatif, seperti fungsi mitokondria, perbaikan kerusakan DNA, dan metabolisme, serta mempengaruhi energi sel dan keseimbangan redoks. Selain itu, karena aktivitas deasetilasi sirtuin bergantung pada NAD<sup>+</sup>, yang merupakan molekul pemberi sinyal redoks, sirtuin diperkirakan memainkan peran penting dengan mempertahankan homeostasis seluler, mengatur ekspresi enzim antioksidan dan faktor transkripsi yang mengontrol rasio NAD<sup>+</sup>/NADH dalam sel (Cohen, 2004). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa SIRT1 diekspresikan dalam ginjal dan memainkan peran dalam

fisiologis dan proses patologis ginjal. SIRT1 telah terbukti memiliki fungsi antifibrotik di beberapa model hewan. SIRT1 mencegah jaringan ginjal terlibat dalam fibrogenesis dengan mengatur ekspresi COX2 yang diinduksi stres oksidatif pada tikus model. Selain itu juga dengan menghambat aktivitas transkripsi Smad3, SIRT1 memainkan peran protektif terhadap fibrosis ginjal dalam model hewan pengerat PGK. (Hong et al., 2020). Donato (2011) menemukan bahwa penurunan ekspresi Sirt1 pada endotel vaskular sel dengan penuaan dikaitkan dengan penurunan kapasitas produksi NO akibat deasetilasi eNOS di Lys-496 dan Lys-506. Aktivasi Sirt1 memediasi aktivitas eNOS, meningkatkan produksi NO dan melindungi terhadap penuaan yang disebabkan oleh stres oksidatif. Selain itu, telah dilaporkan bahwa aktivasi *endothelial nitric oxide synthases* (eNOS) dengan aktivasi Sirt1 berperan penting dalam menjaga fungsi pembuluh darah dan homeostatis dengan meningkatkan pembuluh darah produksi NO sel endotel, yang mengarah pada peningkatan kelangsungan hidup sebagai respons terhadap kerusakan yang diinduksi ROS penuaan dini dan sitotoksitas, serta perlindungan jaringan ginjal terhadap iskemia. Jalur Sirt1/eNOS mungkin merupakan target terapi umum untuk penyakit ginjal.

Akumulasi ROS dapat menyebabkan lesi kerusakan DNA, termasuk oksidasi purin dan pirimidin, situs *apurinic/aprimidinic* (AP), dan *single-strand break* (SSBs). Dalam menghadapi kerusakan DNA akibat stres oksidatif, sel telah mengembangkan berbagai mekanisme perbaikan DNA, seperti perbaikan eksisi basa/perbaikan pemutusan untai tunggal, eksisi nukleotida, dan perbaikan jalur ketidaksesuaian (Su, 2019). *Nuclear receptor subfamily 1, group D member 1* atau lebih dikenal dengan *Rev-erb-alpha* merupakan suatu *orphan receptor clock gene family*, yaitu sirkadian

reseptor regulator autofagi, yang berfungsi dalam proliferasi sel, metabolisme lipid, dan inflamasi. NR1D1 diregulasi sebagai respons terhadap stres oksidatif, yang menunjukkan adanya potensi keterlibatan NR1D1 dalam kerusakan DNA oksidatif. Ekspresi gen NR1D1 tertinggi diantaranya ditemukan pada kerusakan ginjal, sehingga sekarang telah mulai ditelusuri mengenai penggunaannya pada berbagai kerusakan ginjal (Sang Gyun *et al.*, 2023).

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pengaruh puasa Ramadan terhadap kadar MDA pada pasien PGK
2. Apakah pengaruh puasa Ramadan terhadap kadar PARP pada pasien PGK
3. Apakah pengaruh puasa Ramadan terhadap kadar SIRT1 pada pasien PGK
4. Apakah pengaruh puasa Ramadan terhadap kadar NR1D1 pada pasien PGK
5. Apakah pengaruh puasa Ramadan terhadap kadar TGF- $\beta$  pasien PGK

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis pengaruh puasa Ramadan terhadap kadar TGF B, SIRTUIN 1, NR1D1, MDA DAN PARP pada Penyakit Ginjal Kronik.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis pengaruh puasa ramadan terhadap kadar MDA pada pasien PGK
2. Menganalisis pengaruh puasa ramadan terhadap kadar PARP pada pasien PGK
3. Menganalisis pengaruh puasa ramadan terhadap kadar SIRT1 pada pasien PGK
4. Menganalisis pengaruh puasa ramadan terhadap kadar NR1D1 pada pasien PGK

5. Menganalisis pengaruh puasa ramadan terhadap kadar TGF- $\beta$  pada pasien

PGK

#### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini bermanfaat sebagai landasan teori mengenai pengaruh puasa ramadan terhadap respon inflamasi dan perbaikan DNA pasien PGK

2. Manfaat bagi Klinisi

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

3. Manfaat bagi masyarakat

4. Meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai pengaruh puasa ramadan terhadap respon seluler.

