



UNIVERSITAS INDONESIA

**GAMBARAN PENINGKATAN KADAR NT-proBNP PADA
PENYAKIT GINJAL KRONIK DERAJAT 3 DAN
PENYAKIT GINJAL KRONIK DERAJAT 4
YANG DISERTAI GAGAL JANTUNG NYHA I-II**

TESIS

**Tri Ariguntar W
0706168484**

RECEIVED 13 SEP 2012



MILIK
PERPUSTAKAAN FK - UI

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI PATOLOGI KLINIK
JAKARTA
JULI 2012**



UNIVERSITAS INDONESIA

**GAMBARAN PENINGKATAN KADAR NT-proBNP PADA
PENYAKIT GINJAL KRONIK DERAJAT 3 DAN
PENYAKIT GINJAL KRONIK DERAJAT 4
YANG DISERTAI GAGAL JANTUNG NYHA I-II**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar spesialis
Patologi Klinik**

**Tri Ariguntar W
0706168484**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI PATOLOGI KLINIK
JAKARTA
JULI 2012**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

**Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.**

Nama : TRI ARIGUNTAR W

NPM : 0706168484

Tanda Tangan :



Tanggal : Juli 2012

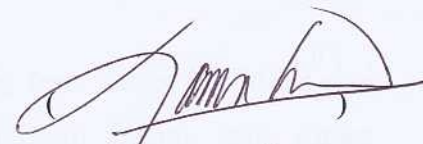


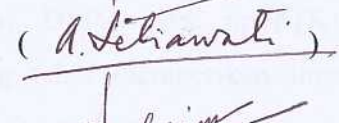
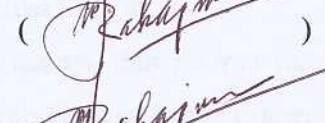


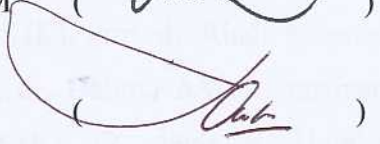
HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Tri Ariguntar W
NPM : 0706168484
Program studi : Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik
Judul tesis : Gambaran Peningkatan Kadar NT-proBNP pada Penyakit Ginjal Kronik Derajat 3 dan Penyakit Ginjal Kronik Derajat 4 yang disertai Gagal Jantung NYHA I-II

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Dokter Spesialis Patologi Klinik pada Program Studi Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I :
Dr. dr. Diana Aulia, SpPK(K) 
Pembimbing II :
Prof. dr. Suzanna Immanuel, SpPK(K) 
Pembimbing III :
Dr. dr. Parlindungan Siregar, SpPD-KGH 
Pembimbing IV :
Prof. Dra. Arini Setiawati, PhD 
Ketua Program Studi :
Prof. dr. Rahajuningsih D. Setiabudy, SpPK(K), DSc 
Penguji :
Prof. dr. Rahajuningsih D. Setiabudy, SpPK(K), DSc 
Penguji :
Prof. dr. Rustadi Sosrosুমiharjo, SpPK(K), MS, DMM 
Penguji :
Prof. dr. Marzuki Suryaatmadja, SpPK(K) 

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 4 Juli 2012

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, atas rahmat dan karuniannya. Saya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Spesialis Patologi Klinik pada Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari perkuliahan sampai pada penyusunan tesis ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

- a. Dr. dr. Diana Aulia, SpPK(K) dan Prof. dr. Suzanna Immanuel, SpPK(K) selaku guru sekaligus pembimbing tesis, yang sangat membantu saya dalam studi dan menyelesaikan tesis ini.
- b. Dr. dr. Parlindungan Siregar selaku pembimbing tesis dalam hal klinis dari bagian Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, yang sangat membantu dalam penyelesaian tesis ini.
- c. Prof. Dra. Arini Setiawati, PhD selalu pembimbing statistik, yang sangat membantu dalam pengolahan data tesis ini.
- d. Para penguji sekaligus para guru, Prof. dr. Rahajuningsih D. Setiabudy Sp.PK(K), DSc, Prof. dr. Rustadi Sosrosুমiharjo, DMM, MS, SpPK(K), Prof. dr. Marzuki Suryaatmadja, SpPK(K), yang telah memberikan ilmu selama studi dan memberi masukan dalam penyelesaian tesis ini.
- e. Semua guru saya yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mendidik dan membantu saya dalam studi, lebih khusus kepada Kepala Departemen Patologi Klinik FKUI/RSCM, Dr. dr. Ina S Timan, SpPK(K). Ketua program studi, Prof. dr. Rahajuningsih D. Setiabudy, SpPK(K), DSc, sekretaris program studi, dr. Fify Henrika, SpPK(K), Prof. dr. Riadi Wirawan, SpPK(K), Prof. dr. Siti B Kresno, SpPK(K), dr. Dalima AW Astrawinata, SpPK(K), M.Epid, dr. Farida Oesman, SpPK(K), dr. Alida R. Harahap SpPK(K), PhD, dr. Tonny Loho, DMM, SpPK(K), dr. July Kumalawati,

DMM, SpPK(K), dr. Ninik Sukartini, DMM, SpPK(K), dr. Dewi Wulandari, MSc, SpPK, dr. Astuti Giantini, SpPK, dan dr. Nuri Dyah I., SpPK.

- f. Suami saya Yoga Fortuna Wisnu Wardana, SE, MM, anak-anakku Adit dan Reza, Ayahanda Drs. Gunanto (almarhum), Ibunda Sutarsih dan mertua saya, Bapak Prof. Dr. Soedjinggo (almarhum) dan Ibu Lasmiyati M, yang dengan penuh pengertian dan kasih sayang mendukung saya, hingga dapat menyelesaikan studi spesialis Patologi Klinik.
- g. Kakak-kakak dan adik-adikku yang telah mendorong dan membantu saya dalam menyelesaikan pendidikan.
- h. dr. Frida, dr. Maria, dr. Lilik, dr. Cynthia dan teman-teman PPDS di Bagian Patologi Klinik FKUI/RSCM yang senantiasa memberikan dukungan dan semangat dalam menghadapi segala kesulitan selama menjalani pendidikan.
- i. Ibu Sanggar Wigati, Ibu Lilis, Ibu Prapti serta para analis dan karyawan Departemen Patologi Klinik FKUI/RSCM yang telah membantu selama pendidikan dan penelitian.

Akhir kata, semoga Allah SWT membalas segala kebaikan semua pihak terkait dan mohon maaf bila ada kesalahan dan perbuatan yang tidak berkenan selama pendidikan dan penelitian. Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Jakarta, Juli 2012

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Tri Ariguntar W
NPM : 0706168484
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik
Departemen : Departemen Patologi Klinik
Fakultas : Kedokteran
Jenis karya : Tesis

demikian demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

**GAMBARAN PENINGKATAN KADAR NT-proBNP PADA
PENYAKIT GINJAL KRONIK DERAJAT 3 DAN
PENYAKIT GINJAL KRONIK DERAJAT 4
YANG DISERTAI GAGAL JANTUNG NYHA I-II**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap tercantum nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta
Pada tanggal : 4 Juli 2012
Yang menyatakan,



(dr. Tri Ariguntar W)

ABSTRAK

Nama : Tri ariguntar W
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik
Judul : **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**

Latar belakang: Penyakit kardiovaskular merupakan masalah penting pada PGK. 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 gagal jantung pada penderita PGK serupa dengan yang direkomendasikan untuk penderita gagal jantung tanpa PGK. Kadar NT-proBNP selain meningkat pada gagal jantung, juga meningkat pada kelainan fungsi ginjal dan berhubungan bermakna dengan Laju Filtrasi Glomerulus. Sehingga diperlukan kadar NT-proBNP pada penderita PGK yang disertai ginjal gagal jantung .

Tujuan: Mendapatkan gambaran peningkatan kadar NT-proBNP Penyakit Ginjal Kronik derajat 3 dan Penyakit Ginjal Kronik derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I - II.

Metode: Penelitian deskriptif analitik pada penderita Penyakit Ginjal Kronik derajat 3 dan Penyakit Ginjal Kronik derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I-II, yang berobat ke poliklinik Ginjal hipertensi dan poliklinik Kardiologi di Dept. 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: Terdapat 80 subyek penelitian, dengan 50 subyek penelitian pada kelompok PGK 3 yang disertai gagal jantung NYHA I-II serta 30 subyek kelompok PGK 4 yang disertai gagal jantung NYHA I-II. Nilai median kadar NT-proBNP pada kelompok PGK derajat 3 yang disertai gagal jantung NYHA I - II adalah 477.3 pg/mL dengan rentang kadar 127.4 – 4087 pg/mL sedangkan nilai median kadar NT-proBNP pada kelompok PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I - II adalah 6285 pg/mL dengan rentang 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: Peningkatan kadar NT-proBNP pada kelompok PGK 3 dengan NYHA I - II ke Kelompok PGK 4 dengan NYHA I - II sebesar 13.2 kali. Nilai median kadar NT-proBNP pada kelompok PGK derajat 3 yang disertai gagal jantung NYHA I - II adalah 477.3 pg/mL dan nilai median kadar NT-proBNP pada kelompok PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I - II adalah 6285 pg/mL .

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

ABSTRACT

Nama : Tri Ariguntar W
Major : Clinical Pathology
Judul : **Profil of elevated NT-proBNP levels in Chronic Kidney Disease stage 3 and 4 patients with heart failure NYHA class I - II**

Background: Cardiovascular disease has significant relation with chronic kidney disease (CKD). The underlying mechanisms of cardiovascular disease in CKD include chronic hypertension, volume overload and prolonged neurohormonal activation. In CKD patients, diagnosis of heart failure is similar to those without CKD. NT-proBNP levels is not only elevated in heart failure patients but also in renal dysfunction patients because level of NT-proBNP is associated with glomerular filtration rate. Therefore, it is important to understand the level of NT-proBNP in heart failure patients accompanied by decreased renal function.

Purpose : To obtain the profile of elevated NT-proBNP levels in Chronic Kidney Disease stage 3 and 4 patients with heart failure NYHA class I and II.

Methods : A descriptive analytic study was held in CKD stage 3 and 4 accompanied with heart failure NYHA class I and II patients who went to the Renal and Hypertension polyclinic and Cardiology polyclinic at the Departement of Internal Medicine of Cipto Mangunkusumo Hospital. The stages of CKD patients were defined using Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), while the classification of heart failure patients was based on the New York Heart Association (NYHA). NT-proBNP from patients' serum were examined by electrochemiluminisence immunoassay (ECLIA).

Results : The subject of this study was 80 patients who were divided into two groups; a group of 50 CKD stage 3 with NYHA I-II heart failure patients and other group of 30 subjects of CKD stage 4 patients with NYHA I-II heart failure. Median and mean values of NT-proBNP levels in CKD stage 3 group were respectively 477.3 pg / mL and of 127.4 - 4087 pg / mL. On the other hand, median and mean values of NT-proBNP levels in CKD stage 4 group were 6285 pg / mL and 671.1 - 16 542 pg / mL in respective. The level of NT-proBNP in CKD stage 3 group into CKD stage 4 group was elevated 13.2 times.

Conclusion : There was an increased level of NT-proBNP (13.2 times) in CKD stage 4 group compared to CKD stage 3 group. Median value of NT-proBNP levels in CKD stage 3 with NYHA class I - II heart failure patients was 477.3 pg / mL while the median value of NT-proBNP levels in CKD stage 4 with NYHA class I - II patients was 6285 pg/mL.

Key words : CKD stage 3, CKD stage 4, NYHA I - II, NT-proBNP

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i-ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS PENELITIAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR BAGAN	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Permasalahan	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Klinis	4
1.4.2 Manfaat Akademik.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Penyakit Ginjal Kronik	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Klasifikasi.....	6
2.1.3 Patofisiologi.....	6
2.1.4 Etiologi.....	9
2.1.5 Diagnosis.....	9
2.1.6 Penyakit kardiovaskular pada penyakit ginjal kronik	10
2.2 Gagal Jantung	11
2.2.1 Definisi, etiologi dan manifestasi klinis gagal jantung	11
2.2.2 Patofisiologi, klasifikasi dan diagnosis gagal jantung	11
2.3 Tes Jalan enam menit	13
2.4 <i>Brain natriuretic peptide</i> dan <i>N-terminal-proBNP</i>	14
2.4.1 Struktur dan sintesis (NT-pro)BNP	15
2.4.2 Efek fisiologis (NT-pro)BNP.....	16
2.4.3 Bersihan (NT-pro)BNP.....	19
2.4.4 Pemeriksaan.....	19
2.4.5 NT-proBNP pada penurunan fungsi ginjal.....	20
2.5 Kerangka Teori Penelitian.....	21
2.6 Kerangka Konsep Penelitian.....	22

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	23
3.1 Disain Penelitian	23
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	23
3.3 Subyek Penelitian.....	23
3.4 Jumlah Sampel	24
3.5 Bahan Penelitian	26
3.6 Cara Kerja	26
3.7 Alur kerja penelitian	27
3.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	30
BAB 4. HASIL PENELITIAN.....	32
4.1 Uji ketelitian dan ketepatan.....	32
4.2 Karakteristik Subyek.....	33
4.3 Kadar NT-proBNP subyek penelitian	36
BAB 5. PEMBAHASAN.....	40
5.1 Uji Ketelitian dan Ketepatan	40
5.2 Karakteristik Subyek.....	40
5.3 Kadar NT-proBNP subyek penelitian	41
BAB 6. SIMPULAN DAN SARAN	46
6.1 Simpulan.....	46
6.2 Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA.....	47
LAMPIRAN.....	52

DAFTAR TABEL

		Halaman
Tabel 1	Kriteria Penyakit Ginjal Kronik	6
Tabel 2	Klasifikasi Penyakit ginjal kronik berdasarkan derajat penurunan LFG	7
Tabel 3	Penyebab gagal ginjal yang menjalani hemodialisa di Indonesia 2000	9
Tabel 4	Klasifikasi fungsional gagal jantung menurut NYHA	12
Tabel 5	Kadar NT-proBNP (pg/mL) pada orang normal menurut usia dan jenis kelamin	17
Tabel 6	Kadar NT-proBNP (pg/mL) pada penderita gagal jantung menurut NYHA berdasarkan penelitian Roche Diagnostics	18
Tabel 7	Nilai <i>cut-points</i> NT-proBNP untuk memastikan dan menyingkirkan gagal jantung akut berdasarkan umur.....	18
Tabel 8	Faktor yang mempengaruhi peningkatan kadar BNP dan NT-proBNP	19
Tabel 9	Hasil uji ketelitian dan ketepatan pemeriksaan kadar NT-proBNP dengan bahan control PC CARDII 1 dan PC CARDII 2 pada alat Cobas e601	32
Tabel 10	Karakteristik subyek penelitian	35
Tabel 11	Kadar NT-proBNP pada kelompok PGK 3 NYHA I-II dengan PGK 4 NYHA I-II	36
Tabel 12	Kadar Nt-proBNP pada masing-masing kelompok subyek penelitian	37
Tabel 13	Perbedaan kadar NT-proBNP antar kelompok subyek penelitian	38
Tabel 14	Peningkatan kadar NT-proBNP antar kelompok subyek penelitian	38

DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 1	Struktur ANP, BNP dan CNP	14
Gambar 2	Pembentukan proBNP, BNP dan NT-proBNP	15
Gambar 3	Reseptor NPs	17
Gambar 4	Box plot kadar NT-proBNP pada kelompok PGK 3 NYHA I-II dan kelompok PGK 4 NYHA I-II	36

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

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 3 bulan atau lebih atau laju filtrasi glomerulus (LFG) $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 3 bulan atau lebih. Penyakit ginjal kronik yang tak tertangani dengan tepat dapat menjadi penyakit ginjal tahap akhir yang memerlukan terapi pengganti berupa dialisis.^{3,5}

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.^{1,6,7}

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.^{7,8} 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.⁹

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.¹⁰

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*).¹¹ 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.¹²

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.¹³ 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 $\leq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.¹⁴ 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.¹¹

Berbagai penelitian menunjukkan BNP dan NT pro-BNP cukup sensitif dan spesifik untuk mendiagnosis gagal jantung. Pada penelitian Luchner dkk¹⁵ terhadap 469 penderita gagal jantung pasca infark miokard didapatkan kadar BNP dengan penurunan fungsi ginjal sebesar 132 ± 17 pg/ml dan tanpa disfungsi ginjal sebesar 68 ± 4 pg/mL. Sedangkan kadar NT proBNP pada penderita gagal jantung setelah infark miokard dengan penurunan fungsi ginjal didapatkan sebesar 535 ± 80 pg/mL dan tanpa penurunan fungsi ginjal sebesar 232 ± 19 pg/mL. Nilai potong NT-proBNP pada subyek tanpa penurunan fungsi ginjal sebesar 100 pg/mL sedangkan pada subyek dengan penurunan fungsi ginjal sebesar 350 pg/mL.¹⁵ Penelitian Tagore¹⁶ terhadap 142 pasien PGK (LFG 38 ± 14 mL/min/1.73m²) dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri (left ventricular ejection fraction (LVEF)) normal dan tidak ada manifestasi penyakit jantung dan pembuluh darah, didapatkan median BNP 59 pg/mL dan median NT-proBNP 311 pg/mL.¹⁶

Penelitian yang telah dilakukan di Rumah sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) oleh Iriani A dkk pada gagal jantung awal tanpa penurunan fungsi ginjal didapatkan median kadar NT-proBNP pada NYHA I 73 pg/mL dan NYHA II 322 pg/mL. Nilai potong antara kedua kelas tersebut 129 pg/dL dengan sensitifitas 81% dan spesifisitas 70%.¹⁷ Penelitian Legoh GN dkk pada 40 pasien gagal jantung tanpa penurunan fungsi ginjal mendapatkan kadar NT-proBNP untuk NYHA IV 9157 pg/mL dan untuk NYHA III 2559 pg/mL.¹⁸ Sedangkan penelitian Djuliana dkk pada 40 pasien PGK derajat 3 dan 4 yang disertai gagal jantung NYHA III dan IV, didapatkan median kadar NT-proBNP 14275 pg/mL dan pada pasien PGK 3 dan 4 tanpa gagal jantung didapatkan median kadar NT-proBNP, didapatkan nilai median NT-proBNP 325 pg/mL. Nilai potong untuk membedakan keduanya adalah 1450 pg/mL dengan sensitivitas 97.5%, spesifisitas 95%, nilai prediktif positif 95.1% dan nilai prediktif negatif 97.4%.¹⁹

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.

1.2 PERMASALAHAN

Peningkatan kadar NT-proBNP selain disebabkan oleh adanya gagal jantung juga dapat disebabkan oleh kelainan di luar jantung seperti kelainan pada ginjal. Pada PGK komplikasi kardiovaskular baru tampak bila laju filtrasi glomerulus ≤ 60 mL/min/1.73m².

Belum adanya data besarnya peningkatan kadar NT-proBNP pada PGK derajat 3 ke PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I-II sehingga ingin diketahui berapakah peningkatan kadar NT-proBNP pada PGK derajat 3 ke PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I-II ?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Mendapatkan gambaran peningkatan kadar NT-proBNP pada penurunan fungsi ginjal yang disertai gagal jantung.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mendapatkan kadar NT-proBNP pada PGK derajat 3 yang disertai gagal jantung NYHA I-II.
2. Mendapatkan kadar NT-proBNP pada PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I-II.
3. Mendapatkan besarnya peningkatan kadar NT-proBNP pada PGK derajat 3 ke PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I-II

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Manfaat klinis :

Melalui penelitian ini dapat diketahui pengaruh penurunan fungsi ginjal pada PGK derajat 3 dan derajat 4 pada gagal jantung NYHA I-II oleh karena itu pada pasien gagal jantung perlu dilakukan pemeriksaan laju filtrasi glomerulus. Dan bila terdapat gangguan fungsi ginjal perlu digunakan nilai cut off yang berbeda.

1.4.2 Manfaat akademik:

1. Menambah pemahaman ilmiah tentang perubahan kadar NT-proBNP pada penyakit ginjal kronik yang disertai gagal jantung.
2. Dapat dipakai sebagai landasan untuk penelitian NT-proBNP yang lebih lanjut.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. PENYAKIT GINJAL KRONIK

2.1.1 Definisi

Penyakit ginjal kronik menurut the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) - National Kidney Foundation (NKF) adalah kerusakan ginjal baik struktural maupun fungsional selama 3 bulan atau lebih dengan atau tanpa penurunan fungsi ginjal.^{3,5}

Tabel 1. Kriteria Penyakit Ginjal Kronik^{2,5}

No	Kriteria
1.	Kerusakan ginjal yang terjadi selama 3 bulan atau lebih, berupa kelainan struktural atau fungsional, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), dengan manifestasi : <ul style="list-style-type: none"> - Kelainan patologis - Terdapat kelainan ginjal, termasuk kelainan dalam komposisi darah atau urin atau kelainan dalam tes pencitraan
2	Laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari 60 ml/menit/1,73m ² selama 3 bulan atau lebih dengan atau tanpa kerusakan ginjal

2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi penyakit ginjal kronik didasarkan pada dua hal yaitu berdasarkan derajat penurunan fungsi ginjal dan berdasarkan etiologinya.^{2,3} Laju filtrasi glomerulus paling baik dipakai untuk mengukur fungsi ginjal. Nilai normal bervariasi tergantung umur, jenis kelamin dan ukuran tubuh, pada orang muda sekitar 120-130 mL/min/1.73 m² dan menurun sesuai umur. Nilai rata-rata LFG ini lebih rendah pada wanita dibanding pria.^{3,4}

Untuk menentukan LFG , terdapat dua persamaan yang sering digunakan secara luas berdasarkan pengukuran kreatinin darah, yaitu persamaan Cockcroft-Gault dan *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).^{4,20}

Formula Cockcroft-Gault dikembangkan pertama kali 1973 dari data 249 pria dengan *creatinine clearances* (Ccr) antara 30-130 mL/menit. Rumus untuk menghitung estimasi LFG menurut persamaan Cockcroft-Gault adalah :^{4,20}

$$\text{Ccr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{umur (Tahun)}) \times \text{Berat badan (Kg)} \times 0.85 \text{ (Bila wanita)}}{72 \times \text{kreatinin serum (mg/dL)}}$$

Hasil LFG dengan persamaan ini sering overestimasi karena kreatinin disekresi oleh tubulus ginjal. Pengukuran ini tidak memperhitungkan luas permukaan tubuh dibandingkan dengan nilai normal untuk bersihan kreatinin yang membutuh tinggi badan dan memperhitungkan luas permukaan tubuh yang setara dengan 1.73m^2 .^{3,4}

Persamaan MDRD dikembangkan pada 1999 dengan menggunakan data dari 1628 pasien dengan PGK, yang kemudian disempurnakan pada 2002 dengan menggunakan 4 variabel untuk menghitung *Glomerular filtration rate* (GFR) atau laju filtrasi glomerulus (LFG).^{3,4,20}

$$\text{LFG (mL/menit/1.73m}^2) = 186 \times (\text{S}_{\text{Cr}})^{-1.154} \times (\text{umur})^{-0.203} \times (0.742 \text{ bila wanita}) \times 1.210 \text{ (bila AfroAmerika)}$$

Pada 2005 persamaan ini kemudian disesuaikan terhadap hasil kreatinin yang telah distandarisasi dengan kalibrasi menggunakan metoda yang merujuk pada *isotope dilution mass spectrometry* (IDMS) sehingga diperoleh persamaan untuk menghitung LFG menurut MDRD :^{3,4,20}

$$\text{LFG (mL/menit/1.73m}^2) = 175 \times (\text{S}_{\text{Cr}})^{-1.154} \times (\text{umur})^{-0.203} \times (0.742 \text{ bila wanita}) \times (1.210 \text{ bila orang Afrika-Amerika)}$$

Persamaan ini lebih akurat dibanding persamaan Cockcroft-Gault untuk orang dengan LFG kurang dari $90 \text{ mL/menit/1.73m}^2$.^{3,4} Klasifikasi PGK berdasarkan LFG dibagi atas 5 derajat penyakit, sebagai berikut:^{3,4,5}

Tabel 2. Klasifikasi penyakit ginjal kronik berdasarkan derajat penurunan LFG^{3,5}

Derajat	Deskripsi	LFG (mL/menit/1.73 m ²)
1.	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat	≥ 90
2.	Kerusakan ginjal dengan penurunan LFG ringan	60 – 89
3.	Penurunan LFG sedang	30 – 59
4.	Penurunan LFG berat	15 – 29
5.	Gagal ginjal	< 15

2.1.3 Patofisiologi Penyakit Ginjal Kronik

Patofisiologi penyakit ginjal kronik melibatkan 2 mekanisme kerusakan: (1) mekanisme pencetus yang spesifik oleh penyakit yang mendasari kerusakan,

seperti kompleks imun dan mediator inflamasi pada glomerulonefritis, atau pajanan zat toksin pada penyakit tubulus ginjal dan interstitium; (2) mekanisme kerusakan progresif, ditandai adanya hiperfiltrasi dan hipertrofi nefron yang tersisa.²⁰

Pengurangan massa ginjal menyebabkan hipertrofi sisa nefron secara struktural dan fungsional sebagai upaya kompensasi. Hipertrofi “kompensatori” ini akibat hiperfiltrasi adaptif yang diperantarai oleh penambahan tekanan kapiler dan aliran glomerulus. Proses adaptasi ini berlangsung singkat akhirnya diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi. Adanya peningkatan aktivitas aksis renin-angiotensin-aldosteron intrarenal ikut memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiperfiltrasi, sklerosis dan progresifitas tersebut. Aktivitas jangka panjang aksis renin-angiotensin-aldosteron, sebagian diperantarai oleh *growth factor* seperti *transforming growth factor β* (TGF- β). Beberapa hal yang juga dianggap berperan terhadap terjadinya progresifitas penyakit ginjal kronik adalah albuminuria, hipertensi, hiperglikemia, dislipidemia.^{2,20,21}

Terdapat variabilitas interindividual untuk terjadinya sklerosis dan fibrosis glomerulus maupun tubulointerstitial. Pada stadium yang paling dini PGK terjadi kehilangan daya cadang ginjal, nilai basal LFG masih normal atau bahkan meningkat. Kemudian secara perlahan terjadi penurunan fungsi nefron yang progresif, yang ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Pada LFG sebesar 60%, pasien masih belum merasakan keluhan walaupun telah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum, keluhan mulai terjadi pada LFG sebesar 30%, seperti nokturia, badan lemah, mual, nafsu makan kurang dan penurunan berat badan. Bila LFG terus berkurang hingga < 30%, terlihat gejala dan tanda uremia yang nyata seperti anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual, muntah dan lain sebagainya, terjadi gangguan keseimbangan air, gangguan keseimbangan elektrolit antara lain natrium dan kalium. Pada LFG dibawah 15% akan terjadi gejala dan komplikasi yang lebih serius, dan pasien sudah memerlukan terapi pengganti ginjal antara lain dialisis atau transplantasi ginjal. Pada keadaan ini

pasien dikatakan sampai pada derajat penyakit ginjal tahap akhir atau gagal ginjal.
2,20,21

2.1.4 Etiologi

Etiologi penyakit ginjal kronik sangat bervariasi antara satu negara dengan negara lain. Penyebab terbanyak di Amerika Serikat adalah diabetes melitus yaitu 44.9%, hipertensi 27.2% dan glomerulonefritis 8.2%²², sedangkan di Indonesia menurut Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) tahun 2000 mencatat penyebab gagal ginjal yang menjalani hemodialisis di Indonesia², seperti tabel 3:

Tabel 3. Penyebab gagal ginjal yang menjalani hemodialisis di Indonesia 2000²

Penyebab	Insiden
Glomerulonefritis	46,39%
Diabetes melitus	18,65%
Obstruksi dan infeksi	12,85%
Hipertensi	8,46%
Sebab lain	13,65%

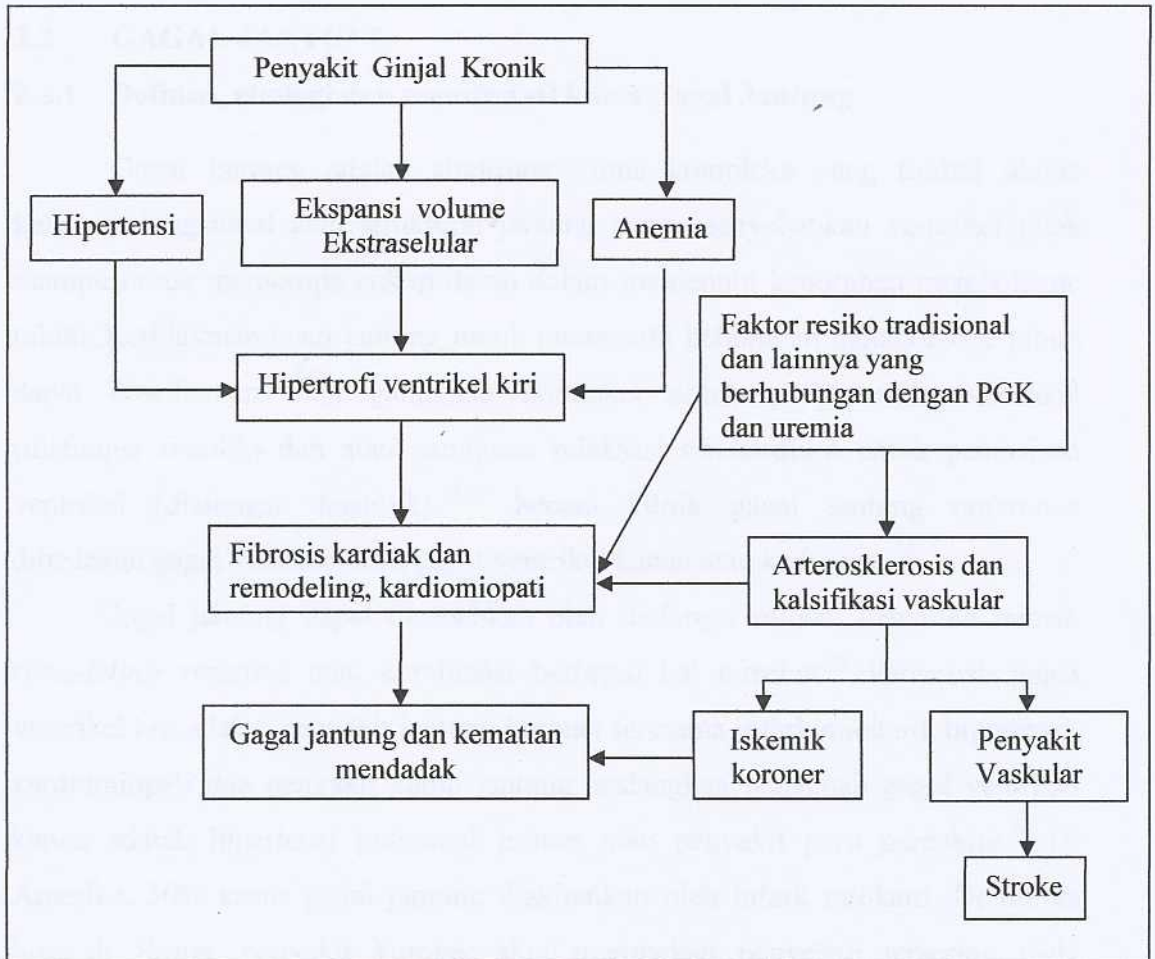
2.1.5 Diagnosis

Diagnosis PGK berdasarkan gambaran klinis, pemeriksaan laboratorium, dan gambaran radiologis. Gambaran klinis pasien penyakit ginjal kronik biasanya sesuai dengan penyakit yang mendasari, selain itu gambaran klinis pasien PGK bisa juga disebabkan oleh gejala akibat komplikasi PGK antara lain, hipertensi, anemia, osteodistrofi renal, gagal jantung, asidosis metabolik, gangguan keseimbangan elektrolit.^{2,20}

Gambaran laboratorium yang dapat ditemukan pada pasien PGK yaitu adanya penurunan fungsi ginjal berupa peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum, dan penurunan LFG. Kelainan lain yang dapat ditemukan adalah penurunan kadar hemoglobin, peningkatan kadar asam urat, hiper atau hipokalemia, hiponatremia, hiper atau hipokloremia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, asidosis metabolik, kelainan urinalisis meliputi proteiuria, hematuri, leukosuria.^{2,20}

2.1.6 Penyakit kardiovaskular pada Penyakit ginjal kronik

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab penting kesakitan dan kematian pada pasien PGK. Komplikasi kardiovaskular yang berhubungan dengan PGK termasuk angina pectoris, infark miokard, gagal jantung, stroke, penyakit vaskular perifer, aritmia dan kematian mendadak (Bagan 1).^{20,22} Sekitar sepertiga pasien dengan penurunan fungsi ginjal sedang – berat (LFG < 50 mL/menit/1.73m²) mempunyai riwayat penyakit kardiovaskular.^{6,8,23}



Bagan 1. Penyakit kardiovaskular pada pasien dengan PGK²²

Meningkatnya risiko kardiovaskular pada PGK berhubungan dengan penyakit dasar yang menyebabkan PGK seperti diabetes mellitus, hipertensi dan atau adanya satu atau lebih faktor risiko seperti umur, jenis kelamin, anemia, dislipidemia, peningkatan stress oksidatif, inflamasi, hiperhomosisteinemia, aktivitasi RAAS atau aktivitas neurohormonal yang berlebih.^{22,23}

Komplikasi kardiovaskular pada penyakit ginjal berjalan secara progresif serupa dengan apa yang terjadi pada jantung dan pembuluh darah, keadaan ini disebut juga sebagai renal continuum.⁸ Sindrom renokardial kronik merupakan sindrom kardiorrenal tipe 4 dimana kelainan primer berupa PGK yang menyebabkan kelainan jantung seperti penurunan fungsi jantung, hipertrofi ventrikel, disfungsi diastolik, dan atau peningkatan risiko kejadian kelainan kardiovaskular.⁹

2.2 GAGAL JANTUNG

2.2.1 Definisi, etiologi dan manifestasi klinis Gagal Jantung

Gagal jantung adalah sindroma klinis kompleks yang timbul akibat kelainan fungsional atau struktural jantung yang menyebabkan ventrikel tidak mampu untuk memompa cukup darah dalam memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. Ketidakmampuan jantung untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh dapat diakibatkan oleh gangguan kontraksi untuk pengosongan ventrikel (disfungsi sistolik) dan atau gangguan relaksasi miokardium untuk pengisian ventrikel (disfungsi diastolik).^{24,25} Secara klinik gagal jantung umumnya dibedakan gagal ventrikel kiri, gagal ventrikel kanan atau keduanya.²⁴

Gagal jantung dapat disebabkan oleh disfungsi miosit, kematian miosit, *remodeling* ventrikel atau kombinasi berbagai hal tersebut.²⁵ Penyebab gagal ventrikel kiri adalah penyakit jantung koroner terutama infark miokard, hipertensi, kardiomiopati dan penyakit katup jantung, sedangkan penyebab gagal ventrikel kanan adalah hipertensi pulmonal primer atau penyakit paru parenkim.²⁶ Di Amerika, 50% kasus gagal jantung diakibatkan oleh infark miokard. Demikian juga di Eropa, penyakit koroner akut merupakan penyebab tersering pada penderita gagal jantung dengan usia kurang dari 75 tahun.^{27,28}

2.2.2 Patofisiologi, Klasifikasi dan Diagnosa Gagal Jantung

Patofisiologi terjadinya gagal jantung berhubungan dengan penurunan *cardiac output* dan peningkatan tekanan pengisian jantung (*filling pressure*). Pada saat *cardiac output* rendah, baik akut (misalnya pada miokard infark) maupun kronik (misalnya pada hipertensi) terjadi berbagai mekanisme kompensasi tubuh.

Pada keadaan akut, tekanan darah menurun menyebabkan refleksi baroreseptor diaktivasi sehingga terjadi stimulasi simpatetik. Akibatnya norepinefrin dilepaskan untuk meningkatkan inotropik dan kronotropik jantung sehingga didapatkan aliran darah yang adekuat ke organ vital. Bila *cardiac output* rendah terus berlangsung, terjadi mekanisme pengaktifan sistem renin-angiotensin-aldosteron, hipertrofi miokard, dan pelepasan NPs.^{27,28}

Berdasarkan penilaian kapasitas fungsional penderita gagal jantung, klasifikasi fungsional gagal jantung menurut *New York Heart Association* (NYHA), seperti yang terlihat pada tabel 4.²⁹

Tabel-4. Klasifikasi fungsional gagal jantung menurut NYHA²⁹

Kelas	Definisi
I	Kelainan jantung tetapi tanpa keterbatasan aktifitas fisik. Aktifitas fisik tidak menyebabkan kelelahan, palpitasi, sesak atau nyeri dada
II	Kelainan jantung dengan keterbatasan ringan pada aktifitas fisik. Penderita merasa nyaman saat istirahat. Aktifitas fisik berat menyebabkan kelelahan, palpitasi, sesak, atau nyeri dada.
III	Kelainan jantung dengan keterbatasan pada aktifitas fisik. Aktifitas fisik yang lebih ringan sudah menyebabkan kelelahan, palpitasi, sesak, atau nyeri dada.
IV	Kelainan jantung menyebabkan ketidaknyaman dalam melakukan aktifitas fisik. Gejala penyakit jantung atau sindroma angina dapat ditemukan pada keadaan istirahat.

Klasifikasi gagal jantung menurut NYHA merupakan kriteria subjektif, karena itu diperlukan pemeriksaan lain yang objektif untuk diagnosis dan penentuan stadium.²⁹ Diagnosis gagal jantung ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik dan bukti obyektif adanya disfungsi jantung. Diagnosis klinis biasanya didapatkan melalui pemeriksaan fisik dan anamnesis. Setelah diagnosis ini ditegakkan, umumnya ditetapkan status fungsional penderita untuk menentukan beratnya penyakit.^{24,29} Pedoman yang dibuat oleh *National institute for health and clinical excellen* (NICE) tahun 2010 untuk mendiagnosis gagal jantung memperlihatkan tahap awal diagnosis gagal jantung dari anamnesis dan pemeriksaan fisik yang seksama untuk memastikan adanya gagal jantung. Penderita dengan dugaan gagal jantung yang sebelumnya menderita infark miokard dilakukan pemeriksaan ekokardiografi dan dinilai oleh klinisi dalam dua

minggu, penderita dengan dugaan gagal jantung tanpa riwayat tanpa riwayat infark miokard dilakukan pemeriksaan BNP atau NT-proBNP.³⁰

Ada dua metoda untuk menilai kapasitas fungsional yang dipakai secara klinik, pertama adalah pengolongan oleh NYHA yang membagi gagal jantung menjadi 4 kelas dan yang kedua adalah tes berjalan 6 menit. Penilaian berdasarkan NYHA dan tes jalan 6 menit lebih mudah dilakukan dan tidak memerlukan alat khusus, tetapi penilaian ini kadang sulit digunakan dan tidak selalu sesuai dengan perkiraan beratnya penyakit, sehingga diperlukan pemeriksaan BNP/NT-proBNP yang merupakan penanda gagal jantung bersifat lebih objektif.³¹

Untuk mendiagnosis gagal jantung nilai potong BNP 100 pg/mL mempunyai sensitifitas 90% dan spesifisitas 76%, sedangkan nilai potong NT-proBNP 125 pg/mL mempunyai sensitifitas 88% dan spesifisitas 92%.²⁹ Studi ProBNP investigation of dyspnea in the emergency departement (PRIDE) melaporkan kadar NT-proBNP > 450 pg/mL untuk pasien < 50 tahun dan > 900 pg/mL untuk pasien \geq 50 tahun lebih spesifik dan sensitif untuk memdiagnosis gagal jantung kongestif (GJK). Rekomendasi dari pabrik nilai potong NT-proBNP untuk menyingkirkan GJK adalah 125 pg/mL untuk pasien < 75 tahun dan 450 pg/mL untuk \geq 75 tahun. Studi PRIDE menemukan satu nilai yang tidak tergantung umur sebagai nilai batas untuk menyingkirkan GJK yaitu 300 pg/mL, dengan nilai prediktif negatif 99%.³²

Penelitian yang pernah dilakukan di RSUPN Cipto Mangunkusumo untuk mencari nilai BNP maupun NT-proBNP antara lain penelitian Legoh GN dkk pada 40 pasien mendapatkan kadar NT-proBNP untuk NYHA IV 9157 pg/mL dan untuk NYHA III 2559 pg/mL.¹⁸ Penelitian Iriani A dkk didapatkan median kadar NT-proBNP pada NYHA I 73mp/mL dan NYHA II 322 pg/mL. Nilai potong antara kedua kelas tersebut 129 pg/dL dengan sensitifitas 81% dan spesifisitas 70%.¹⁷

2.3 TES JALAN ENAM MENIT

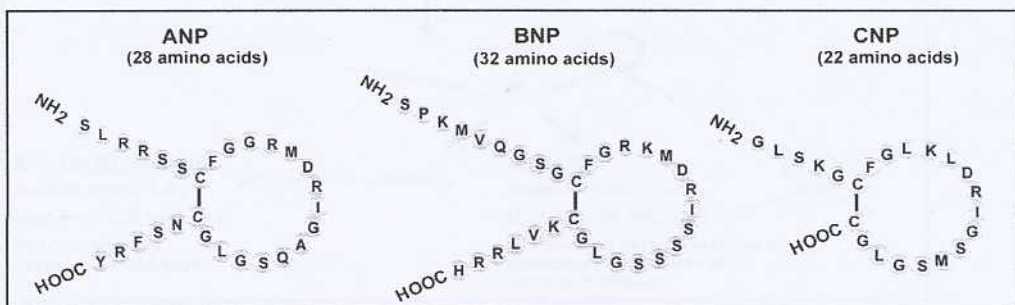
Tes jalan 6 menit merupakan tes yang sederhana dan praktis, yang membutuhkan jarak 100 *feet* (kira-kira 30 m) tanpa peralatan latihan. Tes ini bertujuan untuk mengukur jarak yang dapat ditempuh pasien dengan berjalan

pada permukaan datar dan keras dalam waktu 6 menit. Disamping itu tes ini mampu mengevaluasi berbagai sistem tubuh yang terlibat, yang meliputi sistem pulmoner dan Kardiovaskular, sirkulasi sistemik, sirkulasi perifer, darah, neuromuskuler dan metabolisme otot. *American Thoracic Society* merekomendasikan tes jalan 6 menit untuk menilai kapasitas fungsional penderita gagal jantung. Tes ini dilakukan dengan cara pasien berjalan biasa di dalam ruangan yang nyaman, atau diluar ruangan, pada permukaan datar, keras dan lurus selama 6 menit.^{9,33}

Kontraindikasi absolut uji jalan 6 menit meliputi: angina tidak stabil (*unstable angina*) dan infark miokard dalam 1 bulan terakhir sebelum pemeriksaan. Kontraindikasi relatif meliputi: denyut nadi istirahat > 120 x/menit, tekanan darah sistolik > 180 mmHg, dan tekanan darah diastolik > 100 mmHg, gangguan muskuloskeletal⁹

2.4 BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE DAN N-TERMINAL-proBNP

Natriuretic peptides (NPs) merupakan sistem endokrin yang memelihara homeostasis cairan dan tekanan modulasi fungsi jantung dan ginjal. Terdapat tiga NPs utama pada manusia yaitu *atrial natriuretic peptide* (ANP), *B-type natriuretic peptide* (BNP) dan *C-type natriuretic peptide* (CNP). Jantung mensekresi dua NPs dengan struktur yang homolog yaitu ANP dan BNP, bentuk homolog NPs yang ketiga yaitu CNP (gambar 1) di produksi di otak dan endothelium vaskuler tetapi tidak terlihat di miosit jantung.^{34,35,36} *Natriuretic peptides* meningkatkan natriuresis dan diuresis, vasodilatasi dan antagonis sistem renin-angiotensin-aldosteron dan sistem saraf simpatis.³⁷

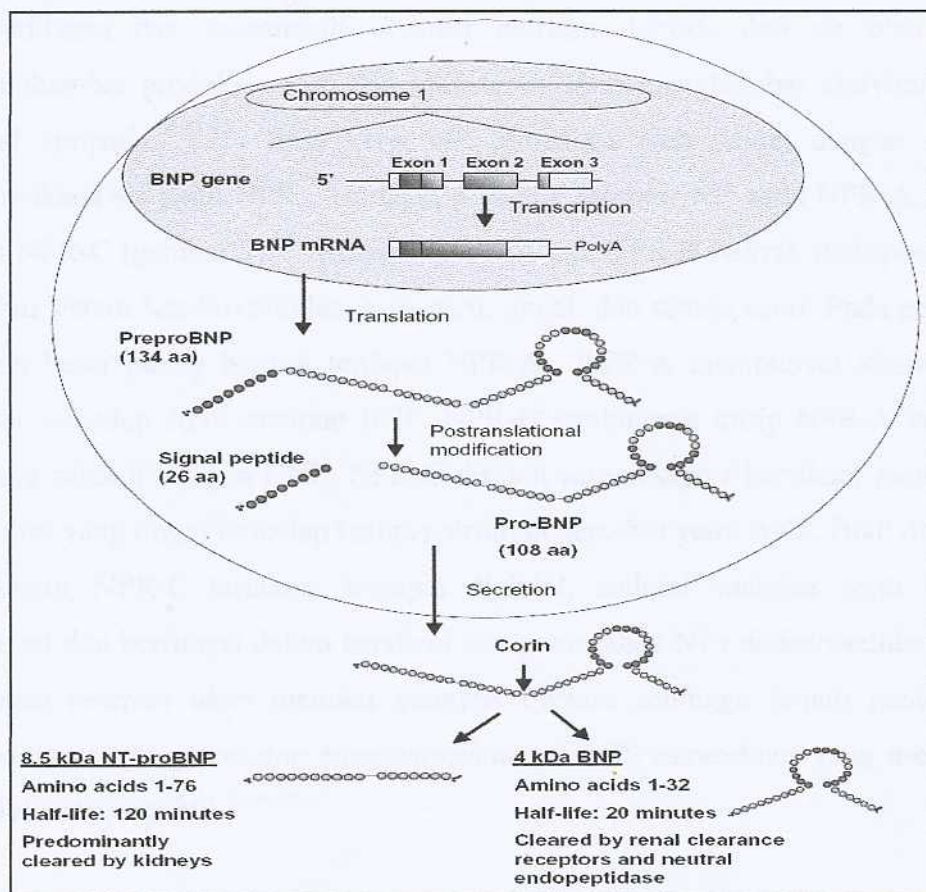


Gambar 1. Struktur ANP, BNP dan CNP³⁶

Gambar 1 diatas memperlihatkan struktur homolog ANP terdiri dari 28 asam amino, BNP terdiri dari 32 asam amino dan CNP terdiri dari 22 asam amino, berbentuk cincin yang dihubungkan oleh ikatan disulfida.³⁶

2.4.1 Struktur dan sintesis (NT-pro)BNP

Pada manusia gen BNP terletak pada kromosom 1 dan dikode oleh 108 asam amino sebagai prohormon proBNP. ProBNP akan dipecah secara intraselluler oleh enzim proteolitik corin atau pada waktu sekresi ke dalam sirkulasi oleh serin trasmembran menjadi bentuk BNP dengan 32 asam amino (asam amino 77-108) yang aktif secara biologi dengan waktu paruh yang singkat 20-22 menit dan NT-proBNP dengan 76 asam amino (asam amino 1-76) yang merupakan bentuk tidak aktif dengan waktu paruh yang lebih lama 1- 2 jam (gambar 2).^{11,35,36,38}



Gambar 2. Pembentukan proBNP, BNP, dan NT pro-BNP¹¹

Miosit jantung merupakan sumber utama BNP disirkulasi, fibroblast jantung juga menghasilkan BNP. Pada manusia BNP dan NT pro-BNP ditemukan dalam konsentrasi besar di miokardium ventrikel kiri selain itu juga dihasilkan oleh atrial. Oleh karena massa jaringan ventrikel lebih besar, maka mayoritas sekresinya berasal dari ventrikel terutama ventrikel kiri. Stimulus utama sintesis dan sekresi ANP dan BNP adalah peningkatan tekanan pada dinding jantung, walaupun faktor lain seperti stimulus neurohormonal atau faktor fisiologi (seperti usia atau fungsi ginjal) juga berperan. Setiap penyebab *volume overload* aktual atau fungsional akan meningkatkan produksi BNP.^{13,39,40}

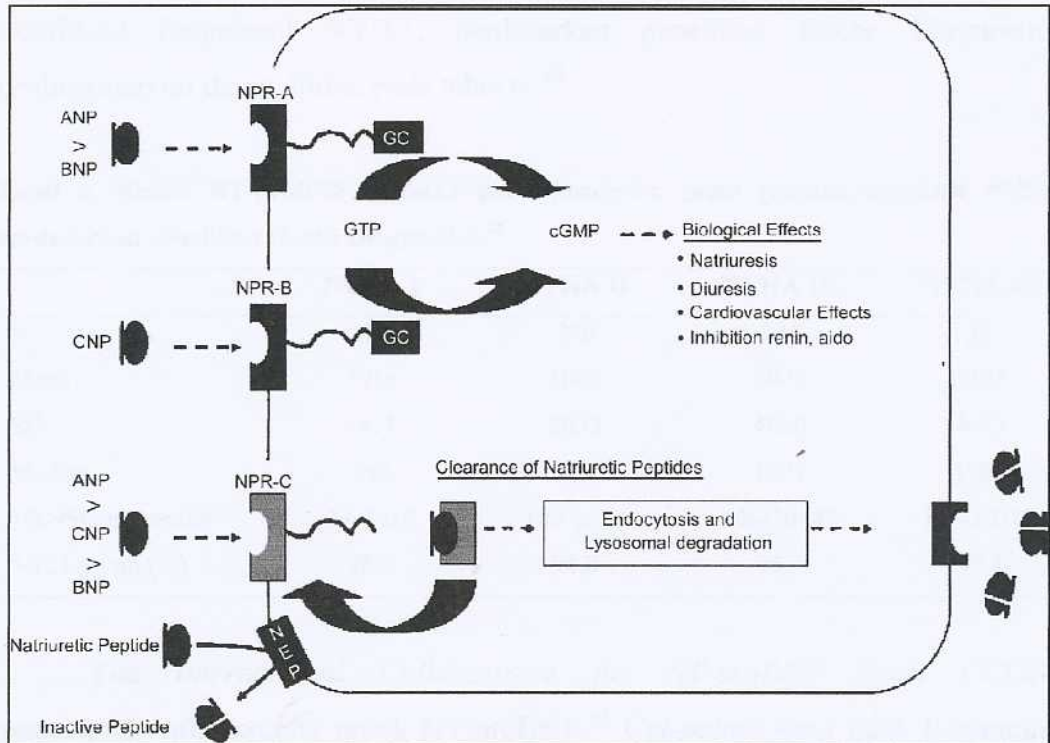
2.4.2 Efek fisiologi (NT-pro)BNP

Peran fisiologi dari NPs adalah sebagai antagonis sistem renin-angiotensin-aldosteron pada homeostasis ginjal dan Kardiovaskular. Kerja BNP terutama mengurangi volume intravaskuler dan tekanan darah dengan cara vasodilatasi dan menambah ekskresi natrium, klorida dan air oleh ginjal, menghambat produksi renin dan aldosteron serta menghambat aktivitas sistem saraf simpatis.^{34,41,42} Efek kerja NP dimediasi oleh ikatan dengan reseptor permukaan sel yaitu NPR. Terdapat 3 bentuk reseptor NP yaitu NPR-A, NPR-B dan NPR-C (gambar 3).¹² Reseptor NPR-A dan NPR-B banyak diekspresikan di dalam sistem Kardiovaskular, paru-paru, ginjal, dan sistem saraf. Pada pembuluh darah besar paling banyak terdapat NPR-A. NPR-A mempunyai afinitas yang besar terhadap ANP maupun BNP. NPR-B strukturnya mirip NPR-A berikatan secara selektif dengan CNP. NPR-C disebut juga reseptor bersihan, mempunyai afinitas yang tinggi terhadap ketiga natriuretic tersebut yaitu ANP, BNP dan CNP. Reseptor NPR-C terutama terdapat di ginjal, endotel vaskuler serta kelenjar adrenal dan berfungsi dalam bersihan dan pemecahan NPs diekstraseluler. Ikatan dengan reseptor akan memicu *guanylyl cyclase* sehingga terjadi peningkatan produksi *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) intraseluler yang memediasi aktivitas biologi NP.^{12,34,35}

Miosit jantung merupakan sumber utama BNP disirkulasi, fibroblast jantung juga menghasilkan BNP. Pada manusia BNP dan NT pro-BNP ditemukan dalam konsentrasi besar di miokardium ventrikel kiri selain itu juga dihasilkan oleh atrial. Oleh karena massa jaringan ventrikel lebih besar, maka mayoritas sekresinya berasal dari ventrikel terutama ventrikel kiri. Stimulus utama sintesis dan sekresi ANP dan BNP adalah peningkatan tekanan pada dinding jantung, walaupun faktor lain seperti stimulus neurohormonal atau faktor fisiologi (seperti usia atau fungsi ginjal) juga berperan. Setiap penyebab *volume overload* aktual atau fungsional akan meningkatkan produksi BNP.^{13,39,40}

2.4.2 Efek fisiologi (NT-pro)BNP

Peran fisiologi dari NPs adalah sebagai antagonis sistem renin-angiotensin-aldosteron pada homeostasis ginjal dan Kardiovaskular. Kerja BNP terutama mengurangi volume intravaskuler dan tekanan darah dengan cara vasodilatasi dan menambah ekskresi natrium, klorida dan air oleh ginjal, menghambat produksi renin dan aldosteron serta menghambat aktivitas sistem saraf simpatis.^{34,41,42} Efek kerja NP dimediasi oleh ikatan dengan reseptor permukaan sel yaitu NPR. Terdapat 3 bentuk reseptor NP yaitu NPR-A, NPR-B dan NPR-C (gambar 3).¹² Reseptor NPR-A dan NPR-B banyak diekspresikan di dalam sistem Kardiovaskular, paru-paru, ginjal, dan sistem saraf. Pada pembuluh darah besar paling banyak terdapat NPR-A. NPR-A mempunyai afinitas yang besar terhadap ANP maupun BNP. NPR-B strukturnya mirip NPR-A berikatan secara selektif dengan CNP. NPR-C disebut juga reseptor bersihan, mempunyai afinitas yang tinggi terhadap ketiga natriuretic tersebut yaitu ANP, BNP dan CNP. Reseptor NPR-C terutama terdapat di ginjal, endotel vaskuler serta kelenjar adrenal dan berfungsi dalam bersihan dan pemecahan NPs diekstraseluler. Ikatan dengan reseptor akan memicu *guanylyl cyclase* sehingga terjadi peningkatan produksi *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP) intraseluler yang memediasi aktivitas biologi NP.^{12,34,35}



Gambar 3. Reseptor NPs¹²

Kadar BNP dan NT-proBNP pada orang sehat bervariasi menurut umur dan jenis kelamin. Pada usia lanjut dan wanita kadarnya cenderung lebih tinggi. Peningkatan kadar NT-proBNP pada usia lanjut kemungkinan disebabkan oleh adanya kekakuan otot jantung yang menyebabkan peningkatan tekanan pengisian jantung dan berkurangnya reseptor bersihan. Sedangkan pada wanita diduga karena adanya peran estrogen.^{43,44} Penelitian Roche Diagnostics mendapatkan kadar normal NT-proBNP berdasarkan usia dan jenis kelamin, seperti terlihat pada tabel 5.⁴²

Tabel 5. Kadar NT-proBNP (pg/mL) pada orang normal menurut usia dan jenis kelamin⁴²

Umur (tahun)	< 45		45-54		55-64		64-74		≥ 75	
	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P
N	815	508	278	130	259	139	61	41	13	20
Mean	27.7	48.2	39.0	71.5	57.2	101	105	109	163	243
Median	20.0	37.1	21.6	55.4	37.7	79.6	83.9	85.2	151	191

Kadar NT-proBNP pada penderita gagal jantung juga meningkat sesuai klasifikasi fungsional NYHA, berdasarkan penelitian Roche Diagnostics peningkatan ini dapat dilihat pada tabel 6.⁴²

Tabel 6. Kadar NT-proBNP (pg/mL) pada penderita gagal jantung menurut NYHA berdasarkan penelitian Roche Diagnostics.⁴²

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
N	182	250	234	35
Mean	1016	1666	3029	3465
SD	1951	2035	4600	4453
Median	342	951	1571	1707
5th-95th percentile	33-3410	103-6567	126-10449	148-12188
> 125 pg/ml (%)	78.6	94.0	95.3	97.1

The International Collaborative for NT-proBNP Study (ICON) menetapkan nilai potong untuk NT-proBNP.⁴⁵ *Cut-points* yang tidak tergantung umur yaitu 300 pg/mL dengan nilai prediktif negatif 98% untuk menyingkirkan gagal jantung. Sedangkan *Cut-points* berdasarkan umur untuk memastikan gagal jantung dengan fungsi ginjal normal atau menurun ringan dapat dilihat pada tabel 7. Pada LFG < 60 mL/min/1.73m² *Cut-points* kadar NT-proBNP adalah 1200 pg/mL.^{37,45}

Tabel 7. Nilai *Cut-points* NT-proBNP untuk memastikan dan menyingkirkan gagal jantung akut berdasarkan umur

Umur	<i>Cut-points</i> (pg/mL)	Sensitivitas (%)	Spesifisitas(%)
< 50 tahun	450	97	93
50 – 75 tahun	900	90	82
>75 tahun	1800	85	73

Peningkatan kadar BNP dan NT proBNP dapat disebabkan oleh kelainan pada jantung dan kelainan diluar jantung. Kelainan pada jantung antara lain gagal jantung, sindrom koroner akut, hipertrofi ventrikel kiri dan penyakit katup. Sedangkan kelainan diluar jantung dapat disebabkan karena volume cairan dan

garam yang berlebihan, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), hipertiroid dan obat (tabel 8).^{37,46,47}

Tabel 8. Faktor yang mempengaruhi peningkatan kadar BNP dan NT-proBNP.^{37,46,47}

Jantung	Bukan jantung
Gagal jantung	Volume cairan yang berlebihan
Disfungsi ventrikel	1. Gagal ginjal
Sindrom koroner akut	2. Sirosis hati dengan asites
Hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri	Penyakit paru obstruktif kronik
Penyakit katup jantung	Hipertiroid
Fibrilasi atrium	Obat

Beberapa obat yang meningkatkan kadar BNP / NT proBNP antara lain BNP sintetis, obat yang menghambat degradasi NP (endopeptidase, vaso-peptidase inhibitor), dan obat kardiotoxik (doksorubisin).⁴⁶

2.4.3 Bersihan (NT-pro)BNP

Bersihan *natriuretic peptides* dari plasma selain melalui ikatan dengan NPR C, juga dengan cara proteolisis oleh enzim peptidase yaitu *neutral endopeptidase* (NEP) yang terdapat luas ditubuh dan ditemukan dengan konsentrasi yang tinggi pada *brush border* tubulus ginjal dan di paru, usus, adrenal otak dan jantung.^{41,48} Mekanisme bersihan lain melalui ginjal.⁴⁸ BNP dieleminasi melalui reseptor yang terdapat pada hati, paru-paru, endotel vaskuler dan melalui ginjal. Sebaliknya NT-proBNP dibersihkan terutama melalui ginjal. Penurunan fungsi ginjal mempengaruhi kedua peptida tersebut, tetapi yang paling besar terpengaruh adalah NT-proBNP.⁴⁰

2.4.4 Pemeriksaan

Kadar NT-proBNP dan BNP diukur dengan cara *immunoassay*. Pemeriksaan Nt-proBNP pertama kali dilaporkan oleh Hunt dalam suatu grup studi. Awalnya pemeriksaan dilakukan menggunakan *radioimmunoassay* dengan prinsip tes kompetitif hingga tersedia kit komersial yang menggunakan *electrochemiluminisence immunoassay* (ECLIA) dengan prinsip tes *sandwich*.^{42,49}

Bahan pemeriksaan NT-proBNP dapat menggunakan Kadarnya dalam serum stabil tiga hari pada 20-25⁰C, enam hari pada 2-8⁰C dan hingga satu tahun bila disimpan pada -20⁰C.⁴²

2.4.5 NT-proBNP pada penurunan fungsi ginjal

Penggunaan BNP maupun NT-proBNP untuk mendiagnosis gagal jantung pada pasien sesak napas dengan penyerta penyakit ginjal sangat penting. Gangguan fungsi ginjal akan mempengaruhi kadar NT-proBNP, hal ini disebabkan karena berkurangnya bersihan NT-proBNP, selain itu peningkatan ini, juga disebabkan oleh adanya volume overload yang menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri dan adanya aktivasi sistem RAA dimana angiotensin akan meningkatkan sekresi NT-proBNP melalui aktivasi hormonal. Kadar kedua marker ini sangat meningkat baik pada pasien gagal jantung asimtomatis maupun simptomatis dengan PGK dibanding pasien dengan fungsi ginjal yang normal.^{16,47,48,50}

Penelitian Anwaruddin dkk³² terhadap 599 penderita sesak nafas dengan LFG antara 15-252 ml/menit didapatkan nilai potong (*cut off*) kadar NT proBNP sebesar 1200 pg/ml dengan sensitivitas 89% dan spesivitas 72% untuk mendiagnosis gagal jantung akut dengan LFG < 60 ml/menit.

Kadar BNP dan NT proBNP meningkat sesuai dengan penurunan GFR. Pada penelitian Tagore dkk¹⁶ terhadap 149 pasien dengan PGK derajat 3 dan 4 (LFG rata-rata 38 mL/menit/1.73m²) yang berumur 19-75 tahun, didapatkan nilai median BNP 59 pg/mL dan nilai median NT-proBNP 311 pg/mL. Penelitian David dkk⁵¹ dengan tujuan melihat nilai diagnostik NT-proBNP untuk disfungsi ventrikel kiri pada pasien PGK stadium V yang menjalani hemodialisis, mendapatkan nilai rerata NT-pro BNP 32760 ng/L pada pasien hemolisis dengan disfungsi ventrikel kiri, lebih tinggi dibanding yang tanpa disfungsi ventrikel kiri 2835 ng/L. Pada penelitian Luchner dkk¹⁵ terhadap 469 penderita gagal jantung pasca infark miokard didapatkan kadar BNP dengan disfungsi ginjal sebesar 132 ± 17 pg/ml dan tanpa disfungsi ginjal sebesar 68 ± 4 pg/mL. Sedangkan kadar NT-proBNP pada penderita gagal jantung pasca infark miokard dengan disfungsi ginjal didapatkan sebesar 535 ± 80 pg/mL dan tanpa disfungsi ginjal sebesar

Bahan pemeriksaan NT-proBNP dapat menggunakan Kadarnya dalam serum stabil tiga hari pada 20-25⁰C, enam hari pada 2-8⁰C dan hingga satu tahun bila disimpan pada -20⁰C.⁴²

2.4.5 NT-proBNP pada penurunan fungsi ginjal

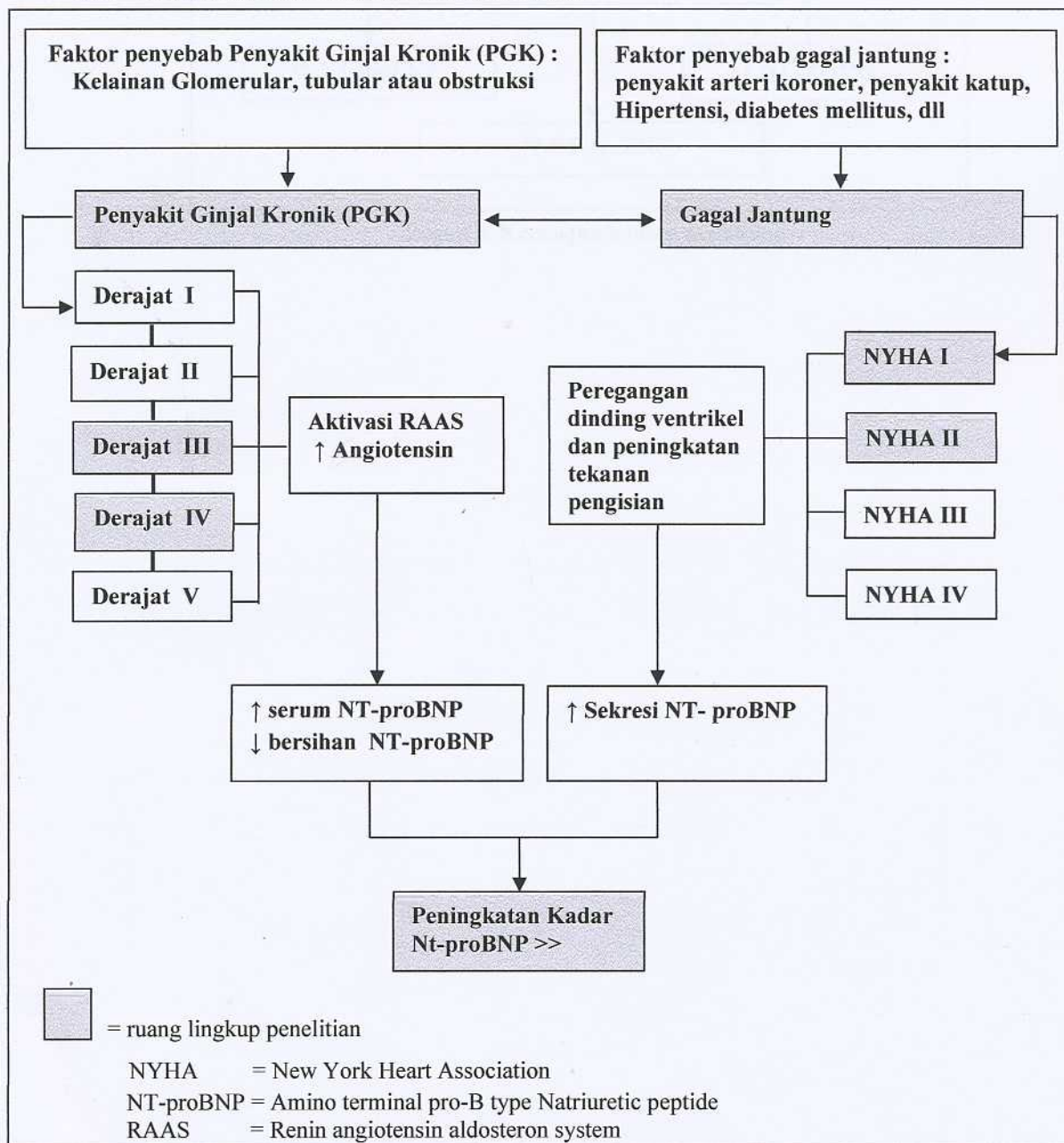
Penggunaan BNP maupun NT-proBNP untuk mendiagnosis gagal jantung pada pasien sesak napas dengan penyerta penyakit ginjal sangat penting. Gangguan fungsi ginjal akan mempengaruhi kadar NT-proBNP, hal ini disebabkan karena berkurangnya bersihan NT-proBNP, selain itu peningkatan ini, juga disebabkan oleh adanya volume overload yang menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri dan adanya aktivasi sistem RAA dimana angiotensin akan meningkatkan sekresi NT-proBNP melalui aktivasi hormonal. Kadar kedua marker ini sangat meningkat baik pada pasien gagal jantung asimtomatis maupun simptomatis dengan PGK dibanding pasien dengan fungsi ginjal yang normal.^{16,47,48,50}

Penelitian Anwaruddin dkk³² terhadap 599 penderita sesak nafas dengan LFG antara 15-252 ml/menit didapatkan nilai potong (*cut off*) kadar NT proBNP sebesar 1200 pg/ml dengan sensitivitas 89% dan spesivitas 72% untuk mendiagnosis gagal jantung akut dengan LFG < 60 ml/menit.

Kadar BNP dan NT proBNP meningkat sesuai dengan penurunan GFR. Pada penelitian Tagore dkk¹⁶ terhadap 149 pasien dengan PGK derajat 3 dan 4 (LFG rata-rata 38 mL/menit/1.73m²) yang berumur 19-75 tahun, didapatkan nilai median BNP 59 pg/mL dan nilai median NT-proBNP 311 pg/mL. Penelitian David dkk⁵¹ dengan tujuan melihat nilai diagnostik NT-proBNP untuk disfungsi ventrikel kiri pada pasien PGK stadium V yang menjalani hemodialisis, mendapatkan nilai rerata NT-pro BNP 32760 ng/L pada pasien hemolisis dengan disfungsi ventrikel kiri, lebih tinggi dibanding yang tanpa disfungsi ventrikel kiri 2835 ng/L. Pada penelitian Luchner dkk¹⁵ terhadap 469 penderita gagal jantung pasca infark miokard didapatkan kadar BNP dengan disfungsi ginjal sebesar 132 ± 17 pg/ml dan tanpa disfungsi ginjal sebesar 68 ± 4 pg/mL. Sedangkan kadar NT-proBNP pada penderita gagal jantung pasca infark miokard dengan disfungsi ginjal didapatkan sebesar 535 ± 80 pg/mL dan tanpa disfungsi ginjal sebesar

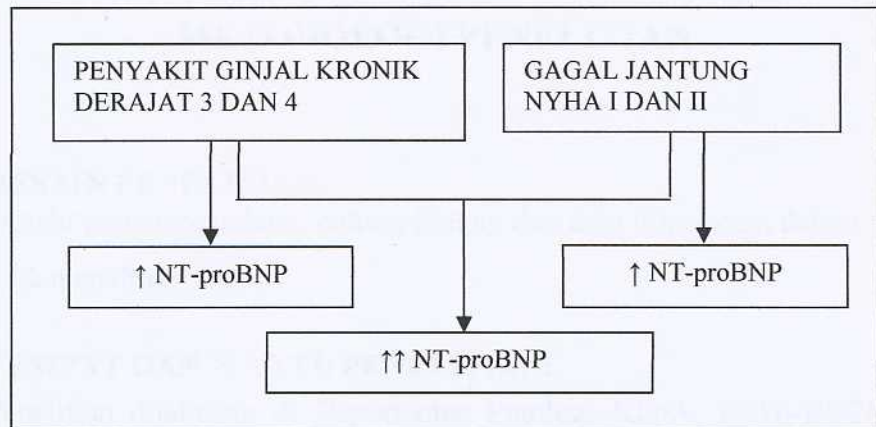
232 ± 19 pg/mL. Nilai potong NT-proBNP pada subyek tanpa disfungsi ginjal sebesar 100 pg/mL sedangkan pada subyek dengan disfungsi ginjal sebesar 350 pg/mL.¹⁵

2.5 KERANGKA TEORI PENELITIAN



Bagan 2. Kerangka teori penelitian

2.6 KERANGKA KONSEP PENELITIAN



Bagan 3. Kerangka konsep penelitian

BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 DESAIN PENELITIAN:

Desain penelitian adalah potong lintang dan data dilaporkan dalam bentuk deskriptif dan analitik.

3.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN:

Penelitian dilakukan di Departemen Patologi Klinik, FKUI-RSCM dan Sub Bagian nefrologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI-RSCM. Penelitian direncanakan berlangsung selama bulan Pebruari - April 2012.

3.3 SUBYEK PENELITIAN:

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 sebagai berikut:

Kriteria masukan:

- a. Pria dan wanita berusia antara 50-75 tahun^{37,45}
- b. Bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

Kriteria tolakan:

- a. Memiliki penyakit paru obstruksi kronik (PPOK), sirosis hati dengan ascites, dan kelainan tiroid^{46,47}
- b. Riwayat angina pektoris tidak stabil dan miokard infark dalam satu bulan terakhir⁹
- c. Penderita yang menggunakan obat BNP sintetik⁴⁶
- d. Penderita yang tidak bisa berjalan atau ada hambatan dalam berjalan⁹

3.4 JUMLAH SAMPEL:

Jumlah sampel ditetapkan berdasarkan rumus besar sampel untuk satu kelompok dengan skala numerik⁵²:

$$N = \left(\frac{Z\alpha \times S}{d} \right)^2$$

Keterangan $Z\alpha$ = Kesalahan tipe I (deviat alfa)

S = simpang baku dari nilai rerata

d = ketelitian untuk mendapatkan nilai rerata yang bersangkutan (ditetapkan oleh peneliti)

Bila : α ditetapkan 5%, hipotesis dua arah, maka $Z\alpha$ adalah 1,96

Simpang baku diperoleh dari pustaka

Ketelitian diambil sekitar 10% dari nilai rerata

Dari kepustakaan diperoleh nilai rerata NT-proBNP untuk PGK derajat 2-3 adalah 672 (316) pg/mL dan PGK derajat 3-4 adalah 3052 (860) pg/mL.⁵³

Maka: N (PGK 3) = $[1,96 \times 316/70]^2 = 78.3 \approx 78$ subyek

N (PGK 4) = $[1,96 \times 860/310]^2 = 29.2 \approx 30$ subyek

Keseluruhan subyek penelitian adalah 108 subyek. Reagen NT proBNP untuk penelitian dapat digunakan untuk 100 pemeriksaan. Reagen ini selain untuk pemeriksaan, juga digunakan untuk kalibrasi, uji ketelitian dan ketepatan sekitar 20 pemeriksaan. Karena kit yang tersedia terbatas maka subyek penelitian ditetapkan 80 subyek dengan subyek PGK derajat 3 yang disertai NYHA I-II sebanyak 50 subyek dan PGK derajat 4 yang disertai NYHA I-II sebanyak 30 subyek. Subyek PGK derajat 3 yang disertai NYHA I-II sebanyak 50 orang diambil secara acak dari 78 subyek yang telah diperoleh, sedangkan subyek PGK 4 diambil seluruhnya sebanyak 30 subyek yang diperoleh.

Batasan operasional:

1. Jenis kelamin pria dan wanita diperoleh berdasarkan keterangan yang terdapat pada Kartu Tanda Penduduk (KTP) dengan jumlah subyek pria dan wanita kurang lebih sama. Batasan usia 50-75 tahun karena pada rentang umur tersebut kadar NT-proBNP hampir sama, sedangkan

usia > 75 tahun kadar NT-proBNP sangat dipengaruhi oleh usia sehingga diperlukan kadar tersendiri.^{37,45}

2. Derajat PGK ditetapkan sesuai kriteria KDOQI, berdasarkan estimasi LFG yang dihitung berdasarkan rumus MDRD dengan menggunakan hasil pemeriksaan kreatinin serum^{3,4} :

$$\text{Estimasi LFG (mL/menit/1.73m}^2\text{)} = 175 \times (\text{S}_{\text{Cr}})^{-1.154} \times (\text{umur})^{-0.203} \\ \times (0.742 \text{ bila wanita}) \times 1.210 \text{ (bila AfroAmerika)}$$

PGK 3 dengan LFG sebesar 30-59 mL/menit/1.73 m²

PGK 4 dengan LFG sebesar 15-29 mL/menit/1.73 m²

3. Gagal jantung NYHA I dan II yaitu gagal jantung berdasarkan kapasitas fungsional menurut kriteria *New York Heart Association* sebagai berikut:

NYHA I : Pasien dengan penyakit jantung tanpa batasan aktivitas fisik. Aktivitas fisik biasa tidak menyebabkan kelelahan, palpitasi, sesak atau nyeri dada.

NYHA II: Pasien dengan penyakit jantung disertai keterbatasan aktivitas fisik ringan, menghilang jika beristirahat. Aktifitas fisik biasa menyebabkan kelelahan, palpitasi, sesak atau nyeri dada.

Klasifikasi NYHA I dan II ini kemudian dikonfirmasi kembali dengan tes jalan enam menit.

4. Tes jalan 6 menit adalah tes yang dilakukan dengan cara mengukur jarak tempuh seseorang dengan cara berjalan biasa di dalam ruangan, pada permukaan datar, keras, semampu pasien selama 6 menit. Kemampuan tempuh pasien dicatat dalam satuan meter, hasil ini kemudian dihitung dan dimasukkan ke kelompok NYHA I atau NYHA II^{9,54}. Pemeriksaan ini dilakukan di Departemen Rehabilitasi medik RSCM. Berdasarkan penelitian yang pernah dilakukan di RSCM mendapatkan nilai rerata jarak tempuh yang dipakai untuk menetapkan NYHA I sebesar 318.08 ± 55.54 m dan pada NYHA II 224.68 ± 33.82 m.⁵⁵
5. Kadar NT-proBNP ditetapkan berdasarkan pemeriksaan imunologi dengan metoda *electrochemiluminescence* menggunakan alat Cobas e601 dengan menggunakan kontrol dan reagen dari Roche.⁴²

6. Kadar kreatinin serum ditetapkan berdasarkan pemeriksaan kimiawi dengan metoda colorimetrik enzymatic menggunakan alat Cobas c311 autoanalyzer dengan menggunakan kontrol dan reagen dari Roche.⁵⁶
7. Data klinis pasien yang berkaitan dengan kriteria tolakan didapat dari anamnesis dan pemeriksaan klinis dokter penyakit dalam yang tercantum dalam status pasien.

3.5 BAHAN PENELITIAN:

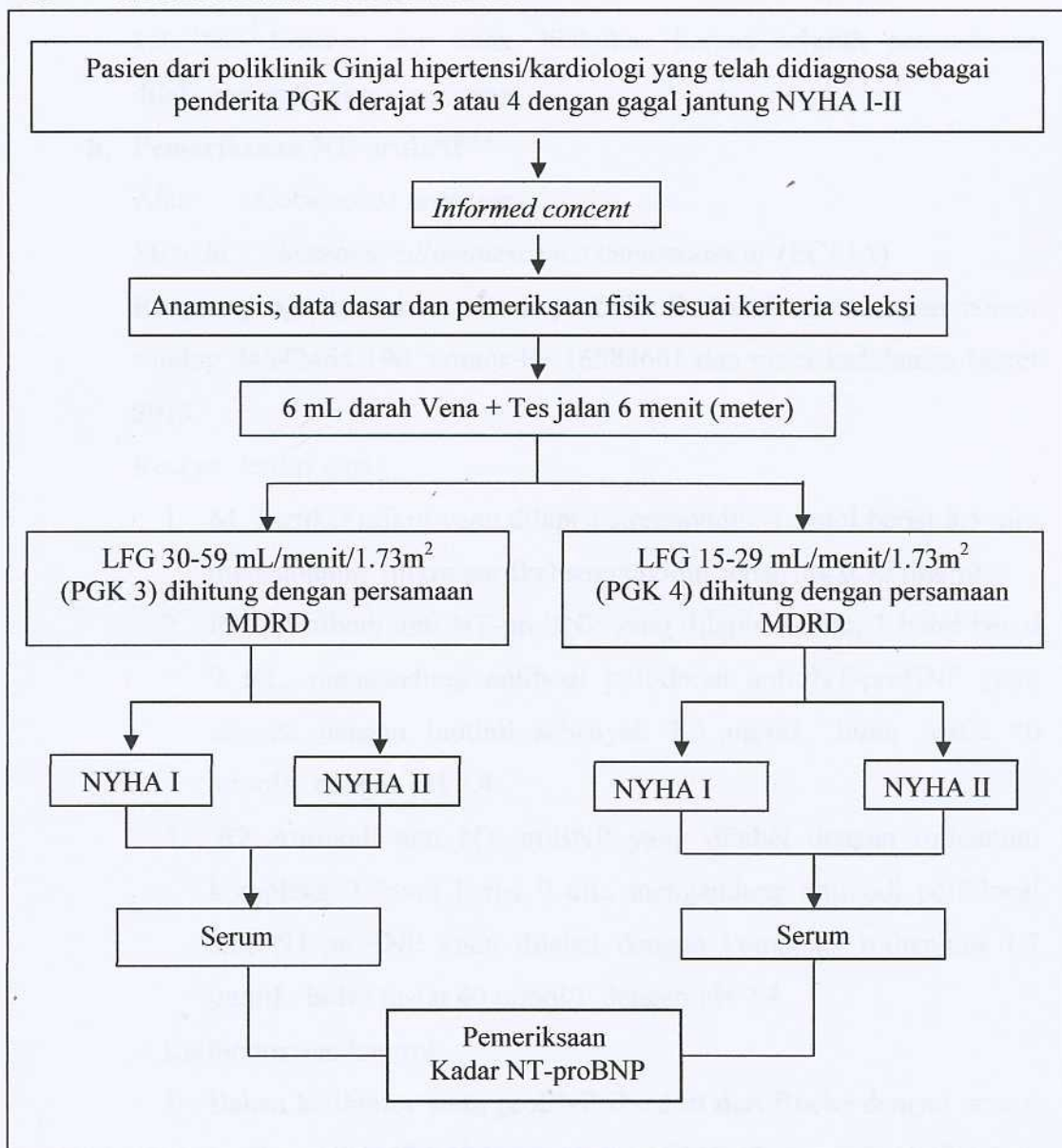
Bahan penelitian berupa 6 ml darah vena yang diambil dari vena cubiti ditampung dalam tabung tanpa antikoagulan untuk pemeriksaan kreatinin dan NT-proBNP.

3.6 CARA KERJA:

Subyek penelitian diperoleh dari poliklinik Ginjal Hipertensi dan poliklinik Kardiologi Departemen Ilmu Penyakit dalam yang memenuhi kriteria masukan dan tolakan dan diambil secara berurutan. Subyek penelitian diberikan penjelasan mengenai penelitian dan diminta kesediaan untuk menandatangani *informed consent*. Melakukan anamnesis dan pengambilan data dasar. Selanjutnya dilakukan pengambilan sampel darah. Sebelum dilakukan pengambilan darah, pasien duduk tenang selama 10 menit kemudian diambil darah dari vena kubiti sebanyak enam mL menggunakan tabung tanpa antikoagulan. Setelah itu sampel darah didiamkan pada suhu ruang selama kurang lebih satu jam, kemudian dipusing dengan kecepatan 3000g selama 10 menit, serum dipisahkan dan dimasukkan ke 2 tabung ependoroft, satu tabung disimpan pada suhu -20°C untuk nantinya di periksa kadar NT-proBNP secara bersamaan dengan sampel lainnya. Tabung yang satu lagi dilakukan pemeriksaan kadar kreatinin serum pada hari yang sama dengan waktu pengambilan sampel, untuk menentukan estimasi LFG subyek penelitian menjadi kelompok PGK derajat 3 dan kelompok PGK derajat 4 dengan menghitung estimasi LFG dengan persamaan MDRD. Kemudian dilakukan tes jalan 6 menit untuk memastikan kembali subyek penelitian disertai gagal jantung NYHA I atau NYHA II. Semua data dicatat pada data induk penelitian.

Pada hari pemeriksaan, serum dicairkan dengan cara mengeluarkan dari lemari es dan dibiarkan mencair pada suhu ruang selama kurang lebih satu jam sebelum dilakukan pemeriksaan kadar NT-proBNP. Sebelum pemeriksaan sampel dilakukan dahulu kalibrasi alat dan kontrol.

3.7 ALUR KERJA PENELITIAN



Bagan 4. Alur penelitian

Pemeriksaan

a. Pemeriksaan pendahuluan

Dilakukan uji ketelitian *within run* serta uji ketepatan dari setiap parameter laboratorium yang akan diteliti. Uji ketelitian *within run* dan uji ketepatan dilakukan dengan cara memeriksa bahan kontrol sebanyak lima kali berurutan pada hari yang sama untuk setiap parameter. Uji ketelitian *between day* tidak dilakukan karena seluruh pemeriksaan dilakukan pada hari yang sama.

b. Pemeriksaan NT-proBNP⁴²

Alat : Cobas e601 analyzer

Metode : *electrochemiluminescence immunoassay* (ECLIA)

Reagen yang digunakan adalah proBNP II dari Roche dengan nomor catalog 04842464 190, nomor lot 16584601 dan masa kadaluarsa Maret 2013.

Reagen terdiri dari :

1. M Partikel mikro yang dilapisi streptavidin, 1 botol berisi 6.5 mL, mengandung mikro partikel streptavidin sebanyak 0.72 mg/mL.
2. R1 Antibodi anti NT-proBNP yang dilapisi biotin, 1 botol berisi 9 mL, mengandung antibodi poliklonal anti NT-proBNP yang dilapisi dengan biotinil sebanyak 1.5 µg/mL, bufer fosfat 40 mmol/L dengan pH 7.4
3. R2 Antibodi anti NT-proBNP yang dilabel dengan ruthenium kompleks, 1 botol berisi 9 mL, mengandung antibodi poliklonal anti NT-proBNP yang dilabel dengan kompleks ruthenium 1.7 µg/mL, bufer fosfat 40 mmol/L dengan pH 7.4.

Kalibrator dan kontrol:

1. Bahan kalibrator yaitu proBNP II calset dari Roche dengan nomor katalog 04842472 190, nomor lot 16604902 dan masa kadaluarsa Februari 2013
2. Bahan kontrol yaitu PreciControl Cardiac II 1 (PC CARD II 1) dan PC CARD II 2 dari Roche dengan no katalog 04917049 190,

nomor lot PC CARD II 1 16011699 dan PC CARD II 2 16011799 dengan masa kadaluarsa Mei 2012

Prinsip pemeriksaan.⁴²

Pemeriksaan NT-proBNP menggunakan metode *sandwich electro chemiluminescence immunoassay* (ECLIA). Total waktu pemeriksaan 18 menit.

- Inkubasi pertama: Sebanyak 20 µl sampel (antigen) diinkubasi dengan antibodi poliklonal spesifik untuk NT-proBNP yang dilapisi biotinil dan antibodi poliklonal spesifik untuk NT-proBNP yang dilabel dengan kompleks ruthenium sehingga terbentuk *sandwich complex*.
- Inkubasi kedua: ditambahkan partikel mikro yang dilapisi dengan streptavidin sehingga terjadi ikatan kompleks antara biotin dan streptavidin yang terikat fase padat.
- Partikel mikro tersebut secara magnetik akan ditangkap oleh permukaan elektroda sementara substansi yang tidak terikat akan diaspirasi dan dibuang. Tegangan listrik pada elektroda akan menginduksi emisi *chemiluminescence* yang akan diukur dengan *photomultiplier*.
- Hasil ditentukan berdasarkan kurva kalibrasi yang dihasilkan oleh alat melalui kalibrasi dua titik dan kurva utama pada *reagent barcode*.

Linearitas : 5 – 35.000 pg/mL

c. Pemeriksaan kadar kreatinin⁵⁶

Alat : Cobas c311 autoanalyzer

Metode : Colorimetrik enzimatis

Reagen : CREP2 dari Roche terdiri dari

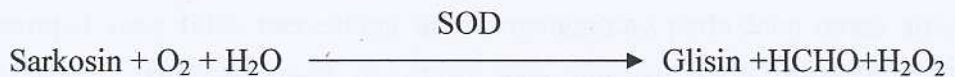
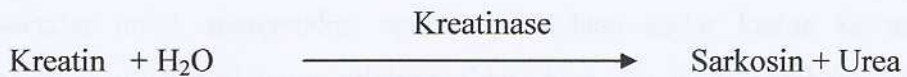
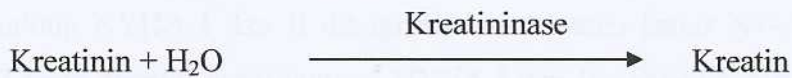
- R1 mengandung TAPS buffer N-Tris(hidoksimetil-3-asam aminopropanesulfonik 30 mmol/L, pH 8.1; kreatinase \geq 332 µkat/L;

sarkosin oksidase ≥ 132 $\mu\text{kat/L}$; aslorbat oksidase ≥ 33 $\mu\text{kat/L}$; HTIB 1.2 g/L; deterjen.

- R2 mengandung TAPS buffer 50mmol/L; pH 8.0; kreatininase ≥ 498 $\mu\text{kat/L}$; peroksidase ≥ 16.6 $\mu\text{kat/L}$; 4- aminopenazon 0.6 g/L; potassium heksasianoferat (II) 60g/L; deterjen.
- Kontrol Percinorm U dan Precipath U

Prinsip Pemeriksaan.⁵⁶

Kreatinin dalam serum yang dipipet secara otomatis oleh alat analisa Cobas c501 bereaksi :



Intensitas warna dari kromogen quinon imin yang terbentuk sebanding dengan konsentrasi kreatinin yang diukur dengan fotometer. Hasil kadar kreatinin ditetapkan dengan menggunakan kurva kalibrasi.⁵⁶

Nilai rujukan: wanita : 0.51 – 0.95 mg/dL

Pria : 0.67 - 1.17 mg/dL

Linearitas : 0.06 – 30.5 mg/dL

3.8 PENGOLAHAN DATA

Data hasil uji ketelitian dan ketepatan pemeriksaan setiap parameter laboratorium yang akan diteliti dicatat dalam tabel dan dihitung nilai rerata (mean), standard deviasi (SD), koefisien variasi (CV), dan penyimpangan (d).

Karakteristik subyek penelitian dan pemeriksaaan laboratorium yang diteliti dimasukkan dalam tabel, kemudian diolah dengan perhitungan statistik menggunakan program SPSS versi 17.

Hasil pemeriksaan NT proBNP pada kelompok PGK derajat 3 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II, dan kelompok PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II dilakukan uji normalitas, bila distribusi data normal, maka hasil tersebut masing-masing dihitung nilai rerata dan SD. Bila distribusi data tidak normal maka dicari nilai median dan rentang kadar NT proBNP tersebut pada masing-masing kelompok. Bila memungkinkan dicari perbedaan nilai rerata antara kedua kelompok tersebut. Untuk melihat besarnya peningkatan kadar NT-proBNP pada kelompok PGK derajat 3 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II ke PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II, nilai mean atau median NT-proBNP pada PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II dibagi nilai mean atau kadar NT-proBNP PGK derajat 3 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II. Dilakukan uji kemaknaan hanya sekedar untuk mengetahui apakah perbedaan kadar kedua kelompok bermakna atau tidak walaupun nilainya tidak bisa dijadikan patokan, karena jumlah sampel yang tidak mencukupi untuk menghitung perbedaan rerata antar dua kelompok . Bila dijumpai distribusi data normal maka digunakan uji kemaknaan *student-t test*, sedangkan bila distribusi data tidak normal digunakan uji kemaknaan *Mann Whitney test*.⁵²

BAB 4

HASIL PENELITIAN

4.1 UJI KETELITIAN DAN KETEPATAN

Uji ketelitian *within run* dan ketepatan 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 penyimpangan (d) sebesar -1.17% sampai 1.09% untuk bahan kontrol PC CARDII 1 dan -2.75% sampai 0.82% untuk bahan kontrol PC CARDII 2. Hasil uji ketelitian dan ketepatan pemeriksaa NT-proBNP dapat dilihat pada tabel 9. Uji ketelitian *between day* tidak dilakukan karena pemeriksaan NT-proBNP ini dilakukan dalam satu hari.

Tabel 9. 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	PC CARDII 2
	128 (105-151) pg/mL	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

4.2 KARAKTERISTIK SUBYEK PENELITIAN

Pada penelitian ini diperoleh sebanyak 80 orang subyek penelitian yaitu 50 orang penderita PGK derajat 3 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II serta 30 orang penderita PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II, yang telah memenuhi kriteria masukan dan tolakan. Ditetapkan 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 65 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 64 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 estimasi LFG pada kedua kelompok tersebut mempunyai distribusi data tidak normal. Rentang estimasi LFG 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 estimasi LFG 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 10.

Tabel 10. 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	50-75	50-75	50-75	50-75	50-75	50-75	50-75
	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)

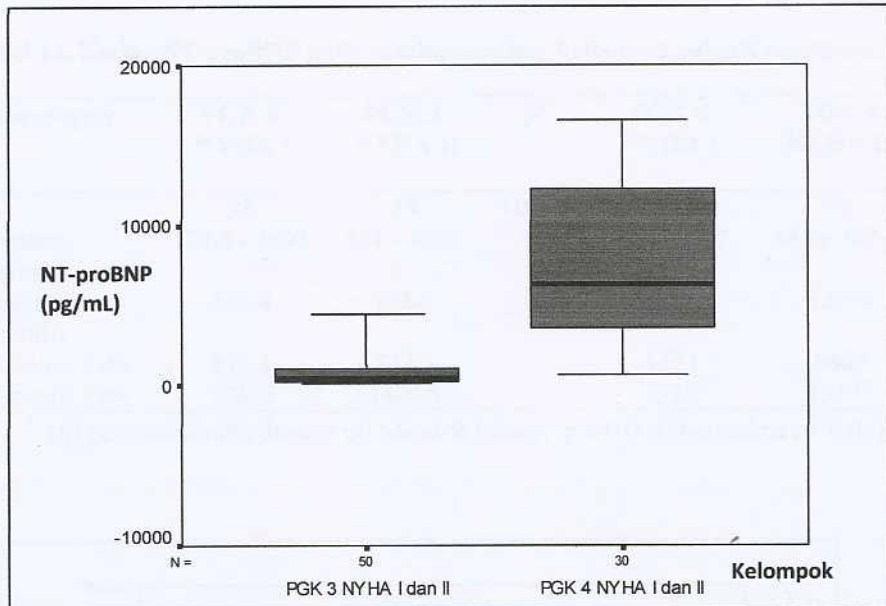
4.3 KADAR NT-proBNP SUBYEK PENELITIAN

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 kelompok PGK derajat 3 dengan gagal jantung NYHA I dan II (median 477.3 pg/mL). Karena distribusi data tidak normal pada kedua kelompok 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 $p < 0.001$ (Tabel 11 dan Gambar 4).

Tabel 11. 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	917.76	7363.53
Rentang (pg/mL)	127.4-4087	671.1-16542
Median (pg/mL)	477.3	6285
Percentil 25%	279.4	3516
Percentil 75%	1154	12567

Uji perbedaan nilai dengan uji Mann-Whitney, $p < 0.001$ (bermakna $p < 0.05$)



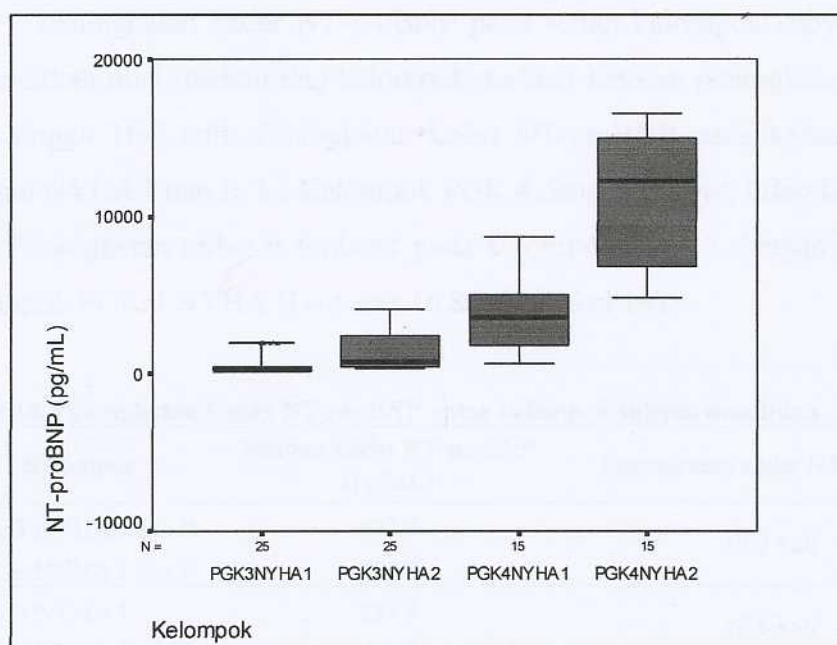
Gambar 4. Box plot kadar NT-proBNP pada kelompok PGK 3 NYHA I dan II, dan kelompok PGK 4 NYHA I dan II

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. 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 ($p < 0.001$), (Tabel 12 dan Gambar 5). Hal tersebut menunjukkan dengan makin parahnya gagal jantung dengan gangguan fungsi ginjal yang sederajat terlihat kadar NT-proBNP makin meningkat.

Tabel 12. Kadar NT-proBNP pada masing-masing kelompok subyek penelitian.

Keterangan	PGK 3 NYHA I	PGK 3 NYHA II	p*	PGK 4 NYHA I	PGK 4 NYHA II	p*
N	25	25	<0.001	15	15	<0.001
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	

* Uji perbedaan nilai dengan uji Mann-Whitney, $p < 0.001$ (bermakna $p < 0.05$)

**Gambar 5. Box plot kadar NT-proBNP pada masing-masing kelompok**

Hasil uji perbedaan 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 ($p < 0.001$). 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 13). Jadi dengan makin menurunnya fungsi ginjal pada gagal jantung dengan kelas fungsional (NYHA) yang sama, terlihat kadar NT-proBNP makin tinggi.

Tabel 13. Perbedaan kadar NT-proBNP pada kelompok PGK 3 dan PGK 4

Keterangan	PGK 3 NYHA I	PGK 4 NYHA I	p*	PGK 3 NYHA II	PGK 4 NYHA II	p*
N	25	15		25	15	
Rentang (pg/mL)	127.4 - 1997	671 - 8687		324 - 4087	4816- 16542	
Median (pg/mL)	281.8	3612	<0.001	728.8	12276	<0.001
Percentil 25%	216.4	1323		477.3	6669	
Percentil 75%	778.5	5528		2480.5	15175	

*Uji perbedaan nilai dengan uji Mann-Whitney, $p < 0.001$ (bermakna $p < 0.05$)

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 14).

Tabel 14. 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	
PGK 3 NYHA I	281.8	2.6 kali
PGK 3 NYHA II	728.8	
PGK 4 NYHA I	3612	3.4 kali
PGK 4 NYHA II	12276	

BAB 5

PEMBAHASAN

5.1 UJI KETELITIAN DAN KETEPATAN

Hasil uji ketelitian dan ketepatan alat Cobas e601 untuk pemeriksaan kadar NT-proBNP didapatkan CV sebesar 0.9% dengan d sebesar -1.17% sampai 1.09% untuk kontrol level 1 (normal) dan CV sebesar 1.7% dengan d sebesar -2.75% sampai 0.82% untuk kontrol level 2 (tinggi). Nilai tersebut masih dalam batas yang direkomendasikan oleh pabrik yaitu CV sebesar $< 2.7\%$.⁴²

5.2 KARAKTERISTIK SUBYEK PENELITIAN

Subyek penelitian terdiri atas dua kelompok yaitu kelompok PGK derajat 3 dengan NYHA I dan II sebanyak 50 orang dan kelompok PGK derajat 4 dengan NYHA I dan II sebanyak 30 orang.

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 dkk¹⁵ pada 2005 dan penelitian Anwaruddin dkk³² pada 2006, yang melakukan penelitian pada pasien PGK yang disertai gagal jantung mendapatkan jumlah subyek laki-laki masing-masing 81% dan 70%.^{15,32} 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.²³

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.^{15,32} 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.²³ Penelitian Stanojevic dkk⁵⁷ memperlihatkan dampak penurunan fungsi ginjal pada usia tua meningkatkan progresifitas komplikasi gagal jantung.⁵⁷

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.^{20,23,25} 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.^{20,25} Penelitian deFillipi dkk⁵⁸ pada 2007 dan Patel dkk⁵⁹ pada 2008 juga mendapatkan sebagian besar subyek penelitiannya menderita hipertensi.^{58,59} Pada pasien diabetes mellitus akan menyebabkan keadaan kardiomiopati diabetik yang akhirnya juga akan menyebabkan keadaan gagal jantung.⁶⁰

5.3 KADAR NT-proBNP SUBYEK PENELITIAN

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. Dari uji perbedaan antara kedua kelompok, didapatkan perbedaan kadar NT-proBNP antara kedua kelompok PGK derajat 3 yang disertai NYHA I dan II dengan kelompok PGK derajat 4 yang disertai NYHA I dan II, bermakna. 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. Penelitian Anwaruddin dkk³² 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 dkk³² adalah gagal jantung NYHA II, III dan IV.³² 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. Penelitian yang juga dilakukan oleh Djuliana pada 2009 mendapatkan median kadar NT-proBNP pada PGK 3-4 dengan NYHA III-IV 14275 pg/mL, nilai mediannya lebih tinggi dibanding penelitian ini, hal ini karena subyek yang digunakan penderita gagal jantung NYHA III-IV.¹⁹ Peningkatan kadar NT-proBNP selain disebabkan oleh karena adanya tekanan pada dinding jantung dan *volume overload* yang terdapat pada gagal jantung, peningkatan ini juga dipengaruhi oleh disfungsi ginjal yang menyebabkan berkurangnya bersihan NT-proBNP melalui ginjal.^{13,39,40} Peran ginjal menjadi sangat penting karena bersihan NT-proBNP terutama melalui filtrasi glomerulus ginjal.^{46,48} 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.⁵⁰ Bila terdapat kedua keadaan ini bersamaan, maka kadar NT-proBNP akan semakin meningkat dibanding bila keadaan tersebut berdiri sendiri.^{46,48,50}

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. Besarnya peningkatan kadar NT-proBNP pada kelompok PGK derajat 3 dengan NYHA I ke kelompok PGK 3 dengan NYHA II sebesar 2,6 kali, dan besarnya peningkatan kadar NT-proBNP pada kelompok PGK derajat 4 dengan NYHA I ke kelompok PGK 3 dengan NYHA II sebesar 3,4 kali. Uji perbedaan antara kedua kelompok menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar NT-proBNP antara kelompok PGK derajat 3 yang disertai NYHA I dengan PGK derajat 3 yang disertai NYHA II, 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. Penelitian Iriani pada 2008 mendapatkan nilai median kadar NT-proBNP 73 pg/mL pada NYHA I dan 322 pg/ml pada NYHA II.¹⁷ 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 estimasi LFG > 60 ml/menit/1.73m².¹⁷

Uji perbedaan kadar NT-proBNP antara kedua kelompok PGK derajat 3 NYHA I dengan PGK derajat 4 NYHA I serta kelompok PGK derajat 3 NYHA II dengan PGK 4 NYHA II terdapat perbedaan bermakna kadar NT-proBNP antara kelompok PGK derajat 3 NYHA I dengan kelompok PGK derajat 4 NYHA I, terdapat juga perbedaan bermakna antara kadar NT-proBNP kelompok PGK derajat 3 NYHA II dengan kelompok PGK derajat 4 NYHA II, hal ini memperlihatkan bahwa adanya penurunan fungsi ginjal akan mempengaruhi kadar NT-proBNP, makin rendah fungsi makin tinggi kadar NT-proBNP. Penelitian Srisawasdi P dkk⁶¹ pada 2010 mendapatkan hubungan antara fungsi ginjal dan kadar NT-proBNP, dengan menurunnya fungsi ginjal akan meningkatkan kadar NT-proBNP.⁶¹

Besarnya peningkatan kadar NT-proBNP pada kelompok PGK derajat 3 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 memperlihatkan dengan makin menurunnya fungsi ginjal yang disertai makin parahnya gagal jantung maka peningkatan NT-proBNP makin besar. Keadaan ini disebabkan karena peningkatan kadar NT-proBNP selain disebabkan oleh adanya tekanan pada dinding jantung juga makin meningkat pada disfungsi ginjal.^{13,39,40}

Dari hasil penelitian ini terlihat bahwa peningkatan kadar NT-proBNP sangat dipengaruhi oleh fungsi ginjal, karena bersihan utama NT-proBNP melalui ginjal sehingga bila terjadi penurunan fungsi ginjal akan mengakibatkan retensi dari NT-proBNP dan dengan sendirinya akan meningkatkan kadar NT-proBNP dalam darah.⁵⁰ Bahkan terlihat pengaruh gangguan fungsi ginjal lebih besar daripada pengaruh gagal jantung pada gagal jantung ringan NYHA I-II, yang

disebabkan karena gagal jantung subyek penelitian masih ringan sehingga pengaruhnya belum terlihat pada peningkatan kadar NT-proBNP.²⁹

5.4 KEKUATAN DAN KETERBATASAN PENELITIAN

5.4.1 Kekuatan Penelitian

Diagnosis gagal jantung ditegakkan sesuai pedoman diagnosis gagal jantung Divisi Kardiologi Departemen Ilmu penyakit dalam berdasarkan gejala klinik, ekokardiografi dan klassifikasi fungsional NYHA mengacu pada pedoman ECS²⁹ dan NICE³⁰, sehingga subyek penelitian benar merupakan penderita gagal jantung. Pengklasifikasian gagal jantung berdasarkan kapasitas fungsional oleh NYHA yang digunakan oleh Divisi Kardiologi masih subyektif sehingga untuk mengklasifikasikan subyek dengan lebih obyektif digunakan tes berjalan 6 menit. Tes berjalan 6 menit ini telah direkomendasikan oleh *American Thoracic Society* untuk menilai kapasitas fungsional penderita gagal jantung.⁹ Rerata jarak yang digunakan sebagai patokan tes berjalan 6 menit pada penelitian ini menggunakan rerata jarak yang diperoleh dari penelitian oleh Rantung⁵⁵ yang dilakukan di Indonesia/RSCM dengan subyek orang Indonesia. Sedangkan diagnosis penyakit ginjal kronik ditegakkan sesuai pedoman diagnosis penyakit ginjal kronik Divisi Ginjal Hipertensi Departemen Ilmu Penyakit Dalam berdasarkan gejala klinik dan pemeriksaan penunjang laboratorium atau radiologi sesuai pedoman KDOQI⁵, sehingga subyek penelitian benar merupakan penderita penyakit ginjal kronik. Derajat PGK ditetapkan berdasarkan persamaan MDRD yang lebih akurat dibanding persamaan Cockcroft-Goult^{3,4,20}. Persamaan MDRD yang digunakan adalah persamaan yang orisinil dengan 4 variabel dan disesuaikan terhadap hasil kreatinin yang telah distandarisasi dengan kalibrasi menggunakan metoda yang merujuk pada *isotope dilution mass spectrometry* (IDMS) yang direkomendasikan oleh *The National Kidney Disease Education Program* (NKDEP).⁶² Penelitian yang dilakukan oleh Ho E dan Teo B W pada *Singapore Medical Journal* 2010, merekomendasikan menggunakan persamaan MDRD yang orisinil dengan standarisasi kreatinin serum pada estimasi laju filtrasi glomerulus < 60 ml/menit tanpa membedakan ras pada populasi Asia yang multirasial.⁶³

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi peningkatan kadar NT-proBNP maupun yang mempengaruhi klasifikasi gagal jantung menggunakan tes berjalan

6 menit telah dimasukkan dalam kriteria tolakan. Pada PPOK akan menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan arteri pulmonal dan regangan dinding ventrikel kanan jantung yang merangsang sekresi NT-proBNP.⁶⁴ Sirosis hepatis terutama yang disertai asites dapat merangsang sekresi BNP secara langsung maupun secara tidak langsung menyebabkan disfungsi jantung termasuk dilatasi atrium dan ventrikel akibat sirkulasi hiperdinamik yang ditandai oleh peningkatan CO dan penurunan resistensi vaskular sistemik.⁶⁵ Kelainan tiroid yaitu hipertiroid dapat menyebabkan kardiomiopati hipertiroid akibat peningkatan curah jantung dan kontraktilitas miokard, keadaan tersebut menyebabkan terjadinya peningkatan sekresi NT-proBNP.⁶⁶

5.4.2 Keterbatasan Penelitian

Berdasarkan perhitungan sampel, jumlah minimal subyek penelitian yang dibutuhkan untuk mendapatkan tujuan penelitian seluruhnya berjumlah 108 subyek masing-masing 78 subyek untuk kelompok PGK derajat 3 dengan NYHA I dan II, dan 30 subyek untuk kelompok PGK derajat 4 dengan NYHA I dan II. Akan tetapi karena 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.

Kadar NT-proBNP sangat dipengaruhi oleh penurunan fungsi ginjal, terlihat peningkatan kadar NT-proBNP yang besar pada penyakit ginjal kronik derajat 3 yang disertai NYHA I – II ke penyakit ginjal kronik derajat 4 yang disertai NYHA I – II yaitu sebesar 13.2 kali, sehingga setiap adanya peningkatan kadar NT-proBNP diatas nilai normal sebaiknya disertai dengan informasi kadar kreatinin serum untuk menghitung estimasi laju filtrasi glomerulus, untuk mengetahui apakah peningkatan tersebut karena adanya pengaruh fungsi ginjal atau tidak.

BAB 6

SIMPULAN DAN SARAN

6.1 SIMPULAN

Telah dilakukan penelitian pada 80 penderita penyakit ginjal kronik (PGK) yang disertai gagal jantung NYHA I dan II, kelompok PGK derajat 3 yang disertai NYHA I dan II sebanyak 50 orang . Kelompok PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II sebanyak 30 orang. Subyek penelitian diambil dari poliklinik divisi Ginjal Hipertensi dan poliklinik divisi Kardiologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSCM.

- 6.1.1. Nilai median (rentang) kadar NT-proBNP pada PGK derajat 3 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II adalah 477.3 pg/mL (127.4 - 4087 pg/mL).
- 6.1.2. Nilai median (rentang) kadar NT-proBNP pada PGK derajat 4 yang disertai gagal jantung NYHA I dan II adalah 6285 pg/mL (671.1 – 16542 pg/mL).
- 6.1.3. 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

6.2 SARAN

- 6.2.1 Adanya pengaruh penurunan fungsi ginjal yang bermakna terhadap peningkatan kadar NT-proBNP dibanding pengaruh gagal jantung dan adanya peningkatan kadar NT-proBNP yang cukup besar dengan makin meningkatnya derajat penyakit ginjal kronik, maka setiap pasien gagal jantung NYHA I-II dengan kadar NT-proBNP \geq 477.3 pg/mL harus disertai dengan pemeriksaan kadar kreatinin serum.

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. 581-4.
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: 137-47.
4. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function- Measure and Estimated Glomerular Filtration Rate: *N Engl J Med* 2006;354:2473-2475.
5. 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.
6. Bongartz L, Cramer MJ, Doevendans P, Joles J, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: ‘ Guyton revisited’. *European Heart Journal* 2005;26 : 11-7.
7. Soon TK. Managing the cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Aust Prescr* 2008; 31: 154-8.
8. 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. 2009:127-31.
9. 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.
10. Ronco C, Haapio M, House A, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol* 2008;52: 1527-39.
11. 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.
12. Vanderheyden M, Burtenek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: moleculer aspects. *Eur J heart fail* 2004; 6: 261-8.
13. Januzzi J. Sakhuja R. NT-proBNP a new test for diagnosis, prognosis and managemen of congestive heart failure. Reference section *Business briefing: US cardiology*. 2004. 1-4.

14. 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.
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. *Hypertention* 2005;46: 118-23.
16. Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw H, Chan YH, Sethi SK. Natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;10: 1-7.
17. 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.
18. Legoh GN. Gambaran kadar amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP) pada penderita gagal jantung NYHA III dan NYHA IV di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI-RSCM. Penelitian, Jakarta: Departemen Patologi Klinik FKUI-RSCM, 2006.
19. Djuliana. Peran Amino terminal proB-Type Natriuretic peptide pada diagnosis gagal jantung klasifikasi New York Heart Assosiasi III-IV dengan penyakit ginjal kronik 3-4 di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI-RSCM. Tesis, Jakarta : Program studi Patologi Klinik FKUI.2009.
20. Skorecki K, Bargman J M. Chronic kidney disease in Harrison's principles of internal medicine 18th ed. USA: McGraw-Hill. 2009. p. 1761-71.
21. Matovinovic M. Pathophysiology and Classification of kidney disease. *The Journal of The International Federation of Clinical chemistry and Laboratory Medicine* 2009;20: 1-10.
22. Abboud H, Henrich W. Stage IV Chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;362: 56-63.
23. Amaresan MS. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. Review article. *Indian J Nephrol* 2005; 15: 1-7.
24. Francis GS, Tang WHW, Sonnenblick EH. Pathophysiology of Heart Failure, in: Hurst: *The Heart*, 11th ed. 2004: 716-21.
25. 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.
26. National Heart Foundation of Australia and cardiac society of Australia and New Zealand. Guideline for prevention, detection and management chronic heart failure in Australia. Australia;2006 : 1-7.
27. ACC/AHA Pocket Guideline. Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, August 2005: 2-25.

28. Lejemtel TH, Sonnenblick EH, Frishman H. Diagnosis and Management of Heart Failure, in: Hurst: The Heart, 11th ed. 2004: 753-61.
29. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, Mc Murray JV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
30. National Clinical Guideline Center. Chronic heart failure: the management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. London; 2010. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG108/Guidance/pdf/English>.
31. Ingle L, Shelton RJ, Rigby AS, *et al*. The Reproducibility and Sensitivity of the 6-Minute Walk Test in Elderly Patients with Chronic Heart Failure. *European Heart Journal*. 2005; 26: 1742-51.
32. 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.
33. Enright PL, Sherrill DI. Reference Equation for six-minute walk in healthy Adult. *Am J Respir Crit care Med* 1998;158: 1384-7.
34. Lina Y. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) sebagai penanda gagal jantung. Dalam Forum diagnosticum. Prodia diagnostics educational services. 2009;2:2-14.
35. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *The European journal of heart failure*. 2004;6: 257-260.
36. Gardner D. Chen S. Glenn DJ. Grigsby CL. Molecular biology of the natriuretic peptide system: Implications for physiology and hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 419-23.
37. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Webwer M, Plebani M. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care. *Eur heart J* 2010; 509: 1 – 9.
38. Dhar S. Pressman GS. Subramanian S. *ae al*. Natriuretic peptides and heart failure in the patient with chronic kidney disease: a review of current evidence. *Postgrad Med J*. 2009;85: 299-302.
39. Braunwald E. Biomarker in Heart Failure. *N Engl J Med*. 358;2148-59.
40. Jortani SA, Prabhu Sd, Valdes R. Strategies for developing biomarkers of heart failure. *Clin Chem*. 2004; 50(2): 265-78.
41. McFarlane SI, Winer N, Sowers JR. Role of the Natriuretic peptide system in cardiorenal Protection. *Arch Intern Med* 2003;163 :2696 – 9.
42. Anonymous. proBNP (leaflet) Elecsys and cobas e analyzers. Roche. 2011;6:1-5.
43. Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, Colliston P, Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this

- normal range screen for cardiovascular disease?. *Eur heart J* 2005; 26: 2269-76.
44. Costello LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, et al. Amino-terminal proB-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community. *J Am Coll cardiol* 2006; 47(2); 345-53.
 45. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J. NT-proBNP testing for diagnosis and short term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 330-7.
 46. Tsekoura DK, Karavidas AI, Raisakis KG. Brain natriuretic peptide. *Hellenic J cardiol* 2003;44: 266-70
 47. Felker GM, Peterson JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ* 2006; 175(6) : 611-7.
 48. 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.
 49. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of measurement of cardiac natriuretic peptides : A review. *Clin Chem*. 2004; 50(1): 33-50.
 50. 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.
 51. David S, Kumpers P, Seidler V, Biertz F, Haller H, Fliser D. Diagnostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) for left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease stage 5 on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1370-7.
 52. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi 3. Jakarta : Sagung Seto; 2008 : 209 – 14.
 53. Lee JE, Choi SY, Huh W, Park SW, Kim DJ, Oh HY et al. N. terminal pro-brain natriuretic peptide level predict left ventricular systolic Function in patients with chronic kidney disease. *J Korean Med Sci* 2009; 24(suppl 1): S63-8.
 54. Rostagno C, Galanti G, Romano M, Chiostrri G, Gencini G. Prognostic value of 6-minute walk corridor testing in women with mild to moderate heart failure. *Ital Heart J* 2002; 3 : 109-13.
 55. Rantung A, Tedjakusuma D, hakim L, Hartono S. Jarak tempuh uji jalan 6 menit pada penderita gagal jantung NYHA I-II dan faktor yang mempengaruhinya. Jakarta: Universitas Indonesia; 2008.
 56. Anonymous. CREP2 (leaflet) Cobas c systems. Roche. 2006 :1: 1-4.
 57. 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.
58. 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.
 59. 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): 674-81.
 60. Harmancey R, Taegtmeier H. Non Ischemic heart failure in diabetes mellitus: still incompletely understood. *Heart Metab* 2009;45: 5-9.
 61. Srisawasdi P, Vanavanan S, Charoenpanichkit C, Kroll MH. The effect of renal dysfunction on BNP, NT-proBNP and their ratio. *Am J Clin Pathol* 2010; 133: 14-23.
 62. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens L, Kusek J W, et al. Expressing the modification of Diet in renal disease study equation for estimating Glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem J* 2007; 53(4): 766-72.
 63. Ho E, Teo BW. Assessing kidney function in Asia. *Singapore Med J* 2010; 51(11): 888 – 93.
 64. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clapton P, Maisel A. Utility of rapid B-natriuretic peptide assay in differing congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *JACC* 2002;2: 202-9.
 65. Woo JJ, Koh JJ, Kim HJ, Chung JW, Chang KS, et al. N-terminal proB-type natriuretic peptide and the evaluation of cardiac dysfunction and severity of disease in cirrhotic patients. *Yonsei Med J* 2008;49(4): 625-31.
 66. Fadel BM, Ellahham S, Ringel MD, Linsay J, Wartofsky L, et al. Hyperthyroid heart disease. *Clin Cardiol* 2000;23: 402-8.