

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gagal ginjal adalah keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang *irreversible* dan pada suatu derajat memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap berupa dialisis atau transplantasi ginjal (Dharmeizar, 2014). Hemodialisis (HD) merupakan terapi pengganti ginjal utama. Hemodialisis merupakan proses pemisahan atau penyaringan atau pembersihan darah melalui membran semipermeabel (Suhardjono, 2014).

Interaksi antara fungsi ginjal dan jantung sudah lama dikenal dan dilaporkan dalam kepustakaan. National Kidney Foundation (NKF) melaporkan tingginya angka kejadian penyakit kardiovaskular (PKV) pada pasien gagal ginjal sejak tahun 1998. Angka kematian akibat PKV pada pasien gagal ginjal didapatkan 10-30 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Penyebab kematian terbanyak pasien HD di Indonesia berdasarkan data Indonesian Renal Registry (IRR) tahun 2018 adalah PKV (42%) (Dharmeizar, 2014; Segall *et al.*, 2014; IRR, 2018).

Gagal jantung kongestif/*congestive heart failure* (CHF) merupakan kondisi yang umum terjadi pada pasien dialisis dan menandakan prognosis yang buruk. Prevalensi CHF pada pasien saat awal dialisis sekitar 36% dan sebanyak 7% pasien menjadi CHF selama menjalani dialisis. Gagal jantung merupakan penyebab kematian akibat jantung terbanyak pada pasien dialisis. Penelitian prospektif mendapatkan rerata kelangsungan hidup pasien dialisis dengan gagal

jantung lebih kurang 36 bulan dibandingkan dengan pasien dialisis tanpa gagal jantung lebih kurang 62 bulan. Risiko kematian akan meningkat menjadi 89% pada pasien yang mengalami gagal jantung kongestif saat memulai dialisis (Schreiber, 2003).

Gagal jantung pada pasien gagal ginjal ditandai dengan dilatasi ventrikel kiri, disfungsi ventrikel kiri sistolik dan diastolik yang terjadi sekunder akibat fibrosis jantung dan kardiomiopati. Pedoman Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) merekomendasikan pemeriksaan ekokardiogram setiap 1 bulan sampai 3 bulan untuk skrining gagal jantung setelah HD dimulai (McMillan *et al.*, 2018; House *et al.*, 2020).

Penelitian Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) yang berbasis populasi dewasa di Amerika mendapatkan kejadian gagal jantung 3 kali lipat lebih tinggi pada individu dengan *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) <60 mL/menit/1,73 m² dibandingkan dengan individu dengan eGFR ≥90 mL/menit/1,73 m². Gagal jantung yang ditemukan pada awal dialisis merupakan prediktor yang kuat dan independen terhadap mortalitas jangka pendek dan jangka panjang pada pasien HD dan peritoneal dialisis (PD) (Segall *et al.*, 2014).

Diabetes melitus (DM) saat ini menjadi salah satu ancaman kesehatan global. World Health Organization (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penyandang DMT2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 (Perkeni, 2019). Data National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) menyatakan prevalensi nefropati diabetik meningkat dari 2,2% menjadi 3,3% antara tahun 1988–1994 dan 2005–2008 yang berbanding lurus dengan peningkatan insiden diabetes. Risiko *end stage renal*

disease (ESRD) meningkat 12 kali lipat pada pasien dengan diabetes (Palsson & Patel, 2014).

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan faktor risiko terjadinya gagal jantung dan dikaitkan dengan peningkatan risiko PKV menjadi 2-4 kali lebih tinggi. Kombinasi DMT2 dan disfungsi ventrikel kiri menyebabkan tingginya insiden kecacatan kronik dan kematian. Peningkatan gagal jantung dikaitkan dengan DMT2, namun terdapat bukti sebaliknya, yaitu "*two-way street*". Gagal jantung dapat memainkan peran kausal dalam perkembangan DMT2. Gagal jantung tahap lanjut dikaitkan dengan perkembangan resistensi insulin (Braunwald, 2019).

Penelitian kohort retrospektif dari Kaiser Database Permanente Northwest pada 8.231 pasien diabetes tanpa gagal jantung pada awal dan 8.845 subjek tanpa diabetes dalam periode *follow-up* 6 tahun mendapatkan insiden gagal jantung sebesar 30,9 per 1.000 orang/tahun pada pasien diabetes dan 12,4 per 1.000 orang/tahun pada subjek tanpa diabetes. Hasil serupa ditemukan pada penelitian Heart and Soul yang mendapatkan risiko gagal jantung dua kali lipat lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes (Lehrke & Marx, 2017). Wang *et al.*, (2020) yang meneliti 179 pasien nefropati diabetik dan 147 orang pasien *non-diabetic renal disease* di Shanghai mendapatkan insiden *left ventricular hypertrophy* (LVH) yang lebih tinggi dan prognosis lebih buruk pada pasien nefropati diabetik ($\log\text{-rank } X^2 = 16,257, p < 0,001$).

Biomarker jantung yang dapat menilai struktur dan fungsi ventrikel kiri diperlukan untuk mendiagnosis awal gagal jantung. Pemeriksaan *B-type natriuretic peptide* (BNP) telah digunakan untuk skrining risiko gagal jantung

pada populasi umum. Peningkatan sekresi BNP dan *N-terminal pro b-type natriuretic peptide* (NT-proBNP) terjadi terutama sebagai respons terhadap peningkatan tekanan pengisian diastolik ventrikel serta distensi dinding ventrikel (Magnusson *et al.*, 2004; Koycheva *et al.*, 2016).

Hormon BNP dan NT-proBNP berfungsi sebagai penanda sensitif *left ventricle dysfunction* (LVD), tetapi kadar kedua penanda ini di dalam plasma tidak hanya dipengaruhi oleh laju sintesis tetapi juga oleh laju klirens (Magnusson *et al.*, 2004; Weber & Hamm, 2006). Penurunan fungsi ginjal menyebabkan peningkatan retensi cairan dan peningkatan kadar peptida natriuretik serum bahkan pada keadaan tanpa adanya gagal jantung. Beberapa penelitian mendapatkan ambang NT-proBNP yang lebih tinggi diperlukan untuk meningkatkan akurasi diagnostik gagal jantung pada pasien dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (NICE, 2018).

N-terminal pro b-type natriuretic peptide saat ini dimasukkan dalam algoritma European Society of Cardiology dan American College of Cardiology/American Heart Association sebagai pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis gagal jantung. *B-type natriuretic peptide* dan NT-proBNP juga berperan sebagai penanda prognostik gagal jantung (Mueller *et al.*, 2019; van der Meer *et al.*, 2019).

Penelitian David *et al.*, (2008) tentang nilai diagnostik NT-proBNP untuk membantu penegakan diagnosis gagal jantung pada 62 orang pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisis di Jerman mendapatkan nilai *cut-off* ≥ 7.200 ng/L (7,2 ng/mL) dapat membedakan pasien gagal ginjal dengan LVD dan tanpa LVD. Penelitian Silalahi *et al.*, (2012) tentang nilai diagnostik NT-proBNP untuk

mendeteksi gagal jantung kronik diastolik pada 60 pasien hemodialisis rutin di unit hemodialisis RSUP Dr Cipto Mangunkusumo Jakarta mendapatkan rerata kadar NT-proBNP pada *left ventricle* (LV) fungsi normal tanpa disfungsi diastolik 11.600,2 pg/mL (11,6 ng/mL) sedangkan rerata NT-proBNP pasien disfungsi diastolik sebesar 30.695,4 pg/mL (30,695 ng/mL). Kadar NT-proBNP untuk mendiagnosis gagal jantung diastolik pada pasien hemodialisis sebesar 19.170 pg/dL (0,1917 ng/mL) mempunyai tingkat sensitivitas sebesar 84% dan spesifisitas 80%.

Penelitian Kumar *et al.*, (2015) mendapatkan kadar NT-proBNP plasma pasien diabetes melitus lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol sehat. Penelitian ini mendapatkan pengukuran NT-pro-BNP merupakan alat skrining yang sederhana yang bermanfaat untuk diagnosis awal kardiomiopati diabetik pada penderita diabetes. Pemeriksaan NT-proBNP dapat dilakukan secara berkala pada pasien diabetes untuk mendeteksi dini kardiomiopati diabetik yang ditandai dengan peningkatan kadar NT-proBNP.

Penelitian mengenai nilai diagnostik NT-proBNP untuk mendiagnosis gagal jantung pada pasien penyakit ginjal diabetik masih terbatas. Mihut *et al.*, (2012) yang meneliti 255 pasien DMT2 dengan dan tanpa penyakit kardiomiopati diabetik dan/atau penyakit ginjal diabetik (PGD) mendapatkan rerata kadar NT-proBNP secara bermakna lebih tinggi pada pasien kardiomiopati diabetik dengan PGD (1.917 pg/mL atau 1,917 ng/mL) dan pasien dengan kardiomiopati diabetik tanpa PGD (1.842 pg/mL atau 1,842 ng/mL) dibandingkan pasien DM tanpa kardiomiopati diabetik atau PGD (976 pg/mL atau 0,976 ng/mL) ($p < 0,01$). Soliman *et al.*, (2020) yang meneliti 120 pasien PGD dan penyakit ginjal kronik

(PGK) non-diabetik di Mesir mendapatkan kadar NT-proBNP lebih tinggi secara bermakna pada pasien PGD dibandingkan pasien PGK saja ($p = 0,04$) pada akhir masa *follow-up*.

Penelitian Fringu *et al.*, (2020) tentang peran NT-proBNP untuk evaluasi gagal jantung pada pasien diabetes yang meneliti 174 pasien gagal jantung (83 orang DM dan 91 orang non-DM) mendapatkan rerata kadar NT-proBNP pada pasien dengan DM $2.926 \pm 2.906,38$ pg/mL ($2,926 \pm 2,906$ ng/mL) dan rerata kadar NT-proBNP pada pasien non-DM $2.776,92 \pm 2.845,01$ pg/mL ($2,776 \pm 2,845$ ng/mL). Perbedaan kadar NT-proBNP diantara kedua kelompok ini tidak bermakna secara statistik pada penelitian ini.

Penelitian tentang perbedaan kadar NT-proBNP serum pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisis berdasarkan kejadian diabetes melitus tipe 2 masih terbatas serta belum pernah dilakukan di Sumatera Barat dan RSUP Dr. M. Djamil Padang. Berdasarkan latar belakang di atas peneliti tertarik untuk mengetahui perbedaan kadar NT-proBNP serum pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisis berdasarkan kejadian diabetes melitus tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

Masalah penelitian dirumuskan berdasarkan uraian pada latar belakang, yaitu sebagai berikut:

1. Berapakah kadar NT-proBNP pasien gagal ginjal diabetik yang menjalani hemodialisis?
2. Berapakah kadar NT-proBNP pasien gagal ginjal non-diabetik yang menjalani hemodialisis?

3. Apakah terdapat perbedaan kadar NT-proBNP pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisis berdasarkan kejadian diabetes melitus tipe 2?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar NT-proBNP pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisis berdasarkan kejadian diabetes melitus tipe 2 di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar NT-proBNP pasien gagal ginjal diabetik yang menjalani hemodialisis.
2. Mengetahui kadar NT-proBNP pasien gagal ginjal non-diabetik yang menjalani hemodialisis.
3. Mengetahui perbedaan kadar NT-proBNP pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisis berdasarkan kejadian diabetes melitus tipe 2.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan data dasar untuk penelitian lanjutan tentang kadar NT-proBNP sebagai penanda gagal jantung pada pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisis berdasarkan kejadian diabetes melitus tipe 2.

1.4.2 Bagi Klinisi

Memberikan informasi bagi klinisi tentang pentingnya pemeriksaan kadar NT-proBNP sebagai penanda awal diagnosis gagal jantung pada pasien

gagal ginjal yang menjalani hemodialisis berdasarkan kejadian diabetes melitus tipe 2.

