

Pengaruh terapi eritropoietin terhadap massa ventrikel kiri dan tekanan darah penderita gagal ginjal terminal yang menjalani hemodialisis

Mochammad Sja'bani, A.H.Asdie, R.M. Aryono,
Bambang Djarwoto, dan I Gde Raka Widiana*

Sub Bagian Ginjal dan Hipertensi/Unit Renal, Sub Bagian Kardiologi, Bagian Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Mochammad Sja'bani, A.H. Asdie, R.M. Aryono, Bambang Djarwoto, I Gde Raka Widiana - *Effect of erythropoietin therapy on left ventricle mass and end stage small disease underwent hemodialysis*

Cardiovascular disease is the most common cause of death in patients maintained on hemodialysis (HD) of end stage renal disease (ESRD). This study was aimed at evaluating the regression of left ventricular mass (LV mass) and blood pressure among ESRD patients underwent HD. A randomized double-blind placebo controlled clinical trial had been done on 32 patients who underwent HD with acetate. Left ventricular mass was examined with Echocardiography interdialytic time. Fifteen patients (11 males and 4 females) with r-HuEpo therapy (group I) and 16 patients (9 males and 7 females) with placebo (group II) were recruited in the study. The mean age group I was 52.27 ± 14.69 years and Group II: 46.25 ± 9.01 years (95% CI:-2.82 - 14.86; $p = 0.117$). There was no significant difference in hemoglobin concentration (Hb), hematocrit (Hct), systolic and diastolic blood pressure; LVM at baseline between two groups. After 5 weeks of therapy with r-HuEpo 2000 Unit 2 times/week, the change of mean in hemoglobin concentration in Group I increased: 8.05 ± 1.62 mg/dl to 8.39 ± 2.160 mg/dl and in Group II decreased 7.38 ± 1.2 to 7.13 ± 1.75 mg/dl ($p = 0.083, NS$), Hct: group I increased $22.54 \pm 7.83\%$ to $25.71 \pm 6.66\%$; group II decreased 23.99 ± 4.69 to 21.51 ± 5.29 ($p = 0.061, NS$) where as systolic blood pressure in Group I increased from 134.615 ± 21.454 mmHg to 140.67 ± 27.12 mmHg, group II increased 144.37 ± 18.24 mmHg to 146.88 ± 26.01 mmHg ($p = 0.520, NS$); diastolic blood pressure in Group I decreased from 83.076 ± 11.821 mmHg to 79.67 ± 13.43 mmHg, group II 91.25 ± 10.87 mmHg to 90.63 ± 15.69 mmHg ($p = 0.046, S$); and the LV mass in Group I reduced from 359.15 ± 107.49 g to 316.32 ± 67.43 g, group II 345.21 ± 89.27 to 340.65 ± 97.84 g ($p = 0.434, NS$) respectively. In conclusion, after 5 weeks of therapy r-HuEPO tended to reduce left ventricular mass in ESRD patients with maintenance hemodialysis. Left ventricular mass reduction in this patients may be associated with diastolic blood pressure reduction, increase of hemoglobin concentration and increase of hematocrit decrease of end diastolic diameter.

Key words: r-HuEPO - left ventricular mass - hemodialysis - echocardiography - end stage renal disease

ABSTRAK

Mochammad Sja'bani, A.H.Asdie, R.M. Aryono, Bambang Djarwoto, I Gde Raka Widiana - *Pengaruh terapi eritropoietin terhadap massa ventrikel kiri dan tekanan darah penderita gagal ginjal terminal yang menjalani hemodialisis*

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kesakitan dan kematian pada penderita gagal ginjal terminal (GGT) yang menjalani hemodialisis (HD) rutin. Penelitian ini mengevaluasi perubahan massa ventrikel kiri (LV mass) dan tekanan darah pada penderita GGT yang menjalani HD rutin dengan dialisat asetat. Desain penelitian dengan acak buta ganda dengan kontrol. LV mass diperiksa dengan ekokardiografi interdialitik. Sebanyak 32 penderita yang terdiri dari 11 laki-laki - 5 wanita mendapat terapi r-HuEpo therapy (grup I) dan 9 laki-laki 7 wanita mendapat plasebo sebagai kontrol (Grup II), 1 orang dari kelompok terapi akibat perdarahan otak. Rerata umur grup I: $52,27 \pm 14,69$ tahun dan Grup II: $46,25 \pm 9,01$ tahun (95 % CI:-2,82 - 14,86, $p = 0,117$) secara statistik tidak bermakna. Hemoglobin (Hb), hematokrit (Hmt), tekanan darah (TD) sistolik, diastolik dan LV mass pada kedua grup tidak ada perbedaan. Setelah 5 minggu terapi r-HuEpo 2000 Unit 2 x/minggu, sc, rerata perubahan hemoglobin pada grup I ditemukan kenaikan ($8,05 \pm 1,62$ mg/dl menjadi $8,39 \pm 2,16$ mg/dl) grup II ditemukan penurunan ($7,38 \pm 1,2$ menjadi $7,13 \pm 1,75$ mg/dl) $p = 0,083$ tidak bermakna, Hct group I ditemukan kenaikan $22,54 \pm 7,83\%$ menjadi $25,71 \pm 6,66\%$; grup II ditemukan penurunan $23,99 \pm 4,69$ menjadi $21,51 \pm 5,29$ ($p = 0,061$; tidak bermakna) sementara TD sistolik Group I:

Mochammad Sja'bani, A.H.Asdie, R.M. Aryono, Bambang Djarwoto, I Gde Raka Widiana, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

134,615 ± 21,454 mmHg menjadi 140,67 ± 27,12 mmHg, grup II: 144,37 ± 18,24 mmHg ($p = 0,520$, tidak bermakna); TD diastolik Group I ditemukan menurun 83,08 ± 11,82 mmHg menjadi 79,67 ± 13,43 mmHg, grup II: 91,25 ± 10,87 mmHg menjadi 90,63 ± 15,69 mmHg ($p = 0,046$, berbeda bermakna); dan LV mass Grup I menurun 359,15 ± 107,49 g menjadi 316,32 ± 67,43 g, group II 345,21 ± 89,27 menjadi 340,65 ± 97,84 g ($p = 0,434$, berbeda tidak bermakna). Kesimpulan pada penelitian ditemukan kecenderungan pengurangan LV mass pasca terapi eritropoietin setelah 5 minggu pada penderita GGT yang menjalani HD rutin. Pengurangan ini mungkin berhubungan dengan penurunan TD diastolik, perbaikan kadar Hb dan reduksi diameter akhir diastolik (EDD).

(B.I.Ked, Vol. 29, No. 4:177-184, Desember 1997)

PENGANTAR

Gagal ginjal kronik (GGK) telah diakui memberikan pengaruh pada organ jantung, baik yang sifatnya fungsional maupun organik. Kelainan organik jantung yang sering dijumpai adalah kardiomegali, kardiomiopati uremik, penyakit jantung koroner (karena aterosklerosis dini), penyakit jantung iskemik, perikarditis uremik (efusi perikardial) dan kalsifikasi miokard. Kelainan fungsional dapat berupa gagal jantung^{1,2}. Gangguan kardiovaskular merupakan komplikasi serius dan penyebab utama kematian pada penderita gagal ginjal terminal (GGT) yang menjalani hemodialisis (HD) rutin^{1,3,4,5}. Kematian akibat penyakit jantung pada penderita GGT merupakan penyebab terbanyak sebesar 40-60%^{6,7,8}.

Penyebab terbanyak gangguan ventrikel kiri di antaranya: kenaikan *pre load*, karena kelebihan cairan kronik, anemia, fistula arterio-venosa, dan penurunan kontraktilitas karena gangguan elektrolit^{2,4,9-14}. Pada penderita GGT, 80% penderita mengalami hipertensi dengan komplikasi target organ pada jantung sebagai hipertrofi ventrikel kiri (*left ventricular hypertrophy* = LVH). LVH pada hipertensi merupakan faktor risiko mayor penyakit kardiovaskular dan berhubungan dengan kenaikan morbiditas dan mortalitas. Pencegahan dan pengurangan LVH berhubungan dengan perbaikan fungsi jantung dan morbiditas penderita^{4,15}. Anemia selalu ditemukan pada penderita GGT, penurunan produksi eritropoietin dianggap penyebab utama anemia^{2,4,9,16,17}. Anemia dianggap penyebab penting untuk patogenesis LVH pada GGT yang menjalani HD rutin. Oleh karena itu penanganan anemia pada penderita GGT menjadi sangat penting⁵.

Terapi eritropoietin (*recombinant - Human Erythropoietin* = r-HuEPO) memberi harapan baru yang sangat memuaskan dalam terapi ane-

mia pada GGT^{4,18}. Rekomendasi dari *The National Kidney Foundation* mengusulkan dosis 50-100 U/kg BB eritropoietin sampai hematokrit (Hct) mencapai 30% - 34%, dosis disesuaikan hingga Hb 10,0 - 11,5 g/dl, dan diberikan i.v. 3x seminggu¹⁹. Dosis rendah 7,5 - 10 U/kg BB, i.v. 3x seminggu dilaporkan efektif dalam pengobatan anemia pada GGT²⁰. Pemakaian dosis kecil dianggap lebih ekonomis dan dianggap lebih meringankan penderita.

Perubahan gambaran fungsi jantung setelah terapi r-HuEPO dapat sebagai (1) penurunan *cardiac index* dengan menurunnya *stroke volume* pada penderita normotensif maupun hipertensif dan tidak menurunkan frekuensi denyut jantung²², (2) pengurangan ukuran jantung, (3) perbaikan kontraktilitas otot jantung²³, (4) perbaikan fungsi jantung dan regresi LVH⁴.

Efek jelek eritropoietin diperkirakan akibat pemberian terlalu cepat dan dosis yang besar. Pengaruh jelek r-HuEPO antara lain berupa peningkatan tekanan darah atau memburuknya hipertensi sebagai hipertensi ensefalopati^{4,24,25}. Hubungan pemburukan hipertensi dengan terapi r-HuEPO masih dalam perdebatan. Dugaan bahwa r-HuEPO dapat menyebabkan hipertensi, dapat diketahui melalui kausa, mekanisme, maupun cara pemberiannya. Perubahan jantung khususnya keadaan fungsi ventrikel kiri dapat diperiksa dengan ekokardiografi. Teknik ini dilaporkan tidak invasif, tidak traumatik, relatif murah, cukup mudah penggunaannya, dapat diulang-ulang tanpa menimbulkan bahaya bagi penderita dan sangat informatif baik secara anatomis maupun fisiologis^{4,15,26,27}. Bagaimanakah pengaruh pemberian r-HuEPO terhadap penggunaan takaran kecil dan dalam waktu yang singkat?

Evaluasi status kardiovaskular baik organik maupun fungsional sangat penting bagi penderita GGT yang menjalani HD rutin pada umumnya

dan khususnya calon resipien transplantasi ginjal karena perannya dalam kelainan dan prognosis penyakitnya. Penelitian ini dimaksudkan untuk mengetahui pengaruh terapi eritropoietin terhadap pengurangan massa ventrikel kiri dan perubahan tekanan darah pada penderita GGT yang menjalani HD rutin.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini dilakukan secara acak buta ganda terkendali (*a randomized double-blind placebo controlled clinical trial*) dengan melakukan pemeriksaan massa ventrikel kiri dengan ekokardiografi interdialisis pada penderita yang menjalani HD rutin di Instalasi Dialisis RSUP DR Sardjito Yogyakarta mulai Nopember 1994 - Februari 1995. Penderita yang dimasukkan dalam penelitian ini adalah mereka yang telah menjalani HD selama 8 (delapan) minggu berturut-turut, 2x seminggu selama 4-5 jam dengan dialisis asetat. Plasebo digunakan sebagai pembanding dibenarkan karena penderita belum diberi eritropoietin. Eritropoietin belum digunakan rutin karena relatif mahal dan keterbatasan pengadaannya.

Penderita dikeluarkan dari penelitian ini bila usia < 18 tahun, pernah menderita stroke (cedera pembuluh darah otak), pasca AMI (*acute myocardial infarction*), atau menderita penyakit jantung koroner sebelumnya. Penderita gangguan fungsi hati yang berat, penyakit infeksi, alumunium *bone disease*, hiperparatiroidisme sekunder yang berat, hipersplenisme, kekurangan asam folat, hemolisis dan perdarahan gastrointestinal juga dikeluarkan dari penelitian.

Protokol penelitian ini telah dimintakan ijin dari Direktur RSUP Dr. Sardjito dan disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Penderita yang memenuhi syarat penelitian diberi penjelasan tentang maksud dan manfaat penelitian, kemungkinan efek samping yang timbul dan persetujuan tertulis (*informed consent*).

Untuk penderita yang memenuhi syarat tersebut di atas dilakukan anamnesis meliputi jenis kelamin, umur, jumlah dan lamanya menjalani HD, penyebab GGK, obat-obatan yang diminum, pemeriksaan fisik lengkap, tekanan darah, tinggi badan, berat badan relatif dan pemeriksaan laboratorium meliputi hemoglobin (Hb), hematokrit

(Hct), elektrolit, urea nitrogen, kreatinin. Tekanan darah diperiksa interdialitik, dalam keadaan berbaring, dengan menggunakan sphygmomanometer (air raksa). Tekanan darah sistolik berdasarkan suara Korotkoff I dan tekanan darah diastolik berdasarkan suara Korotkoff V. Pemeriksaan dikerjakan pada lengan atas, kontralateral dengan fistula arterio venosa²⁸.

Penderita kemudian diacak (*table random*). Grup I diberi eritropoietin 2000 Unit, subkutan, 2 x/minggu selama 5 minggu (10 kali pemberian). Grup II diberi Plasebo (NaCl 0,9%). Obat disiapkan dan diberikan oleh perawat terlatih yang berlainan secara *double-blind*.

Dilakukan pemeriksaan ekokardiografi interdialisis dengan *Aloka doppler SSD 650* dengan memakai probe 3,5 MHZ secara *double-blind* oleh seorang spesialis penyakit dalam-spesialis jantung dan pembuluh darah (DSPD-DSJP). Penderita ditidurkan terlentang, santai, dan jika diperlukan dapat dibantu dengan pemberian O₂ atau posisi setengah duduk. Gambar M Mode diambil paling dekat dengan katub mitral^{26,29,30}. Gambar diabadikan dengan film Polaroid. Dilakukan 3 (tiga) kali pengukuran.

Pemeriksaan laboratorium dan ekokardiografi dilakukan sebelum penelitian dan pada awal minggu ke 6. Variabel utama yang dinilai (*outcome*): *left ventricular mass* (LV mass). Penghitungan berdasarkan rekomendasi *Joint International Society and Federation of Cardiology/WHO Task Force* dengan rumus:³¹

$$LV \text{ mass} = 1,04 \{ (LVEDD + PW + IVS)^3 + (LVEDD)^3 \} - 14 \text{ gram.}$$

$$LV \text{ mass index} = LV \text{ mass/body surface area.}$$

Besar sampel ditentukan dengan asumsi regresi LVH sebesar 50% pada grup eritropoietin (I) dan 12,5 % pada plasebo (II), dengan batas kemaknaan $p < 0,05$ maka berdasarkan perhitungan rumus besar sampel untuk *randomized clinical trial*/uji klinis acak³² dibutuhkan masing-masing kelompok 16 orang. Untuk mengalokasikan subjek agar mendapat kesempatan sama dalam mendapatkan terapi eritropoietin atau plasebo maka digunakan teknik randomisasi berimbang dengan menggunakan blok tabel bilangan random. Penurunan LVH bila LV mass indeks mengalami penurunan sebesar atau lebih dari 10%.

Analisis statistik data disajikan dalam angka *mean* dan *standard deviation* (SD). Perbedaan antara nilai mean (berpasangan dari data-data sebelum dan sesudah terapi antara kelompok I dan kelompok II) dianalisis dengan *Student's t test*. Perbedaan dari proporsi data diskret di analisis dengan *chi square test*. Beda nilai mean dan nilai proporsi dinyatakan dengan 95% CI (*confidence interval*). Batas kemaknaan digunakan sebesar $p < 0,05$.

Data dimasukkan dalam *d'Survey*, dimanipulasi dengan d Base III. Analisis data dilakukan dengan menggunakan program komputer (SPSS) oleh tenaga secara neutral.

HASIL PENELITIAN

Seleksi penderita meliputi 101 penderita GGT yang menjalani HD rutin yang memenuhi syarat penelitian sebanyak 78 orang. Untuk penderita

TABEL 1. - Karakteristik klinis penderita GGT yang mendapat terapi eritropoietin dan kontrol sebelum terapi.

	Kelompok I (r-HuEPO) Mean ± SD	Kelompok II (Plasebo) Mean ± SD	95% CI	Nilai p	S/NS
Jumlah	15	16			
- Jenis kelamin					
Laki-laki	11	9			
Wanita	4	7			
Umur (tahun)	52,27 ± 14,69	46,25 ± 9,01	- 2,82 - 14,86	0,177	NS
Hb (mg/dl)	8,05 ± 1,62	7,38 ± 1,22	- 0,37 - 1,71	0,200	NS
Hct (%)	23,82 ± 5,01	22,08 ± 4,02	- 1,58 - 5,06	0,294	NS
BUN (mg/dl)	97,00 ± 14,36	99,69 ± 28,17	-19,84 - 14,46	0,741	NS
Kreatinin (mg/dl)	15,26 ± 3,55	12,80 ± 4,22	- 0,46 - 5,39	0,093	NS
LVM (gram)	359,15 ± 109,49	345,72 ± 89,27	-58,74 - 85,60	0,707	NS
LVM index (gram)	239,70 ± 70	232 ± 49,41	-31,65 - 45,66	0,715	NS
TD sistolik (mmHg)	139,33 ± 24,63	144,38 ± 18,25	-20,91 - 10,81	0,520	NS
TD diastolik (mmHg)	83,33 ± 12,34	91,25 ± 10,88	-16,43 - 0,59	0,068	NS

Keterangan: Hb = hemoglobin; Hct = hematokrit; LVM = left ventrikular mass ; TD = tekanan darah (mmHg)
S=signifikan; NS = non (tidak) signifikan; CI=confident interval

TABEL 2. - Karakteristik ekokardiografi sebelum terapi

	Kelompok I (r-HuEPO) Mean ± SD	Kelompok II (Plasebo) Mean ± SD	95% CI	Nilai p	S/NS
HR (x/menit)	82,26 ± 14,72	85,37 ± 10,85	-12,59 - 6,37	0,507	NS
EDD (cm)	5,22 ± 0,54	4,83 ± 0,42	- 0,01 - 0,79	0,055	NS
PW (cm)	1,40 ± 0,24	1,46 ± 0,21	- 0,21 - 0,09	0,412	NS
IVS (cm)	1,28 ± 0,26	1,38 ± 0,21	- 0,29 - 0,09	0,281	NS
EF (%)	0,65 ± 0,08	0,62 ± 0,07	- 0,03 - 0,08	0,296	NS
CO (ml/menit)	6,88 ± 1,94	5,87 ± 1,77	- 0,43 - 2,44	0,168	NS

Keterangan: HR = heart rate; IVS = interventricular septum; PW = dinding posterior ventrikel kiri; LVDD = left ventricel end diastolic demention; EF = ejeksi fraksi; CO = cardiac output; S= signifikan; NS = non (tidak) signifikan; CI = confidence interval

TABEL 3. - Karakteristik ekokardiografi hasil setelah terapi eritropoietin

	Kelompok I (r-HuEPO) Mean ± SD	Kelompok II (Plasebo) Mean ± SD	95% CI	Nilai p	S/NS
HR (x/menit)	80,13 ± 11,35	80,86 ± 13,96	-10,05 - 8,59	0,876	NS
LVDD (cm)	4,98 ± 0,51	5,00 ± 0,43	- 0,53 - 0,49	0,939	NS
PW (cm)	1,35 ± 0,21	1,34 ± 0,20	- 0,22 - 0,24	0,931	NS
IVS (cm)EF (%)	1,26 ± 0,18	1,37 ± 0,26	- 0,29 - 0,07	0,212	NS
EF (%)	0,67 ± 0,07	0,62 ± 0,06	- 0,44 - 0,09	0,068	NS
CO (ml/menit)	6,32 ± 1,55	6,09 ± 1,38	- 0,92 - 1,40	0,679	NS

Keterangan: HR = heart rate; IVS= interventricular septum; PW = dinding posterior ventrikel kiri; LVEDD= left ventricel end diastolic demention; EF = ejeksi fraksi; CO = cardiac output; S= signifikan; NS = non (tidak) signifikan; CI = confident interval

TABEL 4. - Sesudah 5 minggu terapi eritropoietin

	Kelompok I (r-HuEPO) Mean ± SD	Kelompok II (Plasebo) Mean ± SD	R 95% CI	Nilai p	S/NS
Hb (mg/dl)	8,39 ± 2,16	7,13 ± 1,75	- 0,18 - 2,70	0,083	NS
Hmt (%)	25,71 ± 6,66	21,51 ± 5,29	- 0,20 - 8,60	0,061	NS
BUN (mg/dl)	90,41 ± 23,14	93,79 ± 20,42	-20,65 -13,50	0,675	NS
Kreatinin(mg/dl)	12,13 ± 3,54	12,33 ± 3,20	- 2,90 - 2,51	0,881	NS
LVM (gram)	316,32 ± 67,43	340,65 ± 97,84	-87,22 -38,56	0,434	NS
LVM index (gram)	213,35 ± 36,16	229,59 ± 3,20	-48,42 -15,74	0,307	NS
TD sistolik (mmHg)	140,67 ± 27,12	146,88 ± 26,01	-25,72 -13,30	0,520	NS
TD diastolik(mmHg)	79,67 ± 13,43	90,63 ± 15,69	-21,72 - -0,0	0,046	NS

Keterangan: Hb = hemoglobin; Hmt = hematokrit; LVM = left ventrikular mass; TD = tekanan darah (mmHg)
S = signifikan; NS = non (Tidak) signifikan; CI = *confident interval*

TABEL 5. - Jumlah penderita yang mengalami penurunan LV mass indeks ≥ 10%, Sesudah 5 minggu pemberian eritropoietin atau pemberian plasebo

	Kelompok I (r-HuEPO) N = 15	Kelompok II (Plasebo) N = 15	S/NS
Jumlah penderita dengan LV mass indeks yang turun ≥ 10%	11 (73,3%)	8 (53,3%)	NS

Ket.: S = signifikan ; NS = non (tidak) signifikan

yang memenuhi kriteria dan bersedia untuk diikuti dalam penelitian dilakukan randomisasi terbatas, didapatkan sebanyak 32 orang. Seorang penderita Kelompok I (mendapat terapi r-HuEPO) tidak dapat menyelesaikan penelitian karena meninggal dunia pada minggu ke 4 akibat *stroke* hemoragik.

Dari TABEL 1 tampak bahwa data karakteristik klinis dasar (*baseline*) pada saat penderita masuk dalam penelitian tidak dijumpai perbedaan yang bermakna.

Dari TABEL 2 tampak karakteristik ekokardiografi pada saat/awal penelitian tidak berbeda.

Mean penurunan tekanan darah diastolik pada kelompok eritropoietin lebih besar dibandingkan dengan kelompok plasebo. Perubahan Hb, Hct, TD sistolik, LV mass, BUN dan kreatinin secara statistik tidak bermakna kecuali pada TD diastolik.

Karakteristik ekokardiografi antara kelompok eritropoietin dan kelompok plasebo tidak ditemukan berbeda bermakna.

Dari TABEL 5 tampak jumlah penderita yang mengalami penurunan LV mass indeks 10% pada kedua kelompok tidak berbeda.

PEMBAHASAN

Penelitian menggunakan terapi eritropoietin dengan dosis 2000 U, s.c. 2x perminggu selama 5

minggu pada penderita gagal ginjal terminal yang menjalani HD menunjukkan bahwa terjadi perubahan pada Hb, Hct, TD sistolik dan LV mass walaupun secara statistik tidak bermakna. Penurunan TD diastolik didapatkan perbedaan yang bermakna.

Escbach *et al.*¹⁸ menggambarkan rata-rata kenaikan hematokrit pada penderita GGK yang menjalani HD dengan terapi r-HuEPO 3x per minggu dalam berbagai dosis. Kenaikan hematokrit pada minggu ke 5 adalah ± 0,20% dengan dosis 40 U/kg BB. Pada penelitian ini terjadi kenaikan Hct sebesar $1,89/23,82 = 0,08\%$.

Perbaikan anemia sangat luas pengaruhnya terhadap kondisi penderita terutama kualitas hidupnya. Khusus pengaruhnya terhadap jantung meliputi: (1) perbaikan oksigenasi jaringan karena perbaikan anemia, penurunan *cardiac output* dan penurunan tonus simpatis, (2) perbaikan sirkulasi koroner dan toleransi gerak badan, (3) penurunan jumlah transfusi yang berhubungan dengan kelebihan cairan, (4) penurunan timbunan besi dan ikatan *free-iron* pada penderita kelebihan zat besi, (5) berkurangnya gejala keracunan aluminium setelah terapi chelator, (6) pencegahan kerusakan sel miokard karena kenaikan lipid peroksidase⁴.

Perbaikan anemia ini sangat bermanfaat karena anemia kronik sendiri berperan untuk terjadinya gangguan fungsi jantung pada penderita GGT

yang menjalani HD rutin⁵. Pada kelompok II (plasebo) didapat hasil penurunan Hb dari $7,38 \pm 1,22$ mg/dl menjadi $7,13 \pm 1,75$ mg/dl dan penurunan Hct dari $22,08 \pm 4,02\%$ menjadi $21,51 \pm 5,29\%$. Hasil ini diduga akibat HD atau penyakitnya sendiri.

Pada penelitian ini tak tampak memburuknya fungsi ginjal. BUN dari kelompok I (Epo) $97,00 \pm 14,36$ mg/dl menjadi $90,41 \pm 23,14$ pada Kelompok II (P) $99,69 \pm 28,17$ mg/dl menjadi $93,79 \pm 20,42$ mg/dl ($p = 0,675$, tidak bermakna). Kadar kreatinin I (mg/dl) kelompok I adalah $15,26 \pm 3,55$ pada awal penelitian turun menjadi $12,13 \pm 3,54$ mg/dl dan pada kelompok II dari $12,80 \pm 4,22$ mg/dl turun menjadi $12,33 \pm 3,20$ mg/dl dengan $p = 0,881$. Kesan ada perbaikan fungsi ginjal walaupun secara statistik tidak bermakna. Hasil ini sesuai dengan pemakaian dosis kecil secara subkutan dalam jangka panjang ternyata efektif dan tidak memperburuk fungsi ginjal³³. Pemakaian subkutan r-HuEPO dosis kecil s.c. dilaporkan lebih efektif dibandingkan secara intravena. dan dapat mengurangi lebih dari 30% dosis per minggu³⁴. Hal ini sangat bermanfaat karena lebih menghemat biaya pengobatan.

Besarnya LV mass diukur dengan ekokardiografi atas pertimbangan pemeriksaan ini tidak invasif, tidak traumatik, relatif murah, cukup mudah dikerjakan, dapat diulang-ulang, tidak menimbulkan bahaya bagi penderita dan paling informatif baik secara anatomis maupun fisiologis^{4,15,26,27}. Hasil pemeriksaan secara tidak langsung ini dilaporkan mendekati hasil pemeriksaan post mortem³⁵.

Hasil EDD menunjukkan penurunan pada kelompok I ($5,22 \pm 0,54$) cm menjadi ($4,98 \pm 0,51$ cm). Sebaliknya kelompok II terjadi peningkatan dari ($4,83 \pm 0,42$ cm) menjadi ($5,00 \pm 0,43$ cm) walaupun begitu secara statistik hasil awal dan akhir kedua kelompok tidak ada perbedaan yang bermakna.

Perubahan LV mass: pada kelompok I dijumpai penurunan dari $359,15 \pm 109,49$ gram menjadi $316,32 \pm 67,43$ gram, sedangkan pada kelompok II dari $345,72 \pm 89,27$ gram menjadi $340,65 \pm 97,84$ gram (95% CI -87,22 - 38,56; $p = 0,434$). Kecenderungan penurunan LV mass pada kelompok terapi lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol walaupun secara statistik tidak berbeda. Pada analisis lebih lanjut, pengurangan LV mass

indeks 10%, didapatkan 11 (73,3%) pada kelompok I dan 8 (53,3%) pada kelompok II. Meskipun kecenderungan proporsi penurunan pada kelompok r-HuEpo lebih besar dibandingkan kelompok kontrol, tetapi secara statistik tidak berbeda. Reduksi LV mass merupakan hal yang positif mengingat LVH adalah faktor risiko mayor penyakit kardiovaskular dan berhubungan dengan kenaikan morbiditas dan mortalitas penderita gagal ginjal terminal. Pencegahan dan pengurangan LVH berhubungan dengan perbaikan fungsi jantung dan pengurangan kesakitan penderita^{4,15,36}.

Meskipun ditemukan peningkatan TD sistolik baik pada kelompok I maupun II pasca terapi, tetapi secara statistik peningkatan ini tidak bermakna. Salah satu efek samping terapi R-HuEPO yang pernah dilaporkan para peneliti adalah peningkatan tekanan darah/pemburukan HT ($\pm 30\%$) hingga ensefalopati^{4,24,25}.

Lebel *et al.*³⁷ mendapatkan pemakaian r-HuEpo dosis kecil, sc menaikkan TD penderita hipertensi sistolik *borderline* yang diperiksa secara *ambulatory blood pressure monitoring* (ABPM). Martinez-Vea³⁶ meneliti penderita di atas usia 60 th selama 2 tahun, ditemukan tidak ada perubahan pada tekanan darah. Hubungan antara memburuknya HT dengan terapi r-HuEPO masih dalam perdebatan baik mengenai kausa, mekanisme, maupun cara pemberiannya.

Tekanan darah diastolik pada kedua kelompok ditemukan menurun. Pada kelompok I penurunan ditemukan lebih besar dibandingkan dengan kelompok II. Penurunan lebih besar ini diduga berhubungan dengan penurunan EDD, walaupun dapat pula dipengaruhi oleh pemakaian obat-obat anti hipertensi yang dipakai penderita. Penelitian yang lebih lama dengan kasus yang lebih banyak diharapkan dapat menjawab secara pasti.

Penurunan TD diastolik pada kelompok terapi tampaknya bermanfaat karena hipertensi sendiri merupakan faktor risiko paling penting untuk terjadinya infark miokard. TD diastolik > 93 mmHg akan meningkatkan risiko PJK dua kali lipat³⁸. Pengukuran TD dilakukan pada pagi hari (jam 09.00 sd 11.00 WIB) sehari menjelang HD, dengan posisi berbaring setelah istirahat selama 5 menit. Hasil ini diduga lebih akurat jika dilakukan dengan menggunakan ABPM³⁷.

KESIMPULAN

Hasil penelitian pemberian eritropoietin menunjukkan kecenderungan terjadinya pengurangan LV mass pada kedua kelompok walaupun secara statistik tidak bermakna. Reduksi pada kelompok I (human eritropoietin) memberi kesan lebih nyata dibandingkan kelompok II (plasebo). Hal ini mungkin berhubungan dengan perbaikan anemia, penurunan TD distolik dan pengurangan diameter akhir diastolik (EDD). Penelitian yang lebih lama dengan kasus yang lebih banyak diharapkan dapat menjawab secara pasti. Penggunaan *ambulatory blood pressure monitoring* (ABPM) akan mendapatkan hasil yang lebih rinci.

KEPUSTAKAAN

1. Lubis HR. Pengaruh gagal ginjal pada jantung. Kumpulan Abstrak KOPAPDI VI, Jakarta, 1984; 122-23.
2. Sidabutar RP, Suhardjono, Kapojos EJ. Gagal ginjal kronik. In: Soeparman, Sarwono Waspanji, editors. Ilmu Penyakit Dalam II. Jakarta: BP FKUI. 349-62.
3. Amoroso L, Del Rosso G, Gallina S, Barsotti A, Albertazzi A. Role of hypertension in the progression of left ventricular hypertrophy in uremic patients. Abstract Themes & Topic Sessions XIIth International Congress of Nephrology, Madrid, 1994; 434. (abstract).
4. Katona M, Turi S, & Bodrogi T. Regression of left ventricular hypertrophy and erythropoietin treatment. Erythropoiesis: New dimension in the treatment of anemia, Vol 3, 1992.
5. Mylius AL, Ikram H, Shirlaw T. Cardiac effect of erythropoietin in chronic haemodialysis patients: a double-blind study. Australian & New Zealand Journal of Medicine, 1991; 21 (suppl. 2) 516.
6. Yen TS, & Dialysis surveillance group (Taipei). Regular dialysis in the Republic of China. In: Hiroshi Tanaka, editor. Contrib Nephrol. Dialysis Therapy in the 1990s, pp. 15-24, Osaka, 1990.
7. Kang CM, Koo WS, & Bang BK. Multicenter report on dialysis and transplantation in Korea, 1987 by the Korea society of nephrology. In: Hiroshi Tanaka, editor. Contrib Nephrol. Dialysis Therapy in the 1990s, Osaka, 1990; 31-40.
8. Sutikno. Patofisiologi gagal jantung. Tinjauan aspek neurohumoral. Kumpulan naskah simposium pendekatan baru pada terapi gagal jantung. Bagian Penyakit Dalam RSUP dr. Kariadi/FK UNDIP, Semarang, 1995; 3-12.
9. Brenner BM, Lazarus M. Chronic renal failure: Pathophysiologic and Clinical considerations. In: Braunwald E, Iselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, editors. Harrison's principles of internal medicine. 11th ed. New York: McGraw-Hill Book Company, 1987; 1160.
10. Cordova HR, Benabe JE, Martinez-Maldonado M. Clinical manifestations and complications of the uremic state. In: Jacobson HR, Striker GE, Khlar S, editors. The principles and practice of nephrology. Philadelphia: B.C.Decker. 1991; 697.
11. Ferrer MI. Nomenclature and criteria for diagnosis of disease of the heart and great vessels. Boston: Little, Brown and Company, 1979.
12. Murti W, Haryanti, Imelda T, Sutikno, Imam Parsudi A. Ekokardiografi pada penderita gagal ginjal kronik. Naskah lengkap KOPAPDI VIII, jilid V, diedit oleh H.A.H. Asdie, dkk. Yogyakarta, 1990; 573-80.
13. Rostand SG, Rutsky EA. Cardiac disease in dialysis patients. In: Niessenson AR, Fine RN, Gentile DE, editors. Clinical dialysis. Connecticut: Apleton-Century-Crofts. 1984; 395-426.
14. Sato Y, Takagi T, Seto H, Shibayama S, Narumiya K, Osaku A, et al. Diastolic properties of the left ventricle in uremic patients undergoing long-term hemodialysis. Nihon Univ J Med, 1991; 33: 279-290.
15. Levy D, Murabito JM, Anderson KM, Chritiansen JC, Castelli WP. Echocardiographic left ventricular hypertrophy: clinical characteristics. Clin Exp Hypertension 1992; 1 & 2 (A 14): 85-97.
16. Sumpena S, Enday S. Prevalensi hipertropi ventrikel kiri pada penderita GGK/GGT yang sedang menjalani hemodialisa. Acta Medica Indonesiana XXI(2): 1343-52. No. 2, Maret - Juni 1993.
17. Suwitra K. Penatalaksanaan anemia pada gagal ginjal Kronik. Dexa Media, 1993; 6(I): 12-20.
18. Eschbach JW. The future of recombinant human erythropoietin. In: Overnight highlights. Moving into the second decade of clinical experience in CRF. Seville, 11-13 November 1994.
19. Erslev AJ. Drug Therapy. Erythropoietin. N Engl J Med, 1991; 324(19):1339-44.
20. Okada K, & Takahashi S. Effect of low doses of recombinant human erythropoietin on anaemia in hemodialyzed patients (Letter). Nephron, 1991; 59: 689-90.
21. Stockenhuber F, Loibl U, Gottsauner-Wolf M. Pharmacokinetic and dose response after intravenous and subcutaneous administration of recombinant erythropoietin in patients on regular haemodialysis treatment or continuous ambulatory peritoneal haemodialysis. Nephron, 1991; 59: 399-402.
22. Teruel JL, Pascual J, Jimenez M, Liano F, Rivera M, Martinez J, et al. Hemodynamic changes in hemodialyzed patients during treatment with recombinant human erythropoietin. Nephron, 1991; 58: 135-37.
23. Löw-Friedrich. Cardiac improvement in a long term haemodialysis patients under substitution with r-HuEPO. Erythropoiesis: New dimension in the treatment of anemia. 1991; Vol 2: 56.
24. Heidenreich S. Effect of Erythropoietin on vasopressor responses of resistance vessels and cytosolic free calcium concentrations. In: Overnight Highlights. Moving into the second decade of clinical experience in CRF. Seville, 11-13 November 1994. p 64.
25. Kamata K, Marumo F, Onoyama K. Hemodynamic mechanism of elevation in blood pressure following the improvement of anemia with recombinant human erythropoietin. Japanese Circulation J, 1991; 55: 649-56.

26. Roelandt J. Practical echocardiology. Forest Grove, Research Studies Press, 1977.
27. Santa-Jota. Ekokardiografi. In: Soeparman., Sarwono Waspanji editors. Ilmu Penyakit Dalam I. Jakarta: BP FKUI. 1987.
28. Houston MC, Moore LC, and Pulliam CB. Handbook of antihypertensive therapy. 6th ed. Tennessee: Pfizer Inc, 1994; 4-14.
29. Santoso T. Dasar-dasar pemeriksaan ekokardiografi, instrumentasi dan teknik pemeriksaan cara-M dan dua dimensi. In: Sujono Hadi, Wibisono WS, Trisnohadi HB, Boer A, editor. Dasar-dasar ultrasonografi dan peranannya pada keadaan gawat darurat. Bandung: Alumni. 1986; 134-46.
30. Swanton RH. Cardiology. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1986.
31. O'Rourke RA, Hanrath P, Henry WN, Hugenholtz IPG, Pisa Z, Roelandt J, et al. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/ World Health Organization task force on recommendation of measurements from m-mode echocardiograms. News From American Heart Association: 1984; 854A-857A.
32. Dobson AJ. Calculating sample size. Transaction of the Menzies Foundation, 1984; 7: 75-78.
33. Savica V, Constantino G, Monardo P, Bellinghieri G. Subcutaneous low doses of recombinant human erythropoietin in predialysis patients do not interfere with the progression of renal failure. Am J Nephrol, 1995; 15: 10-14.
34. Hörl WH. Optimal route of administration of erythropoietin in chronic renal failure patients: Intravenous vs subcutaneous. Acta Haematol. 1992; 87 (suppl) I: 16-19.
35. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sach I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. Am J Cardiol. 1988; 15: 450-57.
36. Martinez-Vea A, Bardaji, and Garcia. Long-term myocardial effect of correction of anemia with recombinant human erythropoietin in aged patients on hemodialysis. Am J Kidney Dis. 1992; 4: 353-57.
37. Lebel M, Kingma I, Grose JH, Langlois S. AJH, 1995; 8: 545-51.
38. Shaper. Coronary heart disease, risk and reason. London: Current Medical Literature. 1988.