

Perbandingan Kadar NT-proBNP Serum Pasien PGK eGFR <60 Pre- Dialisis dengan dan tanpa Gagal Jantung di RSUD DR Soetomo Surabaya



Made Padma Puspita,¹ Widodo,² Agus Subagjo³

ABSTRACT

Background: N-terminal-proBNP (NT-proBNP) is one of the most important biomarkers in diagnosing heart failure (HF). The excretion of NT-proBNP is affected by the decline of kidney function, thus the interpretation of serum levels of NT-proBNP in chronic kidney disease (CKD) patients to diagnose HF needs to be assessed carefully. Therefore, the purpose of this study is to investigate the difference between NT-proBNP levels in CKD patient with and without heart failure.

Method: This observational analytic with cross-sectional study examined primary data of the serum level of NT-proBNP in predialyzed CKD patients with and without HF in outpatient clinic in Dr. Soetomo hospital, Surabaya between August and September 2018. Kidney function in predialyzed patients were classified into five stages using the Cockcroft Gault formula of estimated glomerular filtration rate

(eGFR). Patients with eGFR <60 mL/min/1.73 m² were included in this study. The differences between NT-proBNP levels in predialyzed CKD patients with and without heart failure were then analyzed using univariate and bivariate analysis.

Results: The study population consisted of 50 predialyzed CKD patients which include 25 patients with HF and 25 patients without HF. The NT-proBNP mean in HF patients was [23,082 pg/mL (22,413)] and in patients without HF was [815 pg/mL (651)]. There was significant difference in NT-proBNP level between patients with HF and without HF (p<0,001).

Conclusion: This study showed that there was significant increase in NT-proBNP level of predialyzed CKD patients with HF compare to patients without HF.

Keywords: NT proBNP, kidney failure, Heart failure

Cite This Article: Puspita, M.P., Widodo, Subagjo, A. 2019. Perbandingan Kadar NT-proBNP Serum Pasien PGK eGFR <60 Pre- Dialisis dengan dan tanpa Gagal Jantung di RSUD DR Soetomo Surabaya. *Intisari Sains Medis* 10(3): 693-697. DOI: 10.15562/ism.v10i3.382

ABSTRAK

Latar Belakang: *N-terminal-proBNP* (NT-proBNP) merupakan salah satu penanda biologis yang berguna dalam mendiagnosis gagal jantung dimana ekskresi NT-proBNP dipengaruhi oleh penurunan fungsi ginjal sehingga penggunaan NT-proBNP untuk mendiagnosis gagal jantung pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (PGK) perlu diinterpretasikan secara hati-hati. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan apakah terdapat perbedaan antara kadar NT-proBNP pada pasien dengan PGK non dialisis dengan dan tanpa gagal jantung.

Metode: Pada penelitian observasi analisis potong lintang ini, digunakan data primer kadar serum NT-proBNP pada pasien PGK predialisis baik yang mengalami gagal jantung maupun tidak di poliklinik RS dr. Soetomo, Surabaya periode Agustus hingga September 2018. Pasien kemudian dikelompokkan menjadi 5 kelompok berdasarkan eGFR yang dihitung menggunakan formula Cockcroft

Gault. Pasien dengan eGFR <60 mL/min/1,73 m² dimasukkan kedalam penelitian. Perbedaan kadar NT-proBNP pada pasien PGK predialisis dengan atau tanpa gagal jantung kemudian dianalisis menggunakan analisis univariat dan bivariat.

Hasil: Pada penelitian ini, didapatkan sampel 50 pasien PGK predialisis dimana terdapat 25 pasien dengan gagal jantung dan 25 pasien tanpa gagal. Didapatkan rerata kadar NT-proBNP pada subjek gagal jantung sebesar [23.082 pg/mL (22.413)] dan tanpa gagal jantung sebesar [815 pg/mL (651)]. Terdapat perbedaan kadar NT-proBNP yang signifikan antara pasien PGK predialisis dengan dan tanpa gagal jantung (p<0,001).

Kesimpulan: Pada penelitian ini didapatkan peningkatan kadar NT proBNP yang signifikan antara pasien PGK predialisis dengan gagal jantung dibandingkan pasien PGK predialisis tanpa gagal jantung

Kata kunci: NT-proBNP, penyakit ginjal kronis, gagal jantung

Cite Pasal Ini: Puspita, M.P., Widodo, Subagjo, A. 2019. Perbandingan Kadar NT-proBNP Serum Pasien PGK eGFR <60 Pre- Dialisis dengan dan tanpa Gagal Jantung di RSUD DR Soetomo Surabaya. *Intisari Sains Medis* 10(3): 693-697. DOI: 10.15562/ism.v10i3.382

¹Residen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

²Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

³Departemen Kardiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

*Correspondence to:

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronis (PGK) masih menjadi tantangan kesehatan global dan merupakan salah satu

faktor risiko penting terjadinya penyakit kardiovaskuler termasuk gagal jantung, baik melalui jalur

tradisional (umur, hipertensi, diabetes, dislipidemia) maupun jalur non-tradisional (gangguan metabolisme mineral, inflamasi kronis, anemia, malnutrisi).¹ Salah satu cara dalam membantu penegakkan diagnosis gagal jantung adalah dengan menggunakan N terminal-ProBrain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) sebagai penanda biologis yang telah diterima secara luas. Namun beberapa penelitian menunjukkan adanya gangguan ekskresi NT-proBNP pada pasien dengan PGK sehingga interpretasi NT-proBNP pada pasien dengan PGK harus dilakukan dengan hati-hati agar tidak terjadi *over-diagnose* maupun *under-diagnose*.² Peningkatan NT-proBNP pada pasien PGK terjadi akibat adanya regangan dinding ventrikel pada kondisi hipervolemia, proses inflamasi kronis akibat rangsangan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAA), dan berkurangnya ekskresi NT-proBNP akibat gangguan fungsi ginjal secara langsung.^{1,3} Sehingga pengetahuan mengenai perbandingan rerata kadar NT-proBNP pada pasien PGK dengan gagal jantung dan tanpa gagal jantung menjadi

sangat penting dalam membantu klinisi menegakkan diagnosis gagal jantung.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain potong lintang. Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rawat Jalan Poliklinik Ginjal dan Hipertensi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya periode Agustus hingga September 2018. Besar sampel minimum pada penelitian ini adalah 50 sampel dimana sampel tersebut dipilih menggunakan teknik konsekutif, yaitu semua pasien PGK dengan dan tanpa gagal jantung yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah semua pasien usia 21–60 tahun yang mengalami PGK dan belum pernah didialisis dengan eGFR <60 ml/menit/1,73m² baik dengan gagal jantung maupun tanpa gagal jantung yang berobat di Instalasi Rawat Jalan Poliklinik Ginjal dan Hipertensi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya dan bersedia menandatangani *informed consent*. Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien dengan sindrom coroner akut (SKA) dalam 6 bulan terakhir, pasien dengan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), obesitas, hipertiroid, sepsis, dan sirosis hati.

Sumber data dalam penelitian ini adalah berupa data primer pasien. Kadar NT-proBNP dibagi menjadi 3 kelompok, yakni kelompok dengan kadar NT-proBNP <900 pg/mL, 900-1200 pg/mL, dan >1200 pg/mL. Data kemudian diolah, disajikan dalam bentuk tabel serta dilakukan analisis hasil. Dilakukan analisis univariat untuk mendeskripsikan karakteristik responden dalam penelitian. Perbedaan kadar NT proBNP antar kelompok pasien PGK dengan gagal jantung dan pasien PGK tanpa gagal jantung akan dianalisis dengan analisis statistik *2 sample t-test* atau alternatifnya dan dikatakan bermakna jika nilai $p < 0,05$. Data diolah dengan *Statistical Product and Service Solution (SPSS) 23 for Windows*.

HASIL PENELITIAN

Didapatkan jumlah sampel sebanyak 50 sampel yang terdiri dari masing-masing 25 pasien PGK dengan gagal jantung dan 25 pasien PGK tanpa gagal jantung. Berikut disajikan dalam **Tabel 1**, deskripsi sampel berdasarkan karakteristik usia, jenis kelamin, berat badan, tekanan darah, anemia, riwayat diabetes mellitus, riwayat hipertensi, frekuensi nadi, frekuensi nafas, kadar CRP, e-GFR, kadar BUN, kadar SGOT, kadar SGPT, kadar albumin, kadar gula darah acak, kadar natrium serum, kadar klorida serum, fraksi ejeksi dan PCWP. Pada

Tabel 1 Demografi dan Karakteristik Umum Subjek Penelitian

Karakteristik	Rerata	N (%)
Umur (tahun)	49	
Jenis kelamin		
Laki-laki		36 (72)
Perempuan		14 (28)
Berat badan (kg)	62,7	
Tekanan darah		
Sistolik (mmHg)	145	
Diastolik (mmHg)	82	
Anemia		23 (45)
Riwayat diabetes melitus		33 (66)
Riwayat hipertensi		27 (54)
Frekuensi nadi (kali/menit)	93	
Frekuensi nafas (kali/menit)	21	
Kadar C-reaktif protein (mg/L)	25	
Estimasi LFG (ml/menit)	25,4	
Kadar BUN (mg/dL)	51,6	
Kadar SGOT (μ/L)	33	
Kadar SGPT (μ/L)	30	
Kadar albumin plasma (g/dL)	3,5	
Kadar gula darah acak (mg/dL)	114	
Kadar natrium serum (mMol/L)	137	
Kadar kalium serum (mMol/L)	4,3	
Kadar klorida serum (mMol/L)	104	
Fraksi ejeksi (%)	52	
PCWP (mmHg)	14	

Tabel 2 Karakteristik Subjek Penelitian dengan dan tanpa Diserta Gagal Jantung

Parameter	Subjek dengan gagal jantung (N=25)	Subjek tanpa gagal jantung (N=25)
Demografi		
Umur (tahun), rerata \pm SB	49 \pm 7	50 \pm 7
Jenis kelamin (n)	21	16
Laki-laki (n)	4	10
Penyakit komorbid		
Hipertensi (n)	15	15
Terapi obat antihipertensi (n)	12	12
Diabetes mellitus (n)	18	15
Anemia	15	12
Parameter ekokardiografi		
Fraksi ejeksi (%), rerata \pm SB	44 \pm 7	60 \pm 5
PCWP (mmHg), rerata \pm SB	15 \pm 4	12 \pm 3
LVH (n)	23	7
Disfungsi diastolic (n)	15	7

Tabel 3 Kadar Nt-proBNP pada Seluruh Sampel, Kelompok dengan Gagal Jantung dan Kelompok tanpa disertai Gagal Jantung

Kadar NT-proBNP (pg/dL)	rerata \pm SB	minimum-maksimum	Median (interkuartil)	signifikansi
Dengan gagal jantung	23.082 \pm 22.413	1.138-70.000	13.300 (5.971-32.860)	
Tanpa gagal jantung	815 \pm 651	50-2.615	3.076,5 (581,8-13.620)	P<0,001
Total sampel	11.949 \pm 19.306	50-70.000	589 (403-1.019)	

Tabel 2 disajikan data karakteristik umum pasien dengan dan tanpa gagal jantung.

Pada penelitian ini, didapatkan rerata kadar NT-proBNP pada subjek dengan gagal jantung adalah [23.082 pg/mL (22.413)] dan pada subjek tanpa gagal jantung adalah [815 pg/mL (651)]. Pada seluruh subyek penelitian, dijumpai rentang kadar NT-ProBNP darah antara 50 pg/mL hingga 70.000 pg/mL dengan media 3.076,5 pg/mL. Pada kelompok gagal jantung (n=25), rerata kadar NT-ProBNP adalah [23.082 pg/mL (13.300)], sedangkan kelompok tanpa gagal jantung (n=25) memiliki rerata kadar NT-ProBNP adalah [815 pg/mL (589)] sebagaimana yang disajikan dalam Tabel 3.

Pada penelitian ini, didapatkan penyebaran data yang terdistribusi tidak normal dan tidak homogen, sehingga menggunakan uji beda non-parametrik *Kolmogorov-Smirnov*. Dari analisis data non-parametrik, dijumpai kadar NT-proBNP darah yang lebih tinggi pada subyek dengan gagal jantung dibandingkan tanpa disertai gagal jantung (mean rank 38 vs 13, p=0,001). Kemudian

didapatkan hasil bahwa pada pasien PGK dengan gagal jantung, sebanyak 46% pasien memiliki kadar NT-proBNP >1200. Sedangkan pada pasien PGK tanpa gagal jantung, sebanyak 48% pasien memiliki kadar NT-proBNP <900 pg/mL.

DISKUSI

Persebaran sampel berdasarkan jenis kelamin menunjukkan jumlah sampel laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu dengan perbandingan 2,25:1. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Park dkk,⁴ menunjukkan perbandingan sampel laki-laki dan perempuan 4,46:1. Diabetes mellitus menjadi faktor resiko terbanyak yang ditemukan pada pasien dengan PGK pada penelitian ini yaitu sebanyak 33 sampel (66%). Terdapat ketidaksesuaian dengan penelitian yang dilakukan oleh Takase dkk⁵ dimana faktor resiko tertinggi PGK adalah hipertensi (37,5%) kemudian diikuti oleh diabetes mellitus (19,5%).

Pada penelitian ini, didapatkan rerata eGFR sebesar [25,4 ml/menit/1,73m² (11,13)] sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Takase dkk⁵ didapatkan rerata eGFR sebesar [55,7 ml/menit/1,73m² (26,1)]. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan karena adanya perbedaan subjek penelitian dimana pada penelitian yang dilakukan oleh Takase dkk⁵ menggunakan pasien PGK dengan dialisis rutin sedangkan pada penelitian ini menggunakan pasien PGK predialisis. Selain itu, data pada penelitian ini menunjukkan peningkatan kadar NT-proBNP pada pasien PGK dengan gagal jantung dengan sampel terbanyak memiliki kadar NT-proBNP >1.200 pg/mL sesuai dengan teori bahwa terjadi peningkatan NT-proBNP yang signifikan pada pasien dengan gagal jantung.⁶

Pada penelitian ini digunakan 25 sampel PGK dengan gagal jantung yang dibuktikan secara klinis dan melalui pemeriksaan dengan ekokardiografi. Dalam penelitian ini, dari 25 sampel PGK dengan gagal jantung, 23 sampel diantaranya mengalami hipertrofi ventrikel kiri. Selain itu, hipertrofi ventrikel kiri juga terjadi pada 7 sampel dari 25 sampel PGK tanpa gagal jantung. Hal ini sesuai dengan teori sindrom kardiorenal tipe 4 dimana pada PGK terjadi komplikasi hipertensi, aktivasi sistem RAA dan hipervolemia yang jika berlangsung lama dapat berlanjut menjadi kelainan jantung dengan manifestasi tersering berupa hipertropi ventrikel kiri.^{7,8} Disfungsi diastolik juga ditemukan pada 15 dari 25 (60%) subjek dengan gagal jantung dan 7 dari 25 (28%) dari subjek tanpa gagal jantung. Hal ini sesuai dengan teori bahwa pada kondisi PGK terjadi hipertrofi ventrikel kiri yang disertai dengan kekakuan dinding ventrikel sehingga menyebabkan gangguan fase pengisian ventrikel (gangguan fase diastolik).^{9,10}

Pada penelitian ini, didapatkan rerata kadar NT-proBNP pada sampel dengan gagal jantung sebesar [23.082 pg/mL (22.413)] dan pada subjek tanpa gagal jantung sebesar [815 pg/mL (651)]. Pada gagal jantung kronik tanpa PGK, nilai ambang NT-proBNP untuk mendiagnosis gagal jantung adalah 125 pg/mL. Sedangkan pada gagal jantung akut, nilai ambangnya menjadi 300 pg/mL.⁶ Pada kondisi PGK, terjadi peningkatan kadar NT-ProBNP walaupun tanpa disertai gagal jantung. Sampai saat ini, belum terdapat nilai acuan yang diterima secara internasional sebagai nilai ambang NT-proBNP pada kondisi PGK. Akan tetapi, beberapa ahli mencantumkan nilai ambang 900 pg/mL untuk eGFR >60 ml/menit/1,73m² dan 1.200 pg/mL untuk eGFR <60 ml/menit/1,73m².¹ Hal ini sesuai dengan penelitian ini, dimana rerata kadar NT-proBNP pada pasien PGK tanpa gagal jantung mengalami peningkatan [815 pg/mL (651)].

Penelitian lain oleh David dkk¹² tentang nilai diagnosis NT-proBNP untuk membantu penegakkan diagnosis gagal jantung pada sampel dengan PGK yang telah mengalami dialisis menunjukkan bahwa rerata NT-proBNP pada 47 sampel tanpa gangguan fungsi ventrikel kiri sebesar [2.762 pg/mL (625)]. Nilai ini lebih tinggi dibandingkan dengan rerata kadar NT-proBNP pada sampel tanpa gagal jantung pada penelitian ini yaitu sebesar [815 pg/mL (651)]. Penelitian yang dilakukan oleh Takase dkk⁵ juga menunjukkan peningkatan rerata NT-proBNP pada sampel PGK predialisis dengan gagal jantung sebesar [3.126 pg/mL (5,4)]. Data ini menunjukkan kadar NT-proBNP yang lebih rendah dibandingkan penelitian ini [23.082 pg/mL (4.482,64)]. Meskipun demikian, hasil kedua penelitian ini memperkuat teori bahwa terjadi peningkatan kadar NT-proBNP pada pasien dengan PGK baik dengan atau tanpa gagal jantung.

Pada penelitian ini, didapatkan kadar NT-proBNP pada sampel PGK dengan gagal jantung mengalami peningkatan yang lebih signifikan dibandingkan sampel PGK tanpa gagal jantung ($p < 0,001$). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh David dkk¹² yang menunjukkan rerata NT-proBNP pada PGK dengan gagal jantung lebih tinggi secara signifikan ($p < 0,0001$) daripada PGK tanpa gagal jantung. Hal ini terjadi akibat penurunan ekskresi NT-proBNP oleh ginjal. Kerusakan ginjal yang terjadi, baik dalam keadaan akut maupun kronis, dapat menyebabkan gangguan ekskresi NT-proBNP yang akan berakibat pada kenaikan kadar NT-proBNP dalam serum.¹ Beberapa studi lain seperti studi yang dilakukan oleh Mishra dkk¹² telah membuktikan adanya peningkatan kadar NT-proBNP pada pasien dengan penurunan eGFR sehingga interpretasi kadar NT-proBNP pada pasien PGK dalam mendiagnosis gagal jantung memerlukan penyesuaian. Penelitian lain yang dilakukan oleh Wiley dkk¹³ dengan total sampel 1.739 pasien PGK baik dengan atau tanpa gagal jantung, menunjukkan hasil serupa, yaitu peningkatan nilai NT-proBNP yang berbanding terbalik dengan penurunan eGFR. Dalam penelitian tersebut, semakin berat derajat gagal jantung yang ditunjukkan oleh kelas fungsional NYHA, semakin tinggi pula nilai median NT-proBNP. Hal ini memperkuat hasil penelitian ini bahwa kadar NT-proBNP mengalami peningkatan pada pasien dengan PGK dan nilainya semakin meningkat seiring dengan derajat keparahan gagal jantung.

SIMPULAN

Pasien PGK di Instalasi Rawat Jalan Poliklinik Ginjal dan Hipertensi RS dr. Soetomo, Surabaya memiliki penyebaran jumlah laki-laki yang lebih banyak

pada wanita dengan rentang usia 33 tahun hingga 60 tahun dan rerata usia 49 tahun. Rerata eGFR pada pasien PGK yang menjadi sampel penelitian sebesar [25.4 ml/menit/1,73m² (11.1)] dan rerata kadar NT-proBNP baik pada pasien dengan atau tanpa gagal jantung sebesar [11.949 pg/mL (19.306,56)] dimana sebanyak 48% sampel memiliki kadar NT-proBNP <900 pg/mL, 6% sampel dengan kadar NT-proBNP 900-1.200 pg/mL dan 46% sampel memiliki kadar NT-proBNP >1.200pg/mL. Didapatkan rerata kadar NT-proBNP pada pasien PGK dengan gagal jantung sebesar [23.082 pg/mL (22.413)] dan pada pasien PGK tanpa gagal jantung sebesar [815 pg/mL (651)]. Didapatkan peningkatan signifikan kadar NT-proBNP pada pasien PGK dengan gagal jantung dibandingkan dengan pasien PGK tanpa gagal jantung ($p < 0,001$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa pasien PGK dengan gagal jantung memiliki kadar NT-proBNP yang lebih tinggi dibandingkan pasien PGK tanpa gagal jantung.

DAFTAR PUSTAKA

- Spanaus K, Eckardstein A. Natriuretic Peptides In Cardiac And Renal Failure. *Pippete Magz.* 2007;P6-10.
- Srisawasdi P, Vanavanan S, Charoenpanichkit C, Kroll. The Effect of Renal Dysfunction on BNP, NT-proBNP, and Their Ratio. *Am J Clin Pathol.* 2010;133:14-23.
- Anwarudin S, Lloyd-Jones M, Boggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, Chae C, Januzzi J. Renal Function, CHF, And Amino Terminal BNP Measurement. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1): P91-97.
- Park M, Vittinghof E, Shlipale M, Misra R, Whooley M, Bansal N. Association of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide with Kidney Function Decline in Persons Without Clinical Heart Failure in The Heart and Soul Study. *Am Heart J.* 2014;168: 931-939
- Takase H, Dohi Y. Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP and their relationship. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(3):303-8.
- European Society of Cardiology (ESC). Heart Failure Guidelines. 2016. Diunduh dari : www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure.
- Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left Ventricular Hypertrophy In CKD Patients: From Pathophysiology To Treatment. *Cardiorenal Med.* 2015;5: P254-266
- Taddei S, Nami R, Bruno R, Quatrini H, Nuti R. Hypertension, Left Ventricular Hypertrophy And Chronic Kidney Disease. *Heart Fail Rev.* 2011;16: P615-620.
- Cho Y. Diastolic Dysfunction And CKD. *Korean J Intern Med.* 2012;28: P22-26
- Tzatzaki E, Spartalis M, Kamperialis V, Spartalis E, Giannakoulis G, Karvounis H, 2017. Diastolic Dysfunction In ESRD Patients. *Hell J Nucl Med.* 2017;8: P96-102.
- David S, Kumpers P, Seidler V, Biertz F, Haller H, Fliser D. Diagnostic Value of NT-proBNP for Left Ventricular Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 5 on Haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008. 23: 1370-1377.
- Mishra R, Li Y, Ricardo A, Yang W, Keane M, Cuevas M, Et al. Association Of NT Pro-BNP With Left Ventricular Structure And Function In CKD *Am J Cardiol.* 2013;111(3): P432-438
- Wiley C, Switzer S, Berg R, Glurich I, Dart R. Association Of BNP Levels With Egfr And Congestive Heart Failure. *J Clin Med Res.* 2010;8(1): P7-12.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution