

Gambaran Peningkatan kadar NT-proBNP pada Penyakit Ginjal Kronik Derajat 3 dan Penyakit Ginjal Kronik Derajat 4 yang disertai Gagal Jantung NYHA I dan II

Tri Ariguntar Wikaning Tyas

Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta

Abstrak

Mekanisme yang mendasari hubungan antara penyakit kardiovaskular dan Penyakit Ginjal Kronik (PGK) meliputi hipertensi yang lama, *volume overload* dan aktivasi neurohormonal berkepanjangan dan menimbulkan gagal jantung penderita PGK. Diagnosis gagal jantung pada penderita PGK serupa dengan rekomendasi untuk penderita gagal jantung tanpa PGK. Kadar NT-proBNP meningkat pada gagal jantung dan pada kelainan fungsi ginjal yang berhubungan dengan Laju Filtrasi Glomerulus. Tujuan penelitian untuk mendapatkan gambaran peningkatan kadar NT-proBNP PGK derajat 3 yang disertai gagal jantung NYHA I - II. Desain studi menggunakan deskriptif analitik, dilakukan pada penderita PGK derajat 3 dan 4 yang disertai gagal jantung NYHA I-II, yang berobat ke poliklinik Ginjal hipertensi dan poliklinik Kardiologi di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI-RSUPN Cipto Mangunkusumo. Derajat PGK ditetapkan berdasarkan persamaan *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), sedangkan klasifikasi gagal jantung berdasarkan *New York Heart Association* (NYHA). Pemeriksaan NT-proBNP dilakukan dengan bahan serum dengan prinsip *electrochemiluminisence immunoassay* (ECLIA). Hasil menunjukkan Sebanyak 80 subyek (50 subyek kelompok PGK 3 yang disertai gagal jantung NYHA I-II dan 30 subyek kelompok PGK 4 yang disertai gagal jantung NYHA I-II). Nilai median kadar NT-proBNP kelompok PGK derajat 3 yang disertai gagal jantung NYHA I - II adalah 477.3 pg/mL (rentang nilai: 127.4 – 4087 pg/MI). Nilai median kadar NT-proBNP kelompok PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I - II adalah 6285 pg/mL (rentang nilai: 671.1 - 16542 pg/mL). Peningkatan kadar NT-proBNP pada kelompok PGK 3 dengan NYHA I - II ke Kelompok PGK 4 dengan NYHA I - II sebesar 13.2 kali. Kesimpulan dari penelitian ini terdapat peningkatan kadar NT-proBNP pada kelompok PGK 3 dengan NYHA I - II ke Kelompok PGK 4 dengan NYHA I - II sebesar 13.2 kali.

Kata kunci : PGK 3, PGK 4, NYHA I – II, NT-proBNP

Picture Increased levels of NT-proBNP in Grade 3 Chronic Kidney Disease and Chronic Kidney Disease accompanied Degrees 4 heart failure NYHA I and II

Abstract

The mechanisms underlying the association between cardiovascular disease and Chronic Kidney Disease (CKD) includes a long hypertension, volume overload and prolonged neurohormonal activation and cause heart failure patients with CKD. Diagnosis of heart failure in patients with CKD are similar to recommendations for penderita heart failure without CKD. NT-proBNP levels increased in heart failure and renal function abnormalities associated with glomerular filtration rate. The aim of research to get an idea of elevated levels of NT-proBNP 3 accompanied PGK degree heart failure NYHA I - II. Designs using descriptive analytic study, conducted in patients with CKD grade 3 and 4 are accompanied by heart failure NYHA I-II, who went to the clinic Renal hypertension and cardiology clinic at the Department of Medicine Faculty of medicine-Cipto Mangunkusumo. Degree of CKD defined by equation *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), while classification of heart failure by the *New York Heart Association* (NYHA). Examination of NT-proBNP performed with serum materials with the principle *electrochemiluminisence immunoassay* (ECLIA). Menunjukkan Results A total of 80 subjects (50 subjects with CKD group 3 were accompanied by heart failure NYHA I-II and 30 subjects with CKD group 4 were accompanied by heart failure NYHA I-II). The median level of NT-proBNP group PGK degree 3 accompanied by heart failure NYHA I - II was 477.3 pg / mL (range of values: 127.4 - 4087 pg / mL, the median level of NT-proBNP group PGK degree 4 were accompanied by heart failure NYHA I - II was 6285 pg / mL (range of values: 671.1 - 16 542 pg / mL). Increased levels of NT-proBNP in the group PGK 3 with NYHA I - II to Group PGK 4 with NYHA I - II amounted to 13.2 times. The conclusion of this study there are increased levels of NT-proBNP in CKD group 3 with NYHA I - II to PGK Group 4 with NYHA I - II amounted to 13.2 times.

Keywords: 3 CKD, CKD 4, NYHA I - II, NT-proBNP

Korespondensi: dr. Tri Ariguntar Wikaning Tyas, Sp.PK, Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta, Jl. KH. Ahmad Dahlan, Cirendeu-Ciputat 15419, *mobile* 085694427118, *email:* triariguntar@yahoo.com

Pendahuluan

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan salah satu masalah kesehatan yang dapat menimbulkan berbagai problem kesehatan, sosial dan ekonomi terutama di negara berkembang. Di Indonesia, jumlah penderita PGK meningkat sangat cepat, pada 2000 asuransi kesehatan pemerintah mengeluarkan sekitar 33 milyar rupiah untuk membayar tagihan biaya hemodialisis pasien PGK tahap akhir, keadaan ini meningkat tiga kali dibanding 1995.¹ Data penderita PGK di Indonesia masih sangat terbatas, dari beberapa pusat nefrologi di Indonesia diperkirakan insiden penyakit ginjal kronik berkisar 100-150 kasus per satu juta penduduk dengan prevalensi mencapai 200-250 kasus per juta penduduk.²

Menurut *the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) National Kidney Foundation (NKF)*, penyakit ginjal kronik adalah kerusakan ginjal baik struktural maupun fungsional yang berlangsung lebih 3 bulan atau laju filtrasi glomerulus (LFG) < 60 mL/min/1.73m² lebih dari 3 bulan. Penyakit ginjal kronik yang tak tertangani dengan tepat dapat menjadi penyakit ginjal tahap akhir yang memerlukan terapi pengganti berupa dialisis.^{3,4}

Penyakit Kardiovaskular merupakan masalah penting pada PGK, karena 43.6% kematian pada penderita PGK tahap akhir diakibatkan oleh penyakit Kardiovaskular. Pada penyakit ginjal tahap akhir, prevalensi hipertrofi ventrikel kiri sekitar 75% dan penyakit arteri koroner sekitar 40%, setengah dari penderita tersebut mengalami infark miokard dalam dua tahun setelah terapi dialisis yang pertama dan kematian pada penderita ini sangat tinggi.^{1,5,6}

Mekanisme yang mendasari hubungan antara penyakit Kardiovaskular dan PGK meliputi hipertensi yang lama, *volume overload* dan aktivasi neurohormonal yang berkepanjangan yang mengakibatkan timbulnya gagal jantung pada penderita PGK. Diagnosis dan pengobatan gagal jantung pada penderita PGK serupa dengan yang direkomendasikan untuk penderita gagal jantung tanpa PGK.^{6,7} Diagnosis gagal jantung sendiri ditegakkan dari gejala klinik (sesak napas, edema perifer, rasa lelah dan penurunan toleransi kerja), pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang seperti radiologi, ekokardiografi serta laboratorium. Sedangkan untuk menilai kapasitas fungsional penderita gagal jantung berdasarkan kriteria dari *New York Heart Association (NYHA)* atau dengan tes berjalan enam menit.⁸

Pada PGK, ada beberapa penanda biologis yang dapat dipakai untuk mengetahui adanya penyakit Kardiovaskular. Penanda tersebut antara lain troponin, *natriuretic peptides*, *C-reactive protein*, *homocystein*, dan *serum amyloid A protein*. Kadar penanda ini berhubungan dengan kejadian penyakit Kardiovaskular pada PGK.⁹

Kelompok *Natriuretic peptides* (NPs) terdiri dari *Atrial Natriuretic Peptide* (ANP), *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) dan *C-type Natriuretic Peptide* (CNP). Semua anggota NPs disekresi dalam bentuk prohormon. Prohormon BNP disirkulasi akan dipecah menjadi bentuk aktif BNP dan bentuk tidak aktif N-terminal proBNP (NT-proBNP). Stimulus utama sintesis dan sekresi BNP adalah adanya regangan dinding jantung (*cardiac wall stretching*) dan peningkatan tekanan pengisian (*filling pressure*).¹⁰

Mekanisme bersihan BNP melalui ikatan dengan *Natriuretic peptide reseptor type C* (NPRC), degradasi oleh enzim proteolitik peptidase dan melalui ginjal. Bentuk tidak aktif NT-proBNP lebih banyak diekskresi lewat ginjal dibanding BNP.¹¹

Kadar kedua BNP dan NT-proBNP selain meningkat pada gagal jantung, juga meningkat pada kelainan fungsi ginjal dan berhubungan bermakna dengan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Laju Filtrasi Glomerulus ditetapkan berdasarkan persamaan yang menggunakan kadar kreatinin serum dan luas permukaan tubuh.¹² Bila LFG turun dibawah nilai ambang $90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ pada penderita PGK, maka kadar BNP dan NT-proBNP akan meningkat secara eksponensial, hal ini akibat *volume overload*, regangan atrium dan ventrikel, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAA), serta berkurangnya bersihan oleh ginjal. Kelainan Kardiovaskular pada penderita PGK mulai tampak bila Laju filtrasi glomerulus $\leq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.¹³ Selain itu kadar penanda ini secara fisiologis dipengaruhi oleh umur dan jenis kelamin, pada usia tua dan wanita kadarnya lebih tinggi dibanding usia muda dan pria.¹⁰

Berbagai penelitian telah banyak dilakukan tentang kadar NT-proBNP pada berbagai keadaan di Indonesia. Namun sampai saat ini belum ada penelitian yang secara khusus mencari peningkatan kadar NT-proBNP pada PGK derajat 3 ke PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I-II.

Metode

Penelitian dilakukan di Departemen Patologi Klinik, FKUI-RSCM dan Sub Bagian nefrologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI-RSCM. Penelitian berlangsung pada bulan Februari - April 2012. Desain penelitian adalah potong lintang dan data dilaporkan dalam bentuk deskriptif dan analitik. Subyek penelitian adalah penderita penyakit ginjal kronik derajat 3-4 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II yang diambil secara berurutan dari pasien berobat jalan di Poliklinik Ginjal Hipertensi/Poliklinik Kardiologi dan telah didiagnosis oleh dokter penyakit dalam berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang lain, serta memenuhi kriteria. Sampel penelitian adalah 80 sampel dengan PGK derajat 3 yang disertai NYHA I-II sebanyak 50 sampel dan PGK derajat 4 yang disertai NYHA I-II sebanyak 30 sampel. Bahan penelitian berupa 6 ml darah vena yang diambil dari vena cubiti ditampung dalam tabung tanpa antikoagulan untuk pemeriksaan kreatinin dan NT-proBNP. Uji ketelitian dan ketepatan *within run* menggunakan alat Cobas e601 untuk pemeriksaan kadar NT-proBNP.

Hasil

Uji ketelitian dan ketepatan *within run* alat Cobas e601 untuk pemeriksaan kadar NT-proBNP dilakukan sebanyak lima kali berturutan pada hari yang sama menggunakan bahan kontrol dari Roche yaitu *Precicontrol cardiac II 1* (PC CARDII 1) untuk kontrol normal dan *Precicontrol cardiac II 2* (PC CARDII 2) untuk kontrol level tinggi. Rentang kontrol level normal adalah 105-151 pg/mL dengan nilai target 128 pg/mL, sedangkan rentang kontrol level tinggi adalah 3510-5050 pg/mL dengan nilai target 4280 pg/mL.

Hasil uji ketelitian *within run* pemeriksaan NT-proBNP didapatkan

coefficient of variation (CV) sebesar 0.9% untuk kontrol level normal (PC CARDII 1) dan CV sebesar 1.7% untuk kontrol level tinggi (PC CARDII 2). Pada uji ketepatan didapatkan *deviation* (d) sebesar -1.17-(1.09)% untuk bahan kontrol PC CARDII 1 dan -2.75 –

(0.82)% untuk bahan kontrol PC CARDII 2. Hasil uji ketelitian dan ketepatan pemeriksa NT-proBNP dapat dilihat pada tabel 1. Uji ketelitian *between day* tidak dilakukan karena pemeriksaan NT-proBNP ini dilakukan dalam satu hari.

Tabel 1. Hasil uji ketelitian dan ketepatan pemeriksaan kadar NT-proBNP dengan bahan kontrol PC CARDII 1 dan PC CARDII 2 pada alat Cobas e601

No	PC CARDII 1 128 (105-151) pg/mL	PC CARDII 2 4280 (3510-5050) pg/mL
1	127.3	4162
2	126.5	4183
3	129.4	4315
4	128.8	4176
5	127.6	4295
Rerata (pg/mL)	127.92	4226
SD (pg/mL)	1.17	72.6
CV (%)	0.9	1.7
d (%)	-1.17 – (1.09)	-2.75 – (0.82)

Pada penelitian ini diperoleh subyek penelitian pada kelompok PGK derajat 3 yang disertai NYHA I sebanyak 25 orang dan yang disertai NYHA II sebanyak 25 orang. Untuk kelompok PGK derajat 4 ditetapkan masing-masing 15 orang subyek penelitian yang disertai NYHA I dan 15 orang yang disertai NYHA II. Karena jumlah subyek penelitian pada kelompok PGK derajat 3 dan 4 kurang atau sama dengan 50 maka semua uji normalitas data yang dilakukan menggunakan uji Shapiro-wilk yang dikatakan normal bila $p > 0.05$.

Hasil uji distribusi data untuk umur, kadar kreatinin, test berjalan 6 menit, eLFG dan kadar NT-proBNP terhadap kelompok PGK derajat 3 yang disertai NYHA I dan II, didapatkan distribusi data tidak normal sehingga penyajian data menggunakan median dan nilai minimum dan maksimum. Pada kelompok PGK 4 yang disertai NYHA I

dan II, didapatkan hasil uji distribusi data tidak normal kecuali kadar kreatinin di dapatkan distribusi data normal sehingga penyajian data dalam mean dan standar deviasi.

Subyek penelitian terbanyak adalah laki-laki sebanyak 54 orang (67.5%), sedangkan perempuan 26 orang (32.5%). Pada kelompok PGK derajat 3 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II didapatkan 34 orang (68%) laki-laki dan 16 orang perempuan (32%) dengan median usia 66 tahun. Sedangkan pada kelompok PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II didapatkan 20 orang laki-laki (66.7%) dan 10 orang (33.3%) perempuan dengan median usia 60.5 tahun.

Uji normalitas distribusi data kadar kreatinin serum pada kelompok PGK derajat 3 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II adalah tidak normal, diperoleh median kadar kreatinin pada kelompok ini 1.5 mg/dL dengan rentang 1.3 – 2.1 mg/dL. Pada kelompok PGK

derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II distribusi data normal, diperoleh nilai rerata kadar kreatinin pada kelompok ini 2.9 mg/dL dengan standar deviasi 0.7.

Uji normalitas data eLFG pada kedua kelompok tersebut mempunyai distribusi data tidak normal. Rentang eLFG untuk kelompok PGK derajat 3 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II 31-53 mL/mnt/1.73m² dengan median 43 mL/mnt/1.73m², sedangkan rentang eLFG kelompok PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II adalah 15-29 mL/mnt/1.73m² dengan median 22 mL/mnt/1.73m².

Uji normalitas data uji jalan 6 menit pada kedua kelompok tidak normal. Rentang tes jalan 6 menit pada kelompok PGK derajat 3 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II adalah 196-372 m dengan median 267.5 m. Pada kelompok PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II adalah 193-368 m dengan median 261.5 m.

Penyebab atau faktor risiko terbanyak keadaan ini pada kedua kelompok adalah hipertensi masing-masing 13 orang (26%) dan

14 orang (46.7%) , serta diabetes mellitus yang disertai hipertensi masing-masing 8 orang (16%) dan 3 orang (10%). Data karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 2.

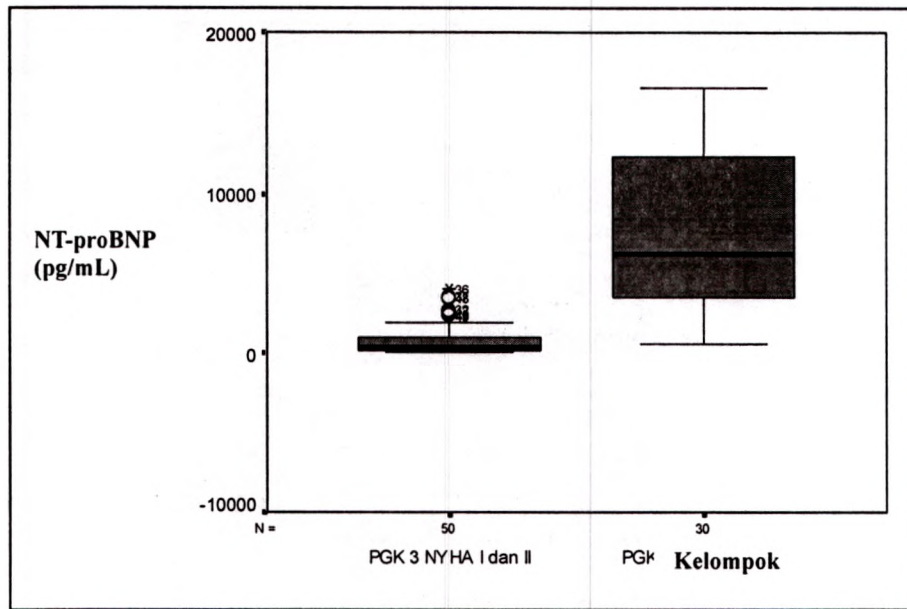
Uji normalitas distribusi data kadar NT-proBNP pada kedua kelompok tidak normal baik untuk kelompok PGK derajat 3 dengan gagal jantung NYHA I dan II maupun PGK derajat 4 dengan gagal jantung NYHA I dan II sehingga data disajikan dalam nilai rentang dan median. Rentang kadar NT-proBNP pada kelompok PGK derajat 3 dengan gagal jantung NYHA I dan II adalah 127.4 – 4087 pg/mL dengan median 477.3 pg/mL, sedangkan pada kelompok PGK derajat 4 dengan gagal jantung NYHA I dan II diperoleh rentang kadar NT-proBNP adalah 671.1 - 16542 pg/mL dengan median 6285 pg/mL. Nilai median kadar NT-proBNP kelompok PGK derajat 4 dengan gagal jantung NYHA I dan II (median = 6285 pg/mL) lebih tinggi dibanding kelompok PGK derajat 3 dengan gagal jantung NYHA I dan II (median 477.3 pg/mL) (Tabel 3).

Tabel 2. Karakteristik Subyek Penelitian

No	Karakteristik subyek	PGK derajat 3		Total n (%)	PGK derajat 4		Total n (%)	Total seluruh n (%)
		NYHA I n (%)	NYHA II n (%)		NYHA I n (%)	NYHA II n (%)		
1	Jumlah subyek (orang)	25	25	50	15	15	30	80
2	Jenis kelamin							
	Perempuan	8(32)	8(32)	16(32)	6 (40)	4(26.7)	10(33.3)	26(32.5)
	Laki-laki	17(68)	17(68)	34(68)	9(60)	11(73.3)	20(66.7)	54(67.5)
3	Usia (tahun)							
	Rentang	50-70	50-70	50-70	50-70	50-70	50-70	50-70
	Median	63	65	65	63	65	64	65
4	Kadar Kreatinin(mg/dL)							
	Rerata	1.5	1.6	1.6	2.7	3.1	2.9	2.0
	Standar deviasi	0.12	0.21	0.2	0.7	0.6	0.7	0.76
	Rentang	1.4-1.8	1.3-2.1	1.3-2.1	2.0-4.2	1.9-4.0	1.9-4.2	1.3-4.2
	Median	1.5	1.6	1.5	2.3	3.1	2.9	1.7
5	LFG(mL/mnt/1.73m ²)							
	Rerata	42.3	41.7	42.0	23.0	19.9	21.4	34.3
	Standar deviasi	6.1	7.1	6.6	4.9	4.7	4.9	11.7
	Rentang	31-53	32-53	31-53	15-29	15-27	15-29	15-53
	Median	44	40	43	23	20	22	35.5
6	Uji Jalan 6 menit (m)							
	Rerata	312.9	226.4	269.7	324.5	217.6	271.0	270.2
	Standar deviasi	33.7	35.2	55.4	30.7	18.5	59.8	56.7
	Rentang	267-370	196-372	196-372	275-368	193-248	193-368	193-372
	Median	303	220	267.5	320	215	261.5	267.5
7	Penyebab/faktor risiko							
	DM	1 (4)	3 (12)	4 (8)	0 (0)	3 (20)	3 (10)	7 (8.8)
	HT	6 (24)	7 (28)	13 (26)	9 (60)	5 (33.3)	14 (46.7)	27 (33.3)
	HHD	3 (12)	2 (8)	5 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (6.3)
	DISLIPID	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	CAD	4 (16)	1 (4)	5 (10)	2 (13.3)	0 (0)	2 (6.7)	7 (8.8)
	DM+HT	4 (16)	4 (16)	8 (16)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10)	11 (13.8)
	DM+HHD	1 (4)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.3)
	DM+CAD	1 (4)	1 (4)	2 (4)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10)	5 (6.3)
	DM+DISLIPID	3 (12)	0 (0)	3 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3.8)
	HT+CAD	2 (8)	4 (16)	6 (12)	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (10)	9 (11.3)
	HT+HHD	0 (0)	2 (8)	2 (4)	0 (0)	1 (6.7)	1 (3.3)	3 (3.8)
	HHD+CAD	0 (0)	1 (4)	1 (2)	1 (6.7)	0 (0)	1 (3.3)	2 (2.5)

Tabel 3. Kadar NT-proBNP pada kelompok PGK 3 NYHA I dan II dengan PGK 4 NYHA I dan II.

Keterangan	PGK 3 NYHA I dan II	PGK 4 NYHA I dan II
N	50	30
Mean		
Rentang (pg/mL)	127.4-4087	671.1-16542
Median (pg/mL)	477.3	6285
Percentil 25%	279.4	3516
Percentil 75%	1154	12567



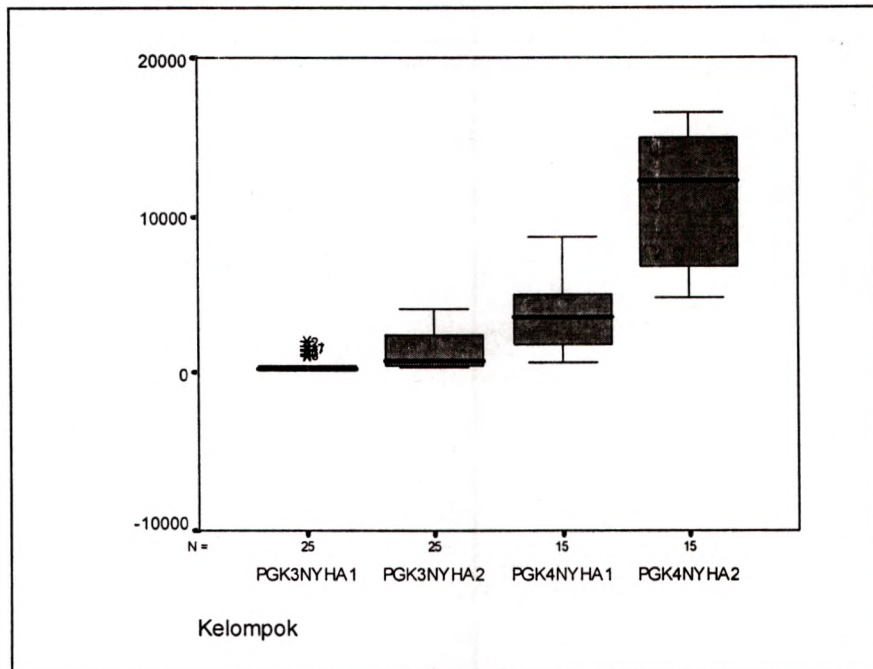
Gambar 1. Box plot kadar NT-proBNP pada kelompok PGK 3 NYHA I dan II, dan kelompok PGK 4 NYHA I dan II

Hasil uji distribusi data pada masing-masing kelompok subyek penelitian didapatkan hasil distribusi data tidak normal, sehingga data dihitung dalam rentang dan median. Rentang kadar NT-proBNP kelompok PGK derajat 3 dengan NYHA I adalah 127.4 - 1997 pg/mL dengan median 281.8 pg/mL. Pada PGK derajat 3 dengan NYHA II diperoleh rentang kadar NT-proBNP 324 - 4087 pg/mL dengan median 728.8 pg/mL.

Rentang kadar NT-proBNP kelompok PGK derajat 4 dengan NYHA I adalah 671 - 8687 pg/mL dengan median 3612 pg/mL. Pada PGK derajat 4 dengan NYHA II diperoleh rentang kadar NT-proBNP 4816-16542 pg/mL dengan median 12276 pg/mL (Tabel 4). Hal tersebut menunjukkan dengan makin parahnya gagal jantung dengan gangguan fungsi ginjal yang sama, terlihat kadar NT-proBNP makin meningkat.

Tabel 4. Kadar NT-proBNP pada masing-masing kelompok subyek penelitian.

Keterangan	PGK 3	PGK 3	PGK 4	PGK 4
	NYHA I	NYHA II	NYHA I	NYHA II
N	25	25	15	15
Rentang (pg/mL)	127.4 - 1997	324 - 4087	671 - 8687	4816- 16542
Median (pg/mL)	281.8	728.8	3612	12276
Percentil 25%	216.4	477.3	1323	6669
Percentil 75%	778.5	2480.5	5528	15175

**Gambar 2. Box plot kadar NT-proBNP pada masing-masing kelompok**

Nilai median kadar NT-proBNP kelompok PGK derajat 4 NYHA I lebih tinggi dibanding kelompok PGK derajat 3 NYHA I. Nilai median kadar NT-proBNP kelompok PGK derajat 4 NYHA II lebih tinggi dibanding

kelompok PGK derajat 3 NYHA II (Tabel 5). Jadi dengan makin menurunnya fungsi ginjal pada gagal jantung dengan kelas fungsional (NYHA) yang sama, terlihat kadar NT-proBNP makin tinggi.

Tabel 5. Hasil Uji perbedaan kadar NT-proBNP pada kelompok PGK 3 dan PGK 4

Keterangan	PGK 3	PGK 4	PGK 3	PGK 4
	NYHA I	NYHA I	NYHA II	NYHA II
N	25	15	25	15
Rentang (pg/mL)	127.4 - 1997	671 - 8687	324 - 4087	4816- 16542
Median (pg/mL)	281.8	3612	728.8	12276
Percentil 25%	216.4	1323	477.3	6669
Percentil 75%	778.5	5528	2480.5	15175

Peningkatan kadar NT-proBNP pada setiap kelompok subyek penelitian berdasarkan nilai median tiap kelompok, terlihat besaran peningkatan antara 12.8 kali hingga 16.8 kali. Peningkatan kadar NT-proBNP pada kelompok PGK 3 dengan NYHA

I dan II ke Kelompok PGK 4 dengan NYHA I dan II sebesar 13.2 kali. Peningkatan terbesar terdapat pada kelompok PGK 3 dengan NYHA II ke kelompok PGK 4 NYHA II sebesar 16.8 kali (Tabel 6).

Tabel 6. Persentase peningkatan kadar NT-proBNP antar kelompok subyek penelitian

Kelompok	Median Kadar NT-proBNP (pg/mL)	Peningkatan kadar NT-proBNP
PGK 3 NYHA I dan II	477.3	13.2 kali
PGK 4 NYHA I dan II	6285	
PGK 3 NYHA I	281.8	12.8 kali
PGK 4 NYHA I	3612	
PGK 3 NYHA II	728.8	16.8 kali
PGK 4 NYHA II	12276	

Diskusi

Keterbatasan pada penelitian ini adalah keterbatasan reagen maka jumlah subyek penelitian ditetapkan sebanyak 80 subyek untuk kedua kelompok yang terdiri dari 50 subyek PGK derajat 3 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II dan 30 subyek PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II. Berkurangnya subyek penelitian PGK derajat 3 mengurangi ketelitian hasil penelitian pada kelompok tersebut.

Hasil uji ketelitian dan ketepatan alat Cobas e601 untuk pemeriksaan kadar NT-proBNP didapatkan CV sebesar 0.9% dengan d sebesar -1.17 – (1.09) untuk kontrol level 1 (normal) dan CV sebesar 1.7% dengan d sebesar -2.75 – (0.82) untuk kontrol level 2 (tinggi). Nilai tersebut masih dalam batas yang direkomendasikan oleh pabrik yaitu CV sebesar < 2.7%.¹⁴

Dari seluruh subyek penelitian, jenis

kelamin laki-laki lebih banyak 67.5% dibanding perempuan 32.5%. Pada kelompok PGK derajat 3 dengan NYHA I dan II, didapatkan juga subyek laki-laki lebih banyak 68% dibanding perempuan 32%. Begitu pula pada kelompok PGK derajat 4 dengan NYHA I dan II juga didapatkan subyek laki-laki lebih banyak 66.7% dibanding perempuan 33.3%. Beberapa penelitian juga mendapatkan jumlah subyek laki-laki lebih banyak dibanding perempuan. Penelitian Luchner dkk, pada 2005 dan penelitian Anwaruddin dkk pada 2006, yang melakukan penelitian pada pasien PGK yang disertai gagal jantung mendapatkan jumlah subyek laki-laki masing-masing 81% dan 70%.^{15,16} Banyaknya penderita laki-laki dibanding perempuan, hal ini disebabkan karena pria memiliki faktor risiko terjadinya gagal jantung pada PGK lebih besar dibanding perempuan, disamping itu kemungkinan karena adanya perbedaan gaya hidup antara

laki-laki dan perempuan.¹⁷

Pemilihan usia subyek penelitian 50-70 tahun, dengan median usia seluruh subyek penelitian adalah 65 tahun. Pada kelompok PGK derajat 3 dengan NYHA I dan II median usia subyek penelitian 65 tahun, sedangkan pada kelompok PGK 4 dengan NYHA I dan II didapatkan median usia 64 tahun. Dari penelitian-penelitian sebelumnya kejadian gagal jantung pada pasien PGK memang lebih banyak pada usia lanjut.^{15,16} Penyebab peningkatan angka kejadian gagal jantung pada PGK pada usia lanjut karena proses penuaan yang menyebabkan makin menurunnya fungsi ginjal, berkurangnya elastisitas jaringan, peningkatan fibrosis dan kalsifikasi sehingga terjadi penebalan intima dan kekakuan pembuluh darah. Hal ini akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal.¹⁷ Penelitian Stanojevic dkk, memperlihatkan dampak penurunan fungsi ginjal pada usia tua meningkatkan progresifitas komplikasi gagal jantung.¹⁸

Faktor risiko atau penyebab terbanyak pada kedua kelompok baik pada kelompok PGK derajat 3 dengan NYHA I dan II, maupun pada kelompok PGK derajat 4 dengan NYHA I dan II, pertama adalah hipertensi 33.3%, kemudian kedua adalah diabetes melitus yang disertai hipertensi 13.8%. Hipertensi maupun diabetes mellitus merupakan faktor risiko gagal jantung pada pasien PGK, dan merupakan penyebab terbanyak PGK.^{17,19,20} Pada Hipertensi yang lama akan menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri yang kemudian akan menyebabkan fibrosis jantung, *remodeling* ventrikel serta kardiomiopati, yang akhirnya akan menyebabkan keadaan gagal jantung

pada pasien PGK.^{19,20} Penelitian deFillipi dkk pada 2007 dan Patel dkk pada 2008 juga mendapatkan sebagian besar subyek penelitiannya menderita hipertensi.^{21,22}

Median kadar NT-proBNP pada kelompok PGK derajat 3 dengan NYHA I dan II adalah 477.3 pg/mL sedangkan median kelompok PGK derajat 4 dengan NYHA I dan II adalah 6285 pg/mL. Bila dihitung uji perbedaan antar kedua kelompok, karena distribusi data tidak normal maka digunakan uji Mann-Whitney untuk mengetahui apakah perbedaan kadar NT-proBNP antara kedua kelompok tersebut bermakna atau tidak. Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar NT-proBNP antara kelompok PGK derajat 3 yang disertai NYHA I dan II dengan kelompok PGK derajat 4 yang disertai NYHA I dan II dengan nilai $p < 0.001$ (bermakna bila $p < 0.05$). Kadar NT-proBNP kedua kelompok ini berbeda bermakna yakni kelompok PGK derajat 4 dengan NYHA I dan II mempunyai kadar NT-proBNP lebih tinggi dibandingkan kelompok PGK derajat 3 dengan NYHA I dan II. Tetapi nilai ini belum bisa dijadikan patokan karena jumlah sampel yang tidak mencukupi untuk menghitung perbedaan rerata untuk kedua kelompok.

Penelitian Anwaruddin dkk mendapatkan kadar NT-proBNP lebih tinggi dibanding penelitian ini, baik pada kelompok PGK 3 dengan gagal jantung (median 5565 pg/mL) maupun kelompok PGK 4 dengan gagal jantung (median 13012 pg/mL). Perbedaan ini disebabkan karena penderita gagal jantung yang dipakai sebagai subyek penelitian Anwaruddin dkk adalah gagal jantung NYHA II, III dan IV.¹⁶ Penelitian Djuliana pada 2009 mendapatkan nilai median PGK 3 sebesar 224

pg/mL dan PGK 4 sebesar 631 pg/mL, nilai ini lebih rendah dari nilai median yang didapatkan pada penelitian ini, karena pada penelitian Djuliana subyek yang digunakan adalah penderita PGK tanpa disertai gagal jantung.²³ Peningkatan kadar NT-proBNP selain disebabkan oleh regangan otot jantung yang terjadi pada gagal jantung, peningkatan ini juga dipengaruhi oleh disfungsi ginjal yang menyebabkan berkurangnya bersihan NT-proBNP melalui ginjal dan berkurangnya enzim NEP yang terdapat pada tubulus ginjal yang berfungsi untuk mendegradasi NT-proBNP. Peran ginjal sangat penting karena bersihan NT-proBNP terutama melalui filtrasi glomerulus ginjal.^{24,25} Pada PGK juga terjadi peningkatan aktivitas sistem renin angiotensin yang akan meningkatkan sekresi NT-proBNP sebagai kompensasi terhadap retensi garam dan air, dengan menekan aldosteron.²⁶ Bila terdapat kedua keadaan ini bersamaan, maka kadar NT-proBNP akan semakin meningkat dibanding bila keadaan tersebut berdiri sendiri.^{24,25,26}

Pada penelitian ini untuk kelompok PGK derajat 3 dengan NYHA I median kadar NT-proBNP 281.8 pg/mL. Pada PGK derajat 3 dengan NYHA II diperoleh median 728.8 pg/mL. Median kadar NT-proBNP kelompok PGK derajat 4 dengan NYHA I adalah median 3612 pg/mL. Pada PGK derajat 4 dengan NYHA II diperoleh median 12276 pg/mL. Bila dicari uji perbedaan antar kedua kelompok diperoleh hasil uji Mann-Whitney menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar NT-proBNP antara kelompok PGK derajat 3 yang disertai NYHA I dengan PGK derajat 3 yang disertai NYHA II ($p < 0.001$), begitu pula terdapat perbedaan bermakna

kadar NT-proBNP antara kelompok PGK derajat 4 yang disertai NYHA I dengan PGK derajat 4 yang disertai NYHA II ($p < 0.001$), Tetapi nilai ini belum bisa dijadikan patokan karena jumlah sampel yang tidak mencukupi untuk menghitung perbedaan rerata untuk kedua kelompok. Penelitian Iriani pada 2008 mendapatkan nilai median kadar NT-proBNP 73 pg/mL pada NYHA I dan 322 pg/ml pada NYHA II.²⁷ Nilai ini lebih rendah dibanding nilai median pada penelitian ini baik pada NYHA I maupun NYHA II, karena pada penelitian Iriani subyek yang digunakan adalah pasien gagal jantung dengan LFG > 60 ml/menit/1.73m².²⁷

Bila dilakukan uji perbedaan antar kedua kelompok diperoleh hasil uji Mann-Whitney kadar NT-proBNP antara kelompok PGK derajat 3 NYHA I dengan PGK derajat 4 NYHA I serta kelompok PGK derajat 3 NYHA II dengan PGK 4 NYHA II dengan uji Mann-Whitney terdapat perbedaan bermakna kadar NT-proBNP antara kelompok PGK derajat 3 NYHA I dengan kelompok PGK derajat 4 NYHA I ($p < 0.001$), terdapat juga perbedaan bermakna antara kadar NT-proBNP kelompok PGK derajat 3 NYHA II dengan kelompok PGK derajat 4 NYHA II ($p < 0.001$), walaupun belum bisa dijadikan patokan hal ini memperlihatkan bahwa adanya penurunan fungsi ginjal akan mempengaruhi kadar NT-proBNP, makin rendah fungsi makin tinggi kadar NT-proBNP.

Besarnya peningkatan kadar NT-proBNP pada semua kelompok penelitian berkisar antara 12.8 kali hingga 16.8 kali, dengan peningkatan tertinggi antara kelompok PGK 3 NYHA II dengan PGK 4 NYHA II, hal ini kemungkinan disebabkan karena adanya

penurunan fungsi ginjal dari PGK derajat 3 ke PGK derajat 4 yang memperbesar peningkatan kadar NT-proBNP tersebut.

Simpulan

Pada penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa penyebab peningkatan angka kejadian gagal jantung pada PGK pada usia lanjut karena proses penuaan yang menyebabkan makin menurunnya fungsi ginjal, berkurangnya elastisitas jaringan, peningkatan fibrosis dan kalsifikasi sehingga terjadi penebalan intima dan kekakuan pembuluh darah. Hal ini akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Penyebab atau faktor risiko terbanyak penderita gagal ginjal kronik pada kedua kelompok adalah hipertensi dan diabetes mellitus yang disertai hipertensi. Kelompok PGK derajat 4 dengan NYHA I dan II mempunyai kadar NT-proBNP lebih tinggi dibandingkan kelompok PGK derajat 3 dengan NYHA I dan II. Tetapi nilai ini belum bisa dijadikan patokan karena jumlah sampel yang tidak mencukupi untuk menghitung perbedaan rerata untuk kedua kelompok. Terdapat juga perbedaan bermakna antara kadar NT-proBNP kelompok PGK derajat 3 NYHA II dengan kelompok PGK derajat 4 NYHA II ($p < 0.001$), walaupun belum bisa dijadikan patokan hal ini memperlihatkan bahwa adanya penurunan fungsi ginjal akan mempengaruhi kadar NT-proBNP, makin rendah fungsi makin tinggi kadar NT-proBNP. Adanya peningkatan kadar NT-proBNP dari PGK derajat 3 dengan NYHA I dan NYHA II ke PGK derajat 4 dengan NYHA I dan NYHA II sebesar 13.2 kali.

Saran

Diharapkan ada penelitian selanjutnya dengan besar sampel yang cukup sehingga dapat diperoleh kadar NT-proBNP yang dapat dipakai sebagai acuan.

Daftar Pustaka

1. Wiguno P, Suhardjono. End-State renal disease in Indonesia: Treatment development. *Ethnicity & Disease* 2006; 19 : 33-6.
2. Suwitra K. Penyakit Ginjal Kronik. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I Edisi IV. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI. Jakarta. 2006. P. 581-584.
3. Levey A, Coresh J, Balk Ethan, kausz A, Levin A, Steffes M, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-147.
4. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Individuals at increased risk of chronic kidney disease. Available from: http://www.kidney.org/professional/KDOQI/guidelines_ckd/p4_class_g3.htm.
5. Bongartz L, Cramer MJ, Doevendans P, Joles J, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *European Heart Journal* 2005;26 : 11-17.
6. Soon TK. Managing the cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Aust Prescr* 2008; 31: 154-8.
7. Sungkar MA. Tatalaksana gagal jantung pada penyakit ginjal kronik. Dalam AlwiI, Nasution SA, Ranitia R, eds. *Prosiding*

- Simposium: Pendekatan holistik penyakit kardiovaskular VIII. Jakarta : Pusat penerbitan Ilmu Penyakit Dalam. 2009: h. 127-131.
8. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Macintyre NR, McKay RT, et al. American thoracic society statement: guidelines for the six minute walk test. *Am J Respir Crit Care med* 2002;166: 111.
 9. Ronco C, Haapio M, House A, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol* 2008;52: 1527-1539.
 10. McCullough, Neyou A. Comprehensive of review of relative clinical utility of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide assays in cardiovascular disease. *Open heart failure J* 2009; 2: 6-17.
 11. Vanderheyden M, Burtenek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J heart fail* 2004; 6: 261-8.
 12. Januzzi J, Sakhuja R. NT-proBNP a new test for diagnosis, prognosis and management of congestive heart failure. Reference section Business briefing: US cardiology. 2004. 1-4.
 13. Hajjar V, Schreiber M. Does measuring natriuretic peptides have a role in patients with chronic kidney disease?. *Cleveland clinic journal of medicine* 2009;76: 476-9.
 14. Anonymous. proBNP (leaflet) Elecsys and cobas e analyzers. Roche. 2011;6:1-5.
 15. Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, Riegger G, Schunkert H, Holmer S. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure marker: direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP. *Hypertension* 2005;46: 118-123.
 16. Anwaruddin S, Llyod-Jones D, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: result from the proBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47: 91-7.
 17. Amaresan MS. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. Review article. *Indian J Nephrol* 2005; 15: 1-7.
 18. Stanojevic D, Apostolovic S, Jankovic R, Radojkovic D, Martinovic S. Impact of renal function on functional capacity in elderly patients with chronic heart failure. *Medicine and biology. Facta Universitatis. Serbia.* 2007;14(2): 71-4.
 19. Skorecki K, Bargman J M. Chronic kidney disease in Harrison's principles of internal medicine 18th ed. USA: McGraw-Hill. 2009. p. 1761-71.
 20. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart Failure. In Braunwald's: Heart Disease A textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier saunders. 2005: 509-16
 21. deFilippi CR, Seliger SL, Maynard S, Christenson RH. Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosis decompensated heart failure and predicting mortality. *J Clin Chem* 2007; 58(8): 1511-9.
 22. Patel UD, Hernandez AF, Liang L, Peterson ED, LaBresh KA, Yancy CW, et al. Quality of care and outcomes among patients with heart failure and chronic

- kidney disease: a get with the guidelines-heart failure program study. *J Am Heart* 2008;156(4): 674-681.
23. Djuliana. Peran Amino terminal proB-Type Natriuretic peptide pada diagnosis gagal jantung klasifikasi New York Heart Assosiation III-IV dengan penyakit ginjal kronik 3-4 di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI-RSCM. Tesis, Jakarta : Program studi Patologi Klinik FKUI.2009.
 24. Tsekoura DK, Karavidas AI, Raisakis KG. Brain natriuretic peptide. *Hellenic J cardiol* 2003;44: 266-70
 25. deFilippi C, Christenson RH. B-type natriuretic (BNP)/NT-proBNP and renal function: is the controversy over?. *J Clin Chem* 2009; 55(7): 1271-73.
 26. Spanaus K, Kronenberg F, Ritz E, Schlapbach R, Fliser D, Hersberger M et al. B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of Nondiabetic chronic kidney disease: the mild-to-moderate kidney disease study. *J Clin Chem* 2007; 53(7): 1264-72.
 27. Iriani A. Gambaran kadar amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-prpBNP) pada penderita gagal jantung NYHA I dan NYHA II di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI-RSCM. Tesis, Jakarta: Program Studi Patologi Klinik FKUI, 2007.