

**PENGGUNAAN NESIRITIDE INTRAVENA SUATU PEPTIDA  
NATRIURETIK PADA TERAPI GAGAL JANTUNG AKUT  
DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM**



*3004*

Oleh :

**DEDI AGUS PERMANA**

**NIM : 110.2003.054**

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat

untuk mencapai gelar Dokter Muslim

Pada

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI**

**J A K A R T A**

**JANUARI 2010**

## **PENGGUNAAN NESIRITIDE INTRAVENA SUATU PEPTIDA NATRIURETIK PADA TERAPI GAGAL JANTUNG AKUT DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM**

Gagal jantung merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting dan penyebab tersering perawatan di rumah sakit pada populasi berusia lebih dari 65 tahun.

Permasalahan dalam penulisan ini adalah untuk mengetahui efek samping, efikasi serta keamanan penggunaan nesiritide intravena. Adapun tujuan dari tulisan ini adalah mengetahui pandangan kedokteran dan Islam tentang penggunaan nesiritide intravena pada terapi gagal jantung akut dan untuk mengetahui efek samping, efikasi serta keamanan penggunaan nesiritide intravena.

Nesiritide merupakan suatu *32-amino acid peptidase* yang dihasilkan melalui proses teknologi *DNA* rekombinan. Sediaan obat ini memiliki efek hemodinamik dengan menurunkan *LV filling pressure* atau penurunan *PCWP* dan memperbaiki keluhan klinis berupa sesak dan rasa lelah. Nesiritide juga berperan sebagai vasodilator dan pada tubulus ginjal sebagai natriuretik dan diuretik.

Gagal jantung akut dapat disebabkan berbagai macam faktor risiko yang saling berkaitan, diantaranya perubahan pola hidup masyarakat. Islam sendiri mempunyai pandangan bahwa mencegah lebih baik dibandingkan mengobati dan mengajarkan kepada umat-Nya untuk berobat kepada ahlinya, dan tidak berobat dengan yang haram.

Penggunaan nesiritide diperbolehkan dalam Islam karena tidak mengandung bahan yang diharamkan dan memiliki manfaat efektif (menyelamatkan jiwa). Tetapi beberapa penelitian klinis menunjukkan nesiritide ternyata memiliki efek samping perburukan atau penurunan fungsi ginjal, sehingga dapat meningkatkan risiko kematian. Karena itu penggunaan nesiritide pada pasien gagal ginjal diharamkan karena akan memperburuk kondisi pasien. pemerintah hendaknya melakukan pengawasan terhadap penggunaan obat-obatan dan menyediakan obat yang efektif dan terjangkau.

## LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah kami setujui untuk dipertahankan di hadapan Komisi Penguji  
Skripsi, Fakultas kedokteran UNIVERSITAS YARSI.

Jakarta, Januari 2010  
Komisi Pembimbing  
Ketua,



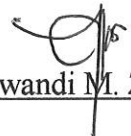
(DR. drh. Titiek Djannatun)

Pembimbing Medik



(dr. Zulfan Harahap SpPD)

Pembimbing Agama



(H. Irwandi M. Zein Lc. MA)

## KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Segala puji bagi Allah atas nikmat Islam, nikmat Al-Qur'an, dan diutusnya Nabi Muhammad SAW, Rasul yang menjadi rahmat di seluruh alam yang telah membawa umat-Nya dari zaman jahiliyyah menuju zaman yang terang benderang.

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi agama yang berjudul **“PENGUNAAN NESIRITIDE INTRAVENA, SUATU PEPTIDA NATRIURETIK PADA TERAPI GAGAL JANTUNG AKUT DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM”**.

Skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Muslim pada Fakultas Kedokteran Universitas YARSI. terselesaikannya skripsi ini adalah berkat bantuan dan dorongan berbagai pihak. Dalam kesempatan kali ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. **Prof. Dr. Hj. Qomariyah RS, MS. PKK. AIFM** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, semoga Allah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada ibu.
2. **DR. Drh. Titiek Djannatun** selaku Ketua Komisi Penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji penulis dan atas segala saran dan kritik yang telah diberikan.
3. **Dr. Zulfan Harahap SpPD** selaku pembimbing medik yang telah memberikan bimbingan kepada penulis untuk menyelesaikan tugas ini dan terima kasih atas masukannya.

4. **H. Irwandi M. Zein Lc. MA** selaku pembimbing agama semoga Allah selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya kepada bapak.
5. Staff Perpustakaan Universitas YARSI yang telah membantu penulis dalam mencari buku sebagai referensi dalam menyelesaikan skripsi agama ini.
6. Kedua orang tua yang telah membantu dan mendo'akan penulis dalam menyelesaikan pendidikan di Fakultas kedokteran Universitas YARSI, semoga Allah selalu melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya.
7. Teman-teman, dan semua pihak yang telah memberikan semangat dan perhatiannya serta rekan-rekan seperjuangan di Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan masukan dan saran yang bersifat membangun agar kelak menjadi lebih baik lagi. Atas segala kekurangannya penulis mohon maaf. Kesalahan datangnya dari penulis pribadi dan kebenaran datangnya dari Allah SWT dan kesempurnaan hanyalah milik-Nya.

Akhir kata dengan mengucapkan Alhamdulillahirabbil'aalamiin, semoga Allah SWT meridhoi segala amal kita. Semoga skripsi agama ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan dapat menjadi rangkaian amal shalih bagi penulis dan yang membacanya.

Jakarta, Januari 2010

Penulis

## DAFTAR ISI

|   |     |
|---|-----|
| ABSTRAK .....   | i   |
| LEMBAR PERSETUJUAN.....   | ii  |
| KATA PENGANTAR .....  | iii |
| DAFTAR ISI.....   | v   |
| DAFTAR ISTILAH .....  | vii |
| DAFTAR SINGKATAN .....  | x   |
| DAFTAR TABEL .....  | xi  |
| DAFTAR GAMBAR .....   | xii |
| BAB I PENDAHULUAN   |     |
| 1.1 Latar Belakang .....  | 1   |
| 1.2 Perumusan Masalah .....   | 3   |
| 1.3 Tujuan Penulisan .....  | 3   |
| 1.4 Manfaat Penulisan .....   | 4   |
| BAB II PENGGUNAAN NESIRITIDE INTRAVENA, SUATU PEPTIDA<br>NATRIURETIK PADA TERAPI GAGAL JANTUNG AKUT DITINJAU<br>DARI KEDOKTERAN |     |
| 2.1 Gagal Jantung Akut .....  | 5   |
| 2.1.1 Anatomi Jantung .....   | 5   |
| 2.1.2 Definisi .....  | 6   |
| 2.1.3 Etiologi .....  | 7   |
| 2.1.4 Klasifikasi .....   | 8   |
| 2.1.5 Patofisiologi .....   | 11  |
| 2.1.6 Gambaran Klinis .....   | 15  |
| 2.1.7 Diagnosis .....   | 16  |
| 2.1.8 Penatalaksanaan .....   | 17  |
| 2.1.9 Prognosis .....   | 20  |
| 2.2 Nesiritide Intravena ( <i>Brain Natriuretic Peptida (BNP)</i> ) .....   | 21  |
| 2.3 Nesiritide Intravena Pada Gagal Jantung Akut .....  | 24  |
| 2.3.1 Tujuan Terapi Gagal Jantung Akut .....  | 24  |
| 2.3.2 Farmakodinamika dan Farmakokinetika .....   | 24  |
| 2.3.3 Penelitian klinik .....   | 26  |
| 2.3.4 Efek Samping .....  | 31  |

|  |  |    |
|--|--|----|
| 2.4  | Pandangan Kedokteran Terhadap Penggunaan Nesiritide Intravena pada Terapi Gagal Jantung Akut ..... | 34 |
| BAB III PENGGUNAAN NESIRITIDE INTRAVENA, SUATU PEPTIDA NATRIURETIK PADA TERAPI GAGAL JANTUNG AKUT DITINJAU DARI ISLAM                                |  |    |
| 3.1  | Pandangan Islam Tentang Gagal jantung Akut .....   | 36 |
| 3.2  | Anjuran Berobat dalam Islam .....  | 39 |
| 3.3  | Ketentuan Obat dalam Islam .....   | 42 |
| 3.4  | Pencegahan Gagal Jantung Menurut Islam .....   | 44 |
| 3.5  | Pandangan Islam Terhadap Penggunaan Nesiritide Intavena pada Terapi Gagal Jantung Akut .....       | 50 |
| BAB IV KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG PENGGUNAAN NESIRITIDE INTRAVENA, SUATU PEPTIDA NATRIURETIK PADA TERAPI GAGAL JANTUNG AKUT ..... |  |    |
|  |  | 54 |
| BAB V SIMPULAN DAN SARAN   |  |    |
| 5.1  | Simpulan .....   | 56 |
| 5.2  | Saran .....  | 58 |
| DAFTAR PUSTAKA   |  |    |

## DAFTAR ISTILAH

1. *Acute de novo* : serangan baru gagal jantung akut tanpa adanya kelainan jantung sebelumnya
2. *Afterload* : Tahanan yang harus dihadapi saat darah keluar dari ventrikel kiri, Beban untuk membuka katup aorta dan mendorong darah selama fase sistolik.
3. *Baseline* : Nilai atau kuantitas yang digunakan untuk mengukur atau memperkirakan sesuatu yang tidak diketahui.
4. Bolus : Massa berkonsentrasi tinggi dari preparat farmasi yang diberikan intravena untuk tujuan diagnostik, misalnya suatu medium kontras opak atau isotop radioaktif.
5. *Cardiac output* : Curah jantung, volume darah yang dikeluarkan oleh kedua ventrikel per menit
6. *Clearance* : Ukuran laju kuantitatif dimana substansi tersebut dikeluarkan dari darah; volume plasma yang dibersihkan dalam per satuan waktu.
7. Diabetes mellitus : Suatu penyakit yang timbul pada seseorang akibat peningkatan kadar glukosa darah yang disebabkan oleh kekurangan insulin baik absolut maupun relatif.
8. Diastolik : Dilatasi atau masa dilatasi jantung, terutama ventrikel.
9. Disfungsi : Adanya gangguan fungsi
10. *Dizziness* : Perasaan hubungan ruangan yang terganggu
11. DNA : Asam deoksiribonukleat yang terutama terdapat di dalam nukleus sel, berbentuk untai ganda atas dasar gugus-gugus deoksiribose dan



fosfat dengan rantai-rantai samping yang terdiri dari adenin, guanin, sitosin, timin.

12. Edema : Pengumpulan cairan secara abnormal dalam ruang jaringan interseluler tubuh.
13. Efikasi : Kemampuan obat untuk menghasilkan efek terapeutik yang diinginkan.
14. Efusi : Keluarnya cairan dari pembuluh darah atau pembuluh limfe ke dalam jaringan.
15. Hipoperfusi : Penurunan aliran darah melalui organ, seperti pada syok sirkulasi bila berlanjut, dapat mengakibatkan disfungsi dan kematian seluler yang menetap.
16. Hipotensi : Tekanan darah yang rendah secara abnormal.
17. Inotropik : Mempengaruhi daya kontraksi otot
18. *Insomnia* : Tidak dapat tidur
19. Kongesti : Bendungan, adanya darah dalam jumlah berlebih dalam pembuluh darah suatu jaringan.
20. Kronotropik : Mempengaruhi frekuensi denyut jantung
21. Mortalitas : Rasio kematian yang terjadi terhadap kematian yang diperkirakan.
22. Nodus sinoatrialis : Kumpulan serabut otot jantung atipikal yang mikroskopik (serabut purkinje) pada persambungan vena kava superior dan atrium kanan, dimana irama jantung normalnya berasal dari nodus ini.
23. Orthopnea : Pernapasan yang sulit kecuali pada posisi tegak.
24. Perfusi : Pengaliran cairan kedalam suatu ruangan
25. *Placebo* : Substansi atau preparat tidak aktif yang diberikan untuk memuaskan kebutuhan simbolik penderita terhadap pengobatan, dan dipakai

dalam penelitian terkontrol untuk menentukan kemujaraban substansi obat. Juga prosedur tanpa nilai terapeutik intrinsik yang dikerjakan dengan maksud seperti di atas.

26. *Preload* : Status mekanisme jantung di akhir diastolik, besarnya volume ventrikular (akhir diastolik) yang maksimal atau tekanan akhir diastolik yang meregang ventrikel.
27. *Pulsus alternans* : Nadi yang berganti-ganti kuat dan lemah.
28. *Refluks* : Aliran balik atau aliran kembali.
29. *Sistolik* : Kuncupan jantung akibat kontraksi otot jantung.
30. *Stroke volume* : Jumlah darah yang dipompa oleh ventrikel kiri jantung dalam satu kontraksi.
31. *Vasodilator* : Saraf atau agen yang menyebabkan pelebaran pembuluh darah
32. *Vasokonstriksi* : Pengecilan kaliber pembuluh darah.

## DAFTAR SINGKATAN

|           |  |
|-----------|--|
| ANP       | : <i>Atrial Natriuretic Peptide</i>  |
| BNP       | : <i>Brain Natriuretic Peptide</i>   |
| CI        | : <i>cardiac Index</i>   |
| DNA       | : <i>Deoxyribonucleic Acid</i>   |
| FDA       | : <i>Food and Drugs Administration</i>   |
| hBNP      | : <i>Human Brain Natriuretic Peptide</i>   |
| NYHA      | : <i>New York Heart Association</i>  |
| LOS       | : <i>Length of Stay</i>  |
| LV        | : <i>Left Ventricular</i>  |
| LVEF      | : <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>  |
| NPR       | : <i>Natriuretic Peptide Receptor</i>  |
| PCWP      | : <i>Pulmonary capillary wedge pressure</i>  |
| PROACTION | : <i>Prospective Randomized Outcome Study of Acutely Decompensated<br/>Congestif Failure Treated Initially as Outpatients with Nesiritide.</i> |
| PVBs      | : <i>Premature Ventricular beats</i>   |
| SVR       | : <i>Systemic Vascular Resistance</i>  |
| VMAC      | : <i>Vasodilatation in Management of Acute Congestif Heart Failure</i>   |

## DAFTAR TABEL

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| Tabel 2.1 | Klasifikasi Menurut <i>New York Heart Association</i> .....   | 10 |
| Tabel 2.2 | Sasaran Penyakit Pasien Gagal Jantung Akut .....  | 19 |
| Tabel 2.3 | Nilai Pemeriksaan <i>BNP (Brain Natriuretic Peptide)</i> .....  | 23 |
| Tabel 2.4 | Efek Nesiritide Terhadap Peningkatan Perburukan Fungsi<br>Ginjal pada Pasien Gagal Jantung Akut Dekompensata..... | 32 |

## DAFTAR GAMBAR

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| Gambar 2.1 Anatomi Jantung .....    | 6  |
| Gambar 2.2 Natriutetik Peptide..... | 22 |

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Gagal jantung merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting. Saat ini di Amerika Utara dan Eropa terdapat lebih 15 juta pasien dengan gagal jantung dan setiap tahun terjadi hampir 1,5 juta kasus baru. Gagal jantung merupakan penyebab tersering perawatan di rumah sakit pada populasi berusia lebih dari 65 tahun (Mueller et al; 2004). Di Indonesia prevalensi gagal jantung nasional belum ada. Sebagai gambaran di ruang rawat jalan dan inap Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta pada tahun 2006 terdapat 3,23% kasus gagal jantung dari total 11.711 pasien. Di seluruh Indonesia, secara epidemiologis diperkirakan jumlah pasien akan bertambah setiap tahunnya (Santoso et al., 2007).

Gagal jantung akut memiliki prognosis yang jelek. Pasien gagal jantung dengan *NYHA Functional Class IV* memiliki angka mortalitas 40-50 % per tahun. Kematian mendadak dengan kemungkinan penyebab suatu aritmia ventrikel, sering terjadi pada 20-50 % pasien. Angka rehospitalisasi dengan frekuensi satu kali atau lebih selama 12 bulan didapatkan sebesar 45% (Mueller et al., 2004).

Di negara-negara Eropa, penanganan gagal jantung menghabiskan 1-2% dari total biaya pemeliharaan kesehatan masyarakat, di mana 75% biaya penanganan tersebut digunakan untuk biaya perawatan di rumah sakit (Nieminen et al., 2005). Diperkirakan biaya perawatan di rumah sakit untuk pasien-pasien gagal jantung akut setiap tahunnya mencapai 12,7 milyar dollar AS (Fonarow et al., 2004).

Gagal jantung akut dekompensata sering hanya dilihat sebagai kelainan *volume overload* dan *cardiac output* yang rendah. Strategi penanganan yang

ditujukan untuk memaksimalkan curah jantung (*cardiac output*) ternyata meningkatkan angka mortalitas, sedang diuretik sebagai monoterapi berakibat pada peningkatan resistensi pembuluh darah sistemik (*systemic vascular resistance (SVR)*) dan aktivasi refleks neuroendokrin. Saat ini, diketahui bahwa gagal jantung akut ditandai dengan peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri (*left ventricular filling pressure*) yang menggambarkan adanya kombinasi antara peningkatan *SVR* dengan fungsi sistolik dan diastolik yang terganggu. Kenyataan ini telah menggeser penanganan gagal jantung akut dengan fokus pada diuretik sebagai monoterapi dan atau inotropik intravena ke arah penggunaan peptida natriuretik dan vasodilator dikombinasi dengan diuretik (Fonarow et al., 2004).

Peptida natriuretik memiliki peran terhadap aktifitas neurohormonal yang menguntungkan di dalam sistem kardiovaskular. Peptida natriuretik tipe B (*BNP*) secara khusus diproduksi dan disekresi oleh miokard ventrikel sebagai respon untuk meningkatkan volume dan tekanan akhir diastolik (*end diastolic*). Sejalan dengan memberatnya penyakit secara klinis akibat disfungsi sistolik atau disfungsi diastolik, maka kadar *BNP* akan meningkat pula (de Denus et al., 2004).

Nesiritide sebagai *human Brain Natriuretic Peptide (hBNP)* eksogen, merupakan suatu *32-amino acid peptidase* yang dihasilkan melalui proses teknologi *DNA* rekombinan dan memiliki cara kerja yang identik dengan *BNP* endogen. Preparat ini memiliki efek hemodinamik dengan menurunkan *left ventricular filling pressure* tanpa meningkatkan denyut jantung atau kebutuhan oksigen miokard, juga berperan sebagai vasodilator dengan cara sebagai *counter regulatory hormon* angiotensin II, norepinefrin dan endothelin I, dan pada tubulus ginjal sebagai natriuretik dan diuretik (de Denus et al., 2004).

Beberapa uji klinik terandomisasi yang membandingkan nesiritide intravena dengan *non-inotropik based control*, menunjukkan peningkatan resiko penurunan fungsi ginjal pada pasien gagal jantung akut dekompensata dengan nesiritide intravena (Sackner et al., 2005). Oleh karena pada tulisan ini akan membahas lebih lanjut penggunaan nesiritide intravena sebagai terapi pada gagal jantung akut lebih mendalam.

## **1.2 Perumusan Masalah**

1. Resiko terjadinya penurunan fungsi ginjal, sebagai efek samping penggunaan nesiritide intravena dan bagaimana efikasinya.
2. Bagaimana pandangan Kedokteran tentang penggunaan nesiritide intravena, suatu peptide natriuretik, pada terapi gagal jantung akut
3. Bagaimana pandangan Islam terhadap penggunaan nesiritide intravena, suatu peptide natriuretik pada terapi gagal jantung akut

## **1.3 Tujuan Penulisan**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui patofisiologi gagal jantung akut, mekanisme kerja nesiritide intravena pada terapi gagal jantung akut dan hal-hal yang terkait dalam penatalaksanaan gagal jantung akut.



### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui efek samping, efikasi serta keamanan penggunaan nesiritide intravena.
2. Mengetahui pandangan kedokteran tentang penggunaan nesiritide intravena pada terapi gagal jantung akut.
3. Mengetahui pandangan Islam tentang penggunaan nesiritide intravena pada terapi gagal jantung akut.

### **1.4 Manfaat Penulisan**

1. Bagi Penulis menambah pengetahuan tentang penyakit gagal jantung akut dan penggunaan nesiritide intravena ditinjau dari kedokteran dan Islam, serta dapat mengetahui cara penulisan skripsi yang baik dan benar.
2. Bagi Universitas YARSI skripsi ini dapat menambah sumber pengetahuan dan bahan pustaka tentang penggunaan nesiritide sebagai terapi gagal jantung akut.
3. Bagi masyarakat diharapkan skripsi ini dapat menambah pengetahuan masyarakat tentang gagal jantung akut dan pencegahannya.

## **BAB II**

### **PENGGUNAAN NESIRITIDE INTRAVENA, SUATU PEPTIDA NATRIURETIK PADA TERAPI GAGAL JANTUNG AKUT**

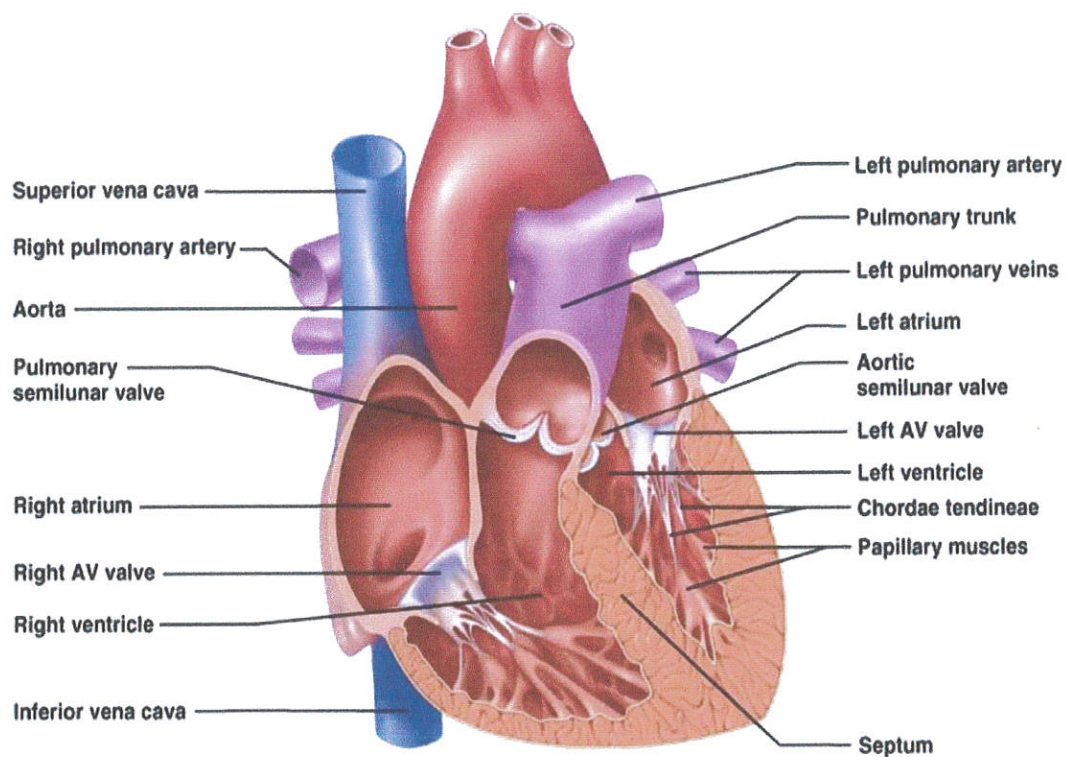
#### **DITINJAU DARI KEDOKTERAN**

##### **2.1 Gagal Jantung Akut**

###### **2.1.1 Anatomi Jantung**

Jantung adalah organ otot, berbentuk kerucut, berongga dan dengan dasar berada di atas dan apex di bawah. Apex jantung miring ke sebelah kiri. Berat jantung kira-kira 300 gram. Agar dapat berfungsi sebagai pompa yang efisien, otot-otot jantung, rongga atas dan rongga bawah harus berkontraksi secara bergantian. Laju denyut jantung atau kerja pompa ini dikendalikan secara alami oleh suatu "pengatur irama" yang terdiri dari suatu kelompok khusus disebut nodus sinoatrialis. Nodus Sinoatrialis terletak di dalam dinding serambi kanan. Impuls listrik yang ditransmisikan dari nodus sinoatrialis ke dua bagian serambi jantung membuatnya berkontraksi secara serentak. Jantung normal dibungkus oleh perikardium, yang terletak pada mediastinum medialis dan sebagian lagi tertutup oleh paru. Jantung terdiri dari empat ruangan yaitu: atrium kanan dan kiri, ventrikel kanan dan kiri. Antara ruang kanan dan kiri terdapat septum. Antara atrium dan ventrikel terdapat katup jantung yaitu katup atrioventrikuler (Ethel, 2003).

Arteri koronaria adalah pembuluh darah istimewa yang menjalar dipermukaan jantung. Arteri koronaria menyediakan darah kaya akan nutrisi untuk otot jantung yang bekerja keras. Penyempitan atau penghambatan pada arteri-arteri ini akan menyebabkan serangan jantung dan penyakit arteri koroner (Ethel, 2003).



Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings

Gambar 2.1 Anatomi Jantung  
(sumber : Santoso et al., 2007)

### 2.1.2 Definisi

Gagal jantung merupakan tahap akhir penyakit jantung yang dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas pada penderita penyakit jantung. Gagal jantung adalah suatu kondisi dimana jantung tidak dapat memompakan cukup darah ke jaringan tubuh (Santoso et al., 2007).

Gagal jantung akut didefinisikan sebagai serangan cepat (*rapid onset*) dari gejala-gejala atau tanda-tanda (*symptoms and signs*) akibat fungsi jantung yang abnormal. Gagal jantung akut dapat terjadi dengan atau tanpa adanya sakit jantung sebelumnya. Disfungsi jantung bisa berupa disfungsi sistolik atau disfungsi diastolik, keadaan irama jantung yang abnormal atau ketidakseimbangan dari beban awal (*pre*

*load*) atau beban akhir (*after load*), seringkali memerlukan pengobatan segera yang bersifat menyelamatkan (Manurung, 2006).

Gagal jantung akut dapat berupa *acute de novo* (serangan baru gagal jantung akut tanpa adanya kelainan jantung sebelumnya) atau dekompensasi akut dari gagal jantung kronis. Gagal jantung akut dapat timbul dengan satu atau beberapa kondisi klinis yang berbeda (Manurung, 2006).

### **2.1.3 Etiologi**

Penyakit jantung koroner merupakan etiologi gagal jantung akut pada 60-70% pasien terutama pada pasien usia lanjut. Sedangkan pada usia muda, gagal jantung akut diakibatkan oleh kardiomiopati dilatasi, aritmia, penyakit jantung kongenital atau valvular dan miokarditis. Beberapa penyebab gagal jantung akut dan faktor pencetus gagal jantung diantaranya:

1. Dekompensasi pada gagal jantung kronik yang sudah ada kardiomiopati
2. Sindrom koroner akut:
  - a. Infark miokardial/angina pectoris tidak stabil dengan iskemia yang bertambah luas dan disfungsi iskemik.
  - b. Komplikasi kronik infark miokard akut
  - c. Infark ventrikel kanan
3. Krisis hipertensi

4. Aritmia akut (takikardia ventrikuler, fibrilasi ventrikuler, fibrilasi atrial atau flutter atrial, takikardia supraventrikuler lain).
5. Regurgitasi valvular/endokarditis/ruptur korda tendinae, perburukan regurgitasi katup yang sudah ada.
6. Stenosis katup aorta berat
7. Miokarditis berat akut
8. Tamponade jantung
9. Diseksi aorta
10. Kardiomiopati pasca melahirkan
11. Faktor pencetus non kardiovaskuler diantaranya: Pengobatan yang tidak adekuat, volume *overload*, Infeksi, terutama pneumonia atau septicemia, *severe brain insult*, pasca operasi besar, penurunan fungsi ginjal, asma, penyalahgunaan obat, penggunaan alkohol, feokromositoma.
12. Sindrom *high output* (Manurung, 2006)

#### **2.1.4 Klasifikasi**

Manifestasi klinis gagal jantung akut sangat banyak dan sangat bergantung pada penyebab terjadinya kerusakan ventrikel kiri dan penyakit kardiovaskular yang menyertainya. Manifestasi klinis gagal jantung dapat terjadi bersamaan dengan penyakit lain dan penanganannya pun menjadi sangat berbeda. Beberapa kondisi klinis yang mungkin terjadi pada gagal jantung akut antara lain:

- Gagal jantung dekompensasi (*de novo* atau sebagai gagal jantung kronik yang mengalami dekompensasi) dengan gejala atau tanda-tanda gagal jantung akut dengan gejala ringan, dan belum memenuhi syarat untuk kardiogenik, edema paru atau krisis hipertensi.
- Gagal jantung akut hipertensif terdapat gejala dan tanda gagal jantung disertai tekanan darah tinggi, gangguan fungsi jantung relatif dan pada toraks terlihat tanda-tanda edema paru akut.
- Edema paru yang diperjelas dengan foto toraks dan *respiratory distress* berat dengan ronki yang terdengar pada lapangan paru dan ortopnea O<sub>2</sub> saturasi biasanya kurang dari 90% sebelum terapi.
- Syok kardiogenik didefinisikan sebagai tanda-tanda hipoperfusi jaringan yang diakibatkan oleh gagal jantung rendah *pre load* dikoreksi. Tidak ada definisi yang jelas dari parameter hemodinamik, akan tetapi syok kardiogenik biasanya ditandai dengan penurunan tekanan darah (sistolik kurang dari 90 mmHg, atau berkurangnya tekanan arteri rata-rata lebih dari 30 mmHg) dan atau penurunan pengeluaran urin (kurang dari 0,5 ml/kg/jam) dengan laju nadi > 60 kali per menit dengan atau tanpa adanya kongesti organ.
- *High out put failure* ditandai dengan curah jantung yang tinggi, disertai dengan laju denyut jantung yang tinggi misalnya mitral aritmia, tirotoksikosis, anemia, penyakit Raget's, dan lain-lain. Pada jaringan perifer teraba hangat, disertai kongesti paru, terkadang disertai tekanan darah yang rendah seperti pada syok septik.

- Gagal jantung kanan yang ditandai dengan sindrom *low out put*, peninggian tekanan vena jugularis, pembesaran hati dan hipertensi (Manurung, 2006).

Ada beberapa klasifikasi lain gagal jantung akut untuk menilai beratnya gagal jantung akut yang biasa dipakai pada perawatan intensif, yaitu klasifikasi Killip yang berdasarkan tanda-tanda klinis dan foto thorak dan klasifikasi Forrester yang berdasarkan tanda-tanda klinis dan karakteristik hemodinamik (Manurung, 2006).

**Tabel 2.1 Klasifikasi menurut New York Heart Association**

| Kelas NYHA | Sesak napas                |
|------------|----------------------------|
| I          | Tidak ada                  |
| II         | Pada saat aktivitas rendah |
| III        | Pada saat aktivitas sedang |
| IV         | Saat istirahat.            |

(Sumber : Manurung, 2006)

Dengan menggunakan tampilan klinis, Stevenson memperlihatkan tanda kongesti dan kecukupan perfusi. Kongesti didasarkan adanya ortopnea, distensi vena juguler, ronki basah, refluks hepatojugular, edema perifer, suara jantung pulmonal yang berdeviasi ke kiri, atau *square wave blood pressure* pada manuver valsava. Status perfusi ditetapkan berdasarkan adanya tekanan nadi yang sempit, pulsus alternans, hipotensi simtomatik, ekstremitas dingin dan penurunan kesadaran. Pasien yang mengalami kongesti disebut basah (*wet*) yang tidak disebut kering (*dry*). Pasien dengan gangguan perfusi disebut dingin (*cold*) dan yang tidak disebut panas (*warm*). Berdasarkan hal tersebut penderita dibagi menjadi empat kelas, (Santoso et al., 2006) yaitu:

- Kelas I (A) : kering dan hangat (*dry – warm*)
- Kelas II (B) : basah dan hangat (*wet – warm*)
- Kelas III (L) : kering dan dingin (*dry – cold*)
- Kelas IV (C) : basah dan dingin (*wet – cold*)

### 2.1.5 Patofisiologi

Gagal jantung merupakan kelainan multisistem dimana terjadi gangguan pada jantung, otot skelet dan fungsi ginjal, stimulasi sistem saraf simpatis serta perubahan neurohormonal yang rumit.

Pada disfungsi sistolik terjadi gangguan pada ventrikel kiri yang menyebabkan terjadinya penurunan *cardiac output*. Hal ini menyebabkan aktivasi mekanisme kompensasi neurohormonal, sistem Renin – Angiotensin – Aldosteron (system RAA) serta kadar vasopresin dan natriuretik peptide yang bertujuan untuk memperbaiki keadaan jantung sehingga aktivitas jantung dapat terjaga (Jackson et al., 2000 ; McNamara, 2005).

Aktivasi sistem simpatis melalui tekanan pada baroreseptor menjaga *cardiac output* dengan meningkatkan denyut jantung, meningkatkan kontraktilitas serta vasokonstriksi perifer (peningkatan katekolamin). Apabila hal ini terjadi terus menerus dapat menyebabkan gangguan pada fungsi jantung. Aktivasi simpatis yang berlebihan dapat menyebabkan terjadinya apoptosis miosit, hipertofi dan nekrosis miokard fokal (Jackson et al., 2000).

Stimulasi sistem RAA menyebabkan peningkatan konsentrasi renin, angiotensin II plasma dan aldosteron. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor renal yang kuat (arteriol eferen) dan sirkulasi sistemik merangsang pelepasan



noradrenalin dari pusat saraf simpatis, menghambat tonus vagal dan merangsang pelepasan aldosteron. Aldosteron akan menyebabkan retensi natrium dan air serta meningkatkan sekresi kalium. Angiotensin II juga memiliki efek pada miosit serta berperan pada disfungsi endotel pada gagal jantung (Jackson et al., 2000 ; McNamara, 2005).

Terdapat tiga bentuk natriuretik peptide yang memiliki struktur hampir sama serta efek yang luas terhadap jantung, ginjal dan susunan saraf pusat. *Atrial Natriuretic Peptide* (ANP) dihasilkan di atrium sebagai respon terhadap peregangan menyebabkan natriuresis dan vasodilatasi. Pada manusia *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) juga dihasilkan di jantung, khususnya pada ventrikel, kerjanya mirip dengan ANP. *C-type natriuretic peptide* terbatas pada endotel pembuluh darah dan susunan saraf pusat, efek terhadap natriuresis dan vasodilatasi minimal. Atrial dan brain natriuretik peptide meningkat sebagai respon terhadap ekspansi volume dan kelebihan tekanan dan bekerja antagonis terhadap angiotensin II pada tonus vaskuler, sekresi aldosteron dan reabsorpsi natrium di tubulus renal. Karena peningkatan natriuretik peptide pada gagal jantung, maka banyak penelitian yang menunjukkan perannya sebagai petanda diagnostik dan prognosis, bahkan telah digunakan sebagai terapi pada penderita gagal jantung (Santoso et al., 2007).

Vasopressin merupakan hormon antidiuretik yang meningkat kadarnya pada gagal jantung kronik yang berat. Kadar yang tinggi juga didapatkan pada pemberian diuretik yang akan menyebabkan hiponatremia (Santoso et al., 2007).

Endotelin disekresikan oleh sel endotel pembuluh darah dan merupakan peptide vasokonstriktor yang kuat menyebabkan efek vasokonstriksi pada pembuluh darah ginjal, dan berperan besar terhadap retensi natrium. Konsentrasi endotelin-1 plasma akan semakin meningkat sesuai dengan derajat gagal jantung. Konsentrasi

endotelin-1 juga berhubungan dengan tekanan *pulmonary artery capillary wedge pressure*. Telah dikembangkan endotelin-1 antagonis sebagai obat kardioprotektor yang bekerja menghambat terjadinya *remodelling* vaskular dan miokardial akibat endotelin (Santoso et al., 2007 ; Jackson et al., 2000).

Disfungsi diastolik merupakan akibat gangguan relaksasi miokard, dengan kekakuan dinding ventrikel dan berkurangnya *compliance* ventrikel kiri menyebabkan gangguan pada pengisian ventrikel saat diastolik. Penyebab tersering pada disfungsi diastolik adalah penyakit jantung koroner, hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri dan kardiomiopati hipertrofik (Jackson et al., 2000).

*LV ejection fraction* diketahui tidak mengalami perubahan selama dan setelah membaiknya proses dekompensasi pada gagal jantung. Secara ekokardiografis, pasien edema paru yang datang di unit gawat darurat hampir selalu disertai dengan *LV ejection fraction* dalam rentang nilai normal ( $LVEF = 0,50 \pm 15$ ). Walaupun masih kontroversial, sekitar separuh dari jumlah pasien yang dirawat di rumah sakit karena gagal jantung akut dekompensata memiliki fungsi ventrikel kiri normal (Fonarow et al., 2004).

Vasokonstriksi perifer berperan penting dalam proses dekompensasi baik dengan kejadian disfungsi sistolik ataupun diastolik murni. Peningkatan *SVR* dijumpai bersamaan dengan fungsi sistolik dan diastolik yang terganggu. Pada edema paru akut ditemukan adanya peningkatan *SVR* yang menimbulkan terjadinya redistribusi cairan di paru (Fonarow et al., 2004).

Pada gagal jantung akut dekompensata dan edema paru hampir selalu disertai peningkatan *LV filling pressure* maupun *SVR*, sementara *cardiac index (CI)* dapat menurun, normal atau meningkat. Peningkatan *LV filling pressure* dan *afterload* akibat vasokonstriksi perifer yang tidak sebanding dengan kontraktilitas miokard

disertai dengan timbulnya redistribusi cairan di paru merupakan penyebab terjadinya siklus visiosus dari peristiwa berturut-turut yang meliputi regurgitasi katub atrioventrikular, penurunan *stroke volume* dan peningkatan *LV diastolic pressure*, yang diteruskan ke belakang ke arah vena pulmonalis dan menyebabkan edema paru (Fonarow et al., 2004).

Mekanisme hemodinamik terkini berbeda dengan patogenesis yang telah diketahui, di mana gagal jantung akut dekompensata merupakan akibat dari gangguan kontraktilitas (kegagalan sistolik) dan akumulasi cairan pada paru karena *overload volume* sistemik (Fonarow et al., 2004).

Ditemukan bahwa perubahan *cardiac index* pada pasien gagal jantung akut dekompensata bukan merupakan prediktor independen kejadian mortalitas. Sebaliknya, peningkatan *LV filling pressure* yang persisten berkaitan dengan peningkatan progresifitas, kematian mendadak dan mortalitas pasien-pasien dengan gagal jantung selama dirawat di rumah sakit. Suatu penelitian yang melibatkan 1156 pasien yang dirawat di rumah sakit akibat disfungsi sistolik berat ( $LVEF=0,20\pm 0,07$ ) dengan terapi vasodilator intravena dan diuretik memperoleh hasil bahwa *LV filling pressure* yang mendekati normal ( $PCWP < 16$  mmHg) memiliki *1-year survival* sebesar 82% sedangkan pada *LV filling pressure* yang meningkat persisten ( $PCWP > 18$  mmHg) memiliki *1-year survival* sebesar 62% (Fonarow et al., 2004).

Sebagai respon adanya *pressure overload* dan *volume overload* pada gagal jantung akut, maka *B-type natriuretic peptide (BNP)* yang diproduksi oleh ventrikel kiri kadarnya meningkat dan berkorelasi erat dengan peningkatan *LV filling pressure* (Fonarow et al., 2004).

### 2.1.6 Gambaran Klinis

Pemeriksaan fisik dapat digunakan untuk menentukan profil hemodinamik berdasarkan apakah gejala klinik menunjukkan peningkatan tekanan pengisian (*filling pressure*) atau tidak, serta perfusi yang adekuat atau tidak. Gejala klinik dapat menentukan adanya kongesti ( $PCWP \geq 18$  mmHg) dan hipoperfusi ( $CI \leq 2,2$  l/min/m<sup>2</sup>) (Fonarow et al., 2004).

Petunjuk klinis untuk menentukan kongesti meliputi riwayat *orthopnoe*, distensi vena jugularis, refluks hepatojugular, asites atau edema perifer. *Rales* tidak ditemukan pada lebih dari 80% kasus pasien dengan *filling pressure* yang meningkat secara kronis. Edema perifer bukan merupakan petunjuk yang sensitif untuk peningkatan *filling pressure* dan dapat disebabkan oleh faktor nonkardiak (Fonarow et al., 2004).

Perfusi yang buruk ditandai dengan *pulse pressure* yang sempit ([Tekanan darah sistolik – Tekanan darah diastolik] / Tekanan darah sistolik < 25%), *pulsus alternans*, hipotensi simtomatik, ekstremitas yang dingin dan gangguan status kesadaran. Petunjuk yang paling bernilai untuk perfusi adalah tekanan darah dan *pulse pressure* (Fonarow et al., 2004).

Penilaian klinis secara cepat menggolongkan empat kemungkinan profil hemodinamik berdasarkan adanya kongesti atau tidak ('basah' atau 'kering') serta perfusi yang adekuat atau tidak ('hangat' atau 'dingin'). Pasien yang memerlukan perawatan di rumah sakit biasanya memiliki tanda kongesti ('basah-hangat' atau 'basah-dingin'). Cara penilaian gambaran klinis demikian memiliki nilai prognostik, di mana gambaran profil 'basah-hangat' dan 'basah-dingin' berhubungan dengan

risiko kematian dalam 6 bulan (*six-month mortality*) yang lebih besar. (Fonarow et al., 2004).

### 2.1.7 Diagnosis

Secara klinis pada penderita gagal jantung dapat ditemukan gejala dan tanda seperti sesak nafas saat aktivitas, edema paru, peningkatan JVP, hepatomegali, edema tungkai (Davies et al; 2000). Pemeriksaan penunjang yang dapat dikerjakan untuk mendiagnosis adanya gagal jantung antara lain foto thorax, EKG 12 lead, ekokardiografi, pemeriksaan darah, pemeriksaan radionuklide, angiografi dan tes fungsi paru (Santoso et al., 2007).

Pada pemeriksaan foto dada dapat ditemukan adanya pembesaran siluet jantung (*cardio thoracic ratio* > 50%), gambaran kongesti vena pulmonalis terutama di zona atas pada tahap awal. Dapat pula tampak gambaran efusi pleura bilateral, tetapi bila unilateral, yang lebih banyak terkena adalah bagian kanan (Davies et al., 2000).

Pada elektrokardiografi 12 lead didapatkan gambaran abnormal pada hampir seluruh penderita dengan gagal jantung, meskipun gambaran normal dapat dijumpai pada 10% kasus. Gambaran yang sering didapatkan antara lain gelombang Q, abnormalitas ST – T, hipertrofi ventrikel kiri, *bundle branch block* dan fibrilasi atrium (Davies et al., 2000).

Ekokardiografi merupakan pemeriksaan non-invasif yang sangat berguna pada gagal jantung. Ekokardiografi dapat menunjukkan gambaran obyektif mengenai struktur dan fungsi jantung. Ekokardiografi dapat mengidentifikasi gangguan fungsi

sistolik, fungsi diastolik, mengetahui adanya gangguan katup, serta mengetahui risiko emboli (Davies et al., 2000).

Pemeriksaan darah perlu dilakukan untuk menyingkirkan anemia sebagai penyebab sulit bernafas, dan untuk mengetahui adanya penyakit dasar serta komplikasi. Pemeriksaan serum kreatinin perlu dikerjakan selain untuk mengetahui adanya gangguan ginjal, juga mengetahui adanya stenosis arteri renalis apabila terjadi peningkatan serum kreatinin setelah pemberian angiotensin converting enzyme inhibitor dan diuretik dosis tinggi. Pemeriksaan petanda BNP sebagai petanda biologis gagal jantung dengan kadar BNP plasma 100pg/ml dan plasma NT-proBNP adalah 300 pg/ml (Santoso et al., 2007; Davies et al., 2000).

Pemeriksaan radionuklida atau *multigated ventrikulografi* dapat mengetahui *ejection fraction*, laju pengisian sistolik, laju pengosongan diastolik, dan abnormalitas dari pergerakan dinding. Angiografi dikerjakan pada nyeri dada berulang akibat gagal jantung. Angiografi ventrikel kiri dapat mengetahui gangguan fungsi yang global maupun segmental serta mengetahui tekanan diastolik, sedangkan kateterisasi jantung kanan untuk mengetahui tekanan sebelah kanan (atrium kanan, ventrikel kanan dan arteri pulmonalis) serta *pulmonary artery capillary wedge pressure* (Davies et al., 2000).

### **2.1.8 Penatalaksanaan**

Menurut Mansjoer, prinsip penatalaksanaan *Congestive Heart Failure* adalah (Masdanang, 2008):

- a. Meningkatkan Oksigenasi dengan pemberian Oksigen dan menurunkan konsumsi O<sub>2</sub> melalui istirahat / pembatasan aktivitas.

b. Memperbaiki kontraktilitas otot jantung

1) Mengatasi keadaan reversibel termasuk tirotoksikosis, miksedema dan aritmia.

2) Digitalisasi, digoksin, condilamid.

c. Menurunkan beban jantung

1) Menurunkan beban awal dengan:

a) Diit rendah garam

b) furosemid ditambah kalium

c) Vasodilator: menghambat *Angiotensin-converting enzyme (ACE)*, Isosorbid dinitrat (ISDN), nitrogliserin, nitroprusid

2) Menurunkan beban akhir dengan dilator arteriol. (Masdanang, 2008).

Gagal jantung akut yang berat merupakan kondisi emergensi dimana memerlukan penatalaksanaan yang tepat termasuk mengetahui penyebab, perbaikan hemodinamik, menghilangkan kongesti paru, dan perbaikan oksigenasi jaringan. Menempatkan penderita dengan posisi duduk dengan pemberian oksigen konsentrasi tinggi dengan masker sebagai tindakan pertama yang dapat dilakukan. Obat – obat yang biasa digunakan untuk gagal jantung kronis antara lain: diuretik (loop dan thiazide), *angiotensin converting enzyme inhibitors*,  $\beta$  blocker (carvedilol, isoprolol, metoprolol), digoxin, spironolakton, vasodilator, antikoagulan, antiaritmia, serta obat positif inotropik (Millane et al., 2000).

**Tabel 2.2 Sasaran penyakit pasien gagal jantung akut**

---

**Klinis**

- ↓ Gejala (dyspnea dan atau fatigue)
- ↓ Tanda klinis
- ↓ Berat badan
- ↑ Diuresis
- ↑ oksigenasi

**Laboratorium**

- Normalisasi elektrolit serum
- ↓ BUN dan atau kreatinin
- ↓ bilirubin serum
- ↓ BNP

**Normalisasi gula darah**

**Hemodinamik**

- ↓ *Pulmonary capillary wedge pressure* menjadi < 18 mmHg
- ↑ Curah jantung dan atau volume sekuncup.

**Outcome**

- ↓ Lama rawat di *Intensive Care Unit (ICU)*.
- ↓ Lama rawat
- ↑ Waktu masuk kembali ke rumah sakit
- ↓ Mortalitas

**Tolerabilitas**

*Low rate of withdrawal from therapeutic measures.*

Insiden efek samping rendah.

---

(Sumber : Manurung, 2006).



Penatalaksanaan non farmakologis yang dapat dikerjakan antara lain adalah dengan menjelaskan kepada pasien mengenai penyakitnya, pengobatan serta pertolongan yang dapat dilakukan sendiri. Pada penderita kegemukan dapat dilakukan perubahan gaya hidup seperti pengaturan nutrisi dan penurunan berat badan. Pembatasan asupan garam, konsumsi alkohol, serta pembatasan asupan cairan perlu dianjurkan pada penderita terutama pada kasus gagal jantung kongestif berat. Penderita juga dianjurkan untuk berolahraga karena mempunyai efek positif terhadap otot skeletal, fungsi otonom, endotel serta neurohormonal dan juga terhadap sensitifitas terhadap insulin meskipun efek terhadap kelangsungan hidup belum dapat dibuktikan (Jackson et al., 2000).

### **2.1.9 Prognosis**

Pasien dengan gagal jantung akut memiliki prognosis sangat buruk. Dalam satu uji klinis terandomisasi dengan jumlah sampel yang besar, pasien yang dirawat dengan gagal jantung yang mengalami dekomposisi, mortalitas 60 hari adalah 9,6 % dan apabila dikombinasi dengan mortalitas dan perawatan ulang dalam 60 hari menjadi 35,2%. Angka kematian lebih tinggi lagi pada infark jantung yang disertai gagal jantung berat, dengan mortalitas 30% dalam 12 bulan (Manurung, 2006).

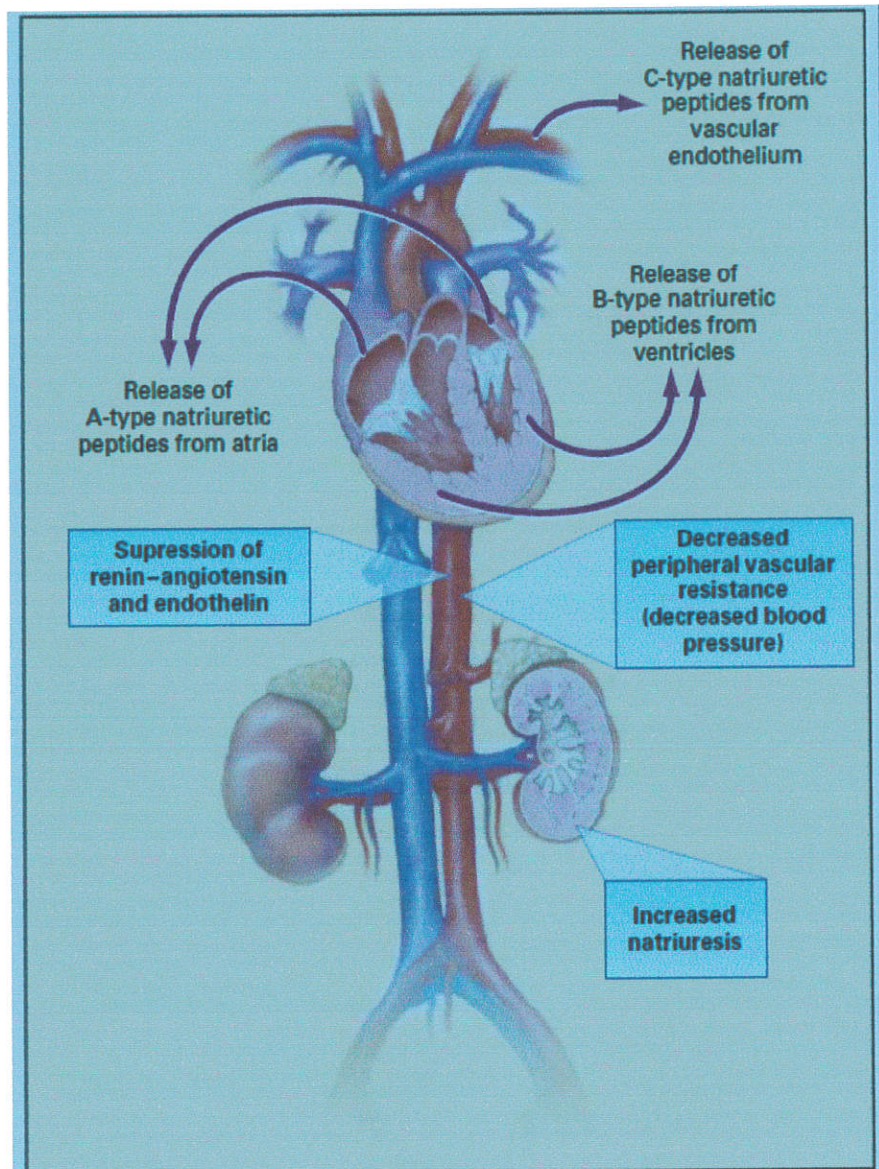
Hal yang sama pada pasien dengan edema paru akut, angka kematian di rumah sakit 12%, dan mortalitas satu tahun 40%. Prediktor mortalitas yang tinggi antara lain tekanan baji kapiler paru (*Pulmonary Capillary Wedge Pressure*) yang tinggi, lebih atau sama dengan 16 mmHg, kadar natrium yang rendah, dimensi ruang ventrikel kiri yang meningkat, dan konsumsi oksigen puncak yang rendah. Sekitar 45% pasien gagal jantung akut akan dirawat ulang paling tidak satu kali, 15 % paling tidak dua kali dalam 12 bulan pertama. Estimasi risiko kematian dan perawatan

ulang antara 60 hari berkisar 30-60%, tergantung dari studi populasi (Manurung, 2006).

## **2.2 Nesiritide Intravena (*Brain Natriuretic Peptida (BNP)*)**

Peptida natriuretik memiliki peran pada aktifitas neurohormonal yang menguntungkan di dalam sistem kardiovaskular. Peptida natriuretik tipe A (*ANP*) disekresi oleh miokard atrium sebagai respon adanya proses dilatasi. Peptida natriuretik tipe B (*BNP*) secara khusus diproduksi dan disekresi oleh miokard ventrikel sebagai respon untuk meningkatkan volume dan tekanan *end diastolic*. Sedangkan peptida natriuretik tipe C (*CNP*) diproduksi dan disekresi oleh sel endotel sebagai respon untuk mengatasi stres (Baughman, 2002; de Denus et al., 2004).

*Brain Natriuretic Plasma (BNP)* adalah suatu *32-aminoacid polipeptide* yang memiliki rantai paling bervariasi diantara spesies polipeptida natriuretik yang lain. *ProBNP* sebagai prekursor *BNP* disimpan pada *granula secretory* di miosit. Setelah disintesis di ventrikel, *BNP* dipecah oleh protease menjadi bentuk aktif berupa *BNP* dan bentuk inaktif berupa *N-Terminal (NT) proBNP*. Waktu paruh (*NT) proBNP* lebih panjang yaitu 60-120 menit dibanding 15-20 menit jika dibandingkan dengan *BNP* (Colucci et al., 2001; de Denus et al., 2004).



Gambar 2.2 Natriuretik Peptide

(Sumber : Baughman, 2002)

Reseptor peptida natriuretik yang telah diidentifikasi meliputi *Natriuretic Peptide Receptor (NPR) –A, NPR-B* dan *NPR-C*, yang masing-masing merupakan anggota dari famili reseptor *guanylcyclase*. *BNP* yang berikatan dengan *NPR-B* pada sel otot polos pembuluh darah dan sel endotel menyebabkan relaksasi otot polos melalui peningkatan konsentrasi *cyclic guanyl 3'5' monophosphate (CGMP)*, yang

bekerja sebagai *messenger* ke-2 dalam proses terjadinya dilatasi arteri dan vena (de Denus et al., 2004).

Peningkatan produksi dan sekresi *BNP* disebabkan oleh karena kerusakan fungsi ventrikel kiri dan peningkatan *wall stress* akibat *volume overload* maupun *pressure over load*. Sejalan dengan memberatnya penyakit secara klinis akibat disfungsi sistolik atau disfungsi diastolik maka kadar *BNP* akan meningkat pula. Saat ini, pemakaian *BNP* sebagai alat bantu diagnostik dan penanda yang bernilai prognostik untuk gagal jantung semakin menjanjikan (Baughman, 2002).

**Tabel 2.3 Nilai Pemeriksaan *BNP* (*Brain Natriuretic Peptide*)**

| B-NP Point of Care testing |  |
|----------------------------|--|
| < 100 pg/dL.....           | Significant left ventricular dysfunction unlikely and usually no congestion or pressure overload |
| > 100 and < 300 pg/dL....  | HF likely; Usually NYHA FC I   |
| ≥ 300 AND < 600 pg/dL...   | Mild-moderate congestive HF; Usually reflects NYHA FC II   |
| ≥ 600 and < 1000 pg/dL...  | Moderate-severe congestive HF; Usually reflects NYHA FC III                                      |
| ≥ 1000 pg/dL.....          | Very severe congestive HF; Usually reflects NHYA FC IV   |

(Sumber : Nieminen et al., 2005).

Peran *BNP* sebagai *counter regulatory* hormon terhadap angiotensin II, norepinefrin dan endothelin I memiliki implikasi terhadap *BNP* dengan peran sebagai vasodilator. *BNP* bekerja secara langsung pada tubulus ginjal sebagai natriuretik dan diuretik. *BNP* memiliki kemampuan menurunkan *LV filling pressure* tanpa meningkatkan denyut jantung atau kebutuhan oksigen miokard. Pemakaian *BNP* eksogen, memiliki keuntungan dan lebih fisiologis dibandingkan terapi standard gagal jantung saat ini (de Denus et al., 2004; Fonarow et al., 2004).

## 2.3 Nesiritide Intravena Pada Gagal Jantung Akut

### 2.3.1 Tujuan Terapi Gagal Jantung Akut

Terapi gagal jantung akut bertujuan untuk memperbaiki keluhan dan stabilisasi kondisi hemodinamik dengan segera. Perbaikan yang cepat akan menghindari atau membatasi luasnya miokard yang rusak sehingga terapi yang diberikan menghasilkan *outcome* jangka panjang yang baik (Nieminen et al., 2005).

Tujuan terapi gagal jantung akut tersebut adalah mengurangi gejala klinis, penurunan berat badan, peningkatan diuresis, memperbaiki saturasi oksigen, fungsi ginjal dan hati, normalisasi serum elektrolit serta menurunkan kadar *BNP* sebagai penanda gangguan hemodinamik di dalam plasma (Nieminen et al., 2005).

*Outcome* keberhasilan terapi meliputi penurunan lama waktu terapi vasoaktif intravena, lama masa rawat inap, angka perawatan kembali (*readmission rate*) yang menurun serta adanya keamanan dan tolerabilitas yang ditandai oleh rendahnya *withdrawl rate* dari pemberian obat tertentu (Nieminen et al., 2005).

### 2.3.2 Farmakodinamika dan Farmakokinetika

Sebagai *BNP* eksogen, nesiritide merupakan suatu *32-aminoacid peptidase* dari *E. Coli* yang dihasilkan melalui proses teknologi *DNA* rekombinan. Nesiritide memiliki cara kerja yang identik dengan *BNP* endogen (de Denus et al., 2004).

Nesiritide intravena dapat mengurangi beban awal (*preload*) dan beban akhir (*afterload*) akibat terjadinya vasodilatasi vena, arteri dan koroner, serta meningkatkan curah jantung (*cardiac output*) dan tidak berpengaruh secara langsung terhadap inotropik. Preparat ini memiliki efek hemodinamik yang menguntungkan dan berperan pula pada peningkatan ekskresi sodium dan menekan sistem renin-

angiotensin-aldosteron dan sistem saraf simpatis (de Denus et al., 2004; Fonarow et al., 2004).

Nesiritide memiliki rerata waktu paruh eliminasi sekitar 18 menit. Pada pasien gagal jantung kongestif rerata fase eliminasi awal sekitar 2 menit, rerata volume distribusi adalah sekitar 0,073 L/kg, rerata kadar *steady state* (kadar mantap) sekitar 0,19 L/kg, rerata *clearance* sekitar 9,2 mL/kg. *Three hours effect* dari nesiritide terhadap *pulmonary cappillary wedge pressure* mencapai masing-masing paling sedikit 60% dalam 15 menit dan mencapai 95% dalam 1 jam setelah pemberian (de Denus et al., 2004).

Eliminasi *hBNP* terjadi melalui tiga mekanisme yaitu 1) Terbentuknya ikatan dengan *cell surface clearance receptor* dilanjutkan dengan proses *cellular internalization* dan *lysosomal proteolysis*, 2) Pemecahan secara proteolisis oleh endopeptidase dipermukaan lumen vaskular, ginjal dan paru, dan 3) *Clearance* oleh ginjal (de Denus et al., 2002).

Tahun 2001 penggunaan nesiritide intravena disetujui *Food and Drugs Administration* (FDA). Dosis nesiritide yang direkomendasikan oleh FDA untuk vasodilator pada pasien gagal jantung akut dekomensata yaitu 2 µg/KgBB secara bolus diikuti pemberian perinfus 0,01 µg/KgBB/menit. Infus dapat dititrasi/ditingkatkan 0,005 µg/KgBB/menit dan tidak boleh melebihi dari setiap 3 jam sampai kecepatan infus maksimum 0,03 µg/KgBB/menit (Starr dan Nappi, 2009).

### 2.3.3 Penelitian klinik

Beberapa penelitian klinik telah dilakukan untuk mengetahui dan mengevaluasi pengaruh terapeutik dari pemberian nesiritide intravena pada pasien gagal jantung kongestif akut. Rekomendasi pemakaiannya terutama berdasarkan pada penelitian klinik tersebut.

#### a. Pengaruh Klinis dan Hemodinamik

Suatu uji klinik telah dilakukan untuk mengetahui perubahan hemodinamik dan status klinis akibat penggunaan nesiritide intravena yang melibatkan 432 pasien rawat inap dengan gagal jantung kongestif dekompensata pada 66 pusat penelitian di Amerika Serikat. Pada penelitian efikasi (*efficacy trial*), secara random dan *double blind* pasien ditempatkan pada 3 grup dengan rasio 1:1:1, yang terdiri dari a) grup pasien dengan terapi plasebo, b) grup pasien dengan terapi nesiritide bolus intravena 0,3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dilanjutkan perinfus 0,015  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$  dan c) grup pasien dengan terapi nesiritide bolus intravena 0,6  $\mu\text{g}/\text{kgBB}$  dilanjutkan perinfus 0,030  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$ . Titik akhir (*endpoint*) primer pada *efficacy trial* adalah perubahan *pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)* setelah 6 jam terapi. Penggunaan infus nesiritide 0,015  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$  dan 0,030  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$  menurunkan *PCWP* masing-masing 6,0 mmHg dan 9,6 mmHg, sedangkan dengan plasebo meningkatkan *PCWP* sebesar 2,0 mmHg. Efek penurunan *PCWP* oleh nesiritide ini berkaitan dengan penurunan resistensi vascular sistemik (SVR). *Endpoint* sekunder pada *efficacy trial* adalah penilaian status klinis global, keluhan klinis dan penilaian hemodinamik lainnya. Status klinis global mengalami perbaikan yang bermakna dibanding *baseline*, terjadi secara berturut-turut pada 60% dan 67% pasien dari grup dengan infus nesiritide 0,015  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$  dan 0,030  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$ , sedangkan 15% pasien dari

grup dengan plasebo ( $P < 0,001$ ). Keluhan sesak berkurang terjadi secara berturut-turut pada 57% dan 53% pasien dari grup dengan infus nesiritide 0,015  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$  dan 0,030  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$ ; sedangkan 15% pasien dari grup dengan plasebo ( $P < 0,001$ ). Rasa lelah berkurang terjadi secara berturut-turut pada 32% dan 38% pasien dari grup dengan infus nesiritide 0,015  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$  dan 0,030  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$ ; sedangkan 5% pasien dari grup dengan plasebo ( $P < 0,001$ ). Pada penelitian pembandingan (*comparative trial*) yang dilakukan secara acak pasien ditempatkan pada 3 grup dengan rasio 1:1:1, yang terdiri dari a) grup pasien dengan terapi vasodilator intravena yaitu dobutamin, milrinone, nitrogliserin atau nitropruside, b) grup pasien dengan terapi nesiritide bolus intravena 0,3  $\mu\text{g}/\text{kgBB}$  dilanjutkan infus 0,015  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$  dan c) grup pasien dengan terapi nesiritide pasien ditempatkan pada 3 grup dengan bolus intravena 0,6  $\mu\text{g}/\text{kgBB}$  dilanjutkan infus 0,030  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$ . *Endpoint comparative trial* adalah status klinis global dan keluhan klinis. Setelah 6 jam, 24 jam dan akhir terapi (7 hari) ternyata status klinis global, keluhan sesak dan rasa lelah menjadi lebih baik dan tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna diantara ketiga grup tersebut (Colluci et al., 2000).

*The Vasodilatation in Management of Acute Congestif Heart Failure (VMAC) trial* bertujuan membandingkan efikasi penggunaan nesiritide intravena, nitrogliserin intravena dan plasebo. Studi prospektif, multisenter dan terandomisasi ini melibatkan 489 pasien rawat inap dengan gagal jantung kongestif yang disertai sesak saat istirahat (*NYHA Class IV*). penelitian ini menggunakan terapi *standard* (dobutamine, dopamine dan diuretik intravena) ditambah dengan nesiritide intravena ( $n=204$ ) atau nitrogliserin intravena ( $n=143$ ) atau plasebo ( $n=142$ ), dimana masing-masing grup diikuti selama 3 jam,



sedangkan pada grup yang menggunakan nesiritide intravena (n=278) dan nitroglycerin intravena (n=216) dilanjutkan sampai 24 jam. *Endpoint* primer penelitian ini adalah perubahan nilai absolut *pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)* dan keluhan sesak setelah 3 jam terapi, dibandingkan dengan nilai *baseline*. Rerata penurunan *PCWP* setelah 3 jam terapi adalah -5,8 (6,5) mmHg pada grup terapi nesiritide (*vs* plasebo,  $P < 0,001$  ; *vs* nitroglycerin,  $P=0,03$ ); pada grup terapi dengan nitroglycerin sebesar -3,8 (5,3) mmHg (*vs* plasebo,  $P=0,09$ ) dan sebesar -2 (4,2) mmHg untuk plasebo. Pada grup dengan nesiritide, keluhan sesak membaik secara bermakna dibandingkan dengan grup plasebo ( $P=0,03$ ). Akan tetapi, tidak ada perbedaan yang bermakna tentang keluhan sesak dan status klinis global antara grup terapi nesiritide dibandingkan grup terapi nitroglycerin. *Endpoint* skunder trial ini adalah perbandingan efek hemodinamik dan status klinis antara grup terapi nesiritide dengan nitroglycerin setelah 24 jam terapi. Penurunan *PCWP* lebih besar terjadi pada grup dengan nesiritide (-8,2 mmHg) dibandingkan pada grup nitroglycerin (-6,3 mmHg). Tidak ada perbedaan yang bermakna mengenai keluhan sesak maupun perbaikan status klinis global pada kedua grup tersebut (Young et al., 2002).

#### **b. Keamanan dan Tolerabilitas**

*The PROACTION (The Prospective Randomized Outcomes study of Acutely decompensated Congestive failure Treated Initially as Outpatients with Nesiritide)* bertujuan mengevaluasi keamanan penggunaan nesiritide pada gagal jantung dekompensata di unit gawat darurat. Sebanyak 237 pasien yang memenuhi syarat diacak dan diberi terapi standard dan masing-masing ditambah nesiritide intravena atau plasebo minimal selama 12 jam. Dosis nesiritide yang diberikan yaitu 2 µg/KgBB secara bolus dan kemudian dilanjutkan dengan

pemberian perinfus 0,01  $\mu\text{g}/\text{KgBB}/\text{min}$  secara konstan. Dibanding dengan plasebo, nesiritide menurunkan *baseline* tekanan darah sistolik (TDS) yang lebih tinggi (TDS >140 mmHg) ; nesiritide vs plasebo -28,7 mmHg vs -8,4 mmHg [ $P<0,001$ ]; TDS 101-140 mmHg ; nesiritide vs plasebo, -12,3, mmHg vs -5 mmHg [ $P<0,017$ ]; tanpa berpengaruh negatif pada pasien-pasien dengan *baseline* TDS yang lebih rendah (TDS <101 mmHg) ; nesiritide vs plasebo, -1,2 mmHg vs +16,7 mmHg [ $P<0,03$ ]. Kedua grup terapi mempunyai angka kejadian hipotensi simtomatik dan asimtomatik yang sama. Data ini menunjukkan bahwa pemberian nesiritide secara dini pada unit gawat darurat merupakan terapi pasien dengan gagal jantung yang aman dan efektif (Peacock et al., 2005).

*The PRECEDENT study* adalah penelitian secara random dan multisenter yang membandingkan keamanan dan efektifitas klinis penggunaan nesiritide dengan dobutamin pada pasien gagal jantung yang dirawat di rumah sakit. Populasi penelitian terdiri dari 255 pasien yang secara random diberi 1 dari 2 dosis nesiritide intravena (0,015 atau 0,03  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$ ); atau dobutamin ( $\geq 5$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$ ). *Endpoint* primer penelitian ini adalah perubahan dari *baseline* dalam hal : 1) rata-rata denyut jantung, 2) rata-rata denyut premature ventrikel (*premature ventricular beats (PVBs)*), 3) rata-rata *repetitive beat* per jam . Dobutamin meningkatkan secara bermakna rata-rata dari : 1) jumlah kejadian takikardi ventrikel (*ventricular tachycardia events*) per 24 jam sebesar  $48\pm 205$  [ $P=0,001$ ], 2) *repetitive ventricular beats* per jam sebesar  $15\pm 53$  [ $P=0,001$ ], 3) *premature ventricular beats* per jam sebesar  $69\pm 214$  [ $P=0,006$ ] dan 4) Denyut jantung sebesar  $5,1 \pm 7,7$  per menit [ $P<0,001$ ]. Pada grup terapi nesiritide, *endpoint* ini secara bermakna menurun atau tidak berubah. Disimpulkan penggunaan nesiritide lebih aman karena bersifat netral atau dapat mengurangi

*ventricular ectopy*, dibanding dobutamin yang mempunyai efek kronotropik dan bersifat proaritmia (Buerger et al., 2002).

### c. **Outcome Terapi**

Suatu uji klinis yang melibatkan 305 pasien dari 46 tempat penelitian di Amerika Serikat dilakukan untuk menentukan apakah nesiritide mempengaruhi biaya perawatan karena perubahan lamanya tinggal di rumah sakit (*hospital length of stay (LOS)*), perawatan kembali (*readmission*) dan kematian singkat (*short term mortality*). Secara acak 102 pasien diberi terapi standar, 58 (57%) pasien diantaranya menerima dobutamin sebagai pilihan utama terapi standard. Seratus tiga pasien menerima nesiritide 0,015 µg/kgBB/menit dan 100 pasien menerima nesiritide 0,030 µg/kgBB/menit. Kemudian dilakukan perbandingan antara *short-term outcome* pada grup pasien yang diberi nesiritide dengan subgrup pasien yang diberi dobutamin. Bila dibanding dobutamin, pemberian nesiritide dengan kedua macam dosis tersebut di atas, ternyata memiliki durasi pemakaian lebih pendek ( $P = 0,001$ ). Durasi pemakaian semua terapi vasoaktif intravena dalam trial ini juga lebih pendek pada pasien yang diberi nesiritide ( $P \leq 0,012$ ) dibanding pada pasien yang menerima dobutamin. Meskipun tidak didapatkan perbedaan *length of stay*, tetapi diperoleh kecenderungan penurunan *readmission* pada kedua grup nesiritide (berturut-turut 8% dan 11% dibanding 20 % pada grup dobutamin). Disimpulkan pemberian nesiritide pada terapi gagal jantung kongestif dekompenasata dapat menekan biaya perawatan yang lebih rendah (Silver et al., 2002).

penelitian ini juga memperoleh hasil bahwa pemberian nesiritide memiliki angka mortalitas 6 bulan lebih rendah bila dibandingkan dengan terapi dobutamin (Silver et al., 2002).

### 2.3.4 Efek Samping

Pada pasien yang mendapat infus nesiritide dosis rendah, 2-10% mengalami takikardi ventrikel yang tidak berkelanjutan (*non-sustained ventricular tachycardia*), sedangkan 1-2 % pasien dialami dengan infus nesiritide dosis lebih tinggi (Colluci et al., 2000).

Efek samping tersering pemberian nesiritide yang dijumpai pada beberapa penelitian klinik adalah *dose related hypotension*. Pada pasien-pasien yang menerima infus nesiritide 0,015  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$ , 2-11% mengalami hipotensi simtomatik dan 7-12% mengalami hipotensi asimtomatik. Sedangkan yang menerima infus nesiritide 0,030  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$ , 9-17% mengalami hipotensi simtomatik dan 2-24% mengalami hipotensi asimtomatik. Hipotensi akan membaik segera bila infus nesiritide dihentikan dan diperlukan waktu rerata 2,2 jam untuk kembali ke normal. Efek samping lain yang dilaporkan dari beberapa uji klinis meliputi sakit kepala, kram tungkai bawah, *insomnia*, *dizziness*, dan mual (Colluci et al., 2000).

Lima penelitian acak di beberapa pusat penelitian yang melibatkan sampel 1288 pasien, dimana sebanyak 1269 pasien menjalani penilaian efek penggunaan nesiritide terhadap fungsi ginjal dibandingkan dengan kelompok kontrol. Perburukan fungsi ginjal didefinisikan sebagai peningkatan kreatinin serum  $> 0,5 \text{ mg}/\text{dl}$ . Penggunaan dosis nesiritide yang disetujui FDA ( $\leq 0,03 \mu\text{g}/\text{KgBB}/\text{menit}$ ) pada pasien dengan gagal jantung akut dekompensata meningkatkan resiko penurunan/perburukan fungsi ginjal secara signifikan jika dibandingkan dengan terapi kontrol non-inotropik (22% vs 15%;  $p = 0,003$ ) dan terapi kontrol baik inotropik maupun non-inotropik ( $p = 0,001$ ). Walaupun dengan pemakaian nesiritide dosis rendah ( $\leq 0,015 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{menit}$ ; 23% vs 15%;  $p = 0,012$ ) dan juga pada

penggunaan dosis nesiritide yang ditingkatkan ( $\leq 0,06 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{menit}$ ; 22% vs 15%;  $p = 0,002$ ). Dibandingkan dengan terapi kontrol, baik berbasis non-inotropik dan inotropik, pemberian nesiritide dengan dosis yang disetujui FDA, dosis rendah, atau pada setiap dosis meningkatkan resiko penurunan atau perburukan fungsi ginjal (Sackner et al., 2005<sup>a</sup>). Sebagaimana pada tabel dibawah ini:

**Tabel 2.4 Efek Nesiritide Terhadap Peningkatan Perburukan Fungsi Ginjal pada Pasien Gagal Jantung Akut Dekompensata.**

|  | Events, n/N (%)   |                | RR <sub>MH</sub> | p     |
|--|-------------------|----------------|------------------|-------|
|  | <i>Nesiritide</i> | <i>Control</i> |                  |       |
|  |                   |                | (95% CI)         |       |
| Nesiritide $\leq 0.03$ vs non-inotropik                      | 134/610 (22)      | 60/389 (15)    | 1.52             | 0.003 |
| Nesiritide $\leq 0.03$ vs terapi kontrol termasuk inotropik  | 163/772 (21)      | 69/472 (15)    | 1.54             | 0.001 |
| Nesiritide $\leq 0.015$ vs non-inotropik                     | 100/442 (23)      | 60/389 (15)    | 1.46             | 0.012 |
| Nesiritide $\leq 0.015$ vs terapi kontrol termasuk inotropik | 99/464 (21)       | 69/472 (15)    | 1.47             | 0.006 |
| Nesiritide $\leq 0.06$ vs non-inotropik                      | 140/635 (22)      | 60/389 (15)    | 1.53             | 0.002 |
| Nesiritide $\leq 0.06$ vs terapi kontrol Termasuk inotropik  | 169/797 (21)      | 69/472 (15)    | 1.54             | 0.001 |

Dosis nesiritide mengacu pada pemberian infus ( $\mu\text{g. KgBB}^{-1}. \text{min}^{-1}$ ) yang diikuti dengan pemberian bolus (Sumber : Sackner et al., 2005<sup>a</sup>).

Pada penelitian retrospektif yang bertujuan menilai efek dosis dan lamanya penggunaan nesiritide terhadap perburukan fungsi ginjal dan peningkatan kematian di rumah sakit. Sebanyak 75 pasien dengan gagal jantung akut mendapat terapi

nesiritide paling sedikit selama 12 jam dimasukkan dalam penelitian ini. Rata-rata peningkatan kreatinin serumnya yaitu 0,5 mg/dl. 36% (27/75) didapatkan titik akhir primer peningkatan kreatinin serum > 0,5 mg/dl. Pemberian dosis dan lamanya pemberian nesiritide yang mengalami peningkatan dalam SCR > 0,5 mg / dL dan mereka yang tidak ( $p = 0,44$  dan  $0,61$ ). Secara bersamaan penggunaan diuretik intravena pada 85% pasien dengan peningkatan kreatinin serum > 0,5 mg/dl dibandingkan pasien tanpa peningkatan kreatinin serum > 0,5 mg/dl (95%). Angka kematian di rumah sakit juga lebih tinggi pada pasien dengan kreatinin serum > 0,5 mg/dl dibandingkan dengan yang tidak (35% vs 11% ;  $p = 0,01$ ). Nesiritide dihubungkan dengan peningkatan kreatinin serum > 0,5 mg/dl kira-kira satu dari tiga pasien. Peningkatan kreatinin serum ini terlepas dari dosis, durasi pemakaian nesiritide, perubahan tekanan darah, penggunaan diuretik intravena secara bersamaan. Namun peningkatan kreatinin serum dihubungkan dengan lamanya tinggal di rumah sakit (Starr et al., 2009).

Akan tetapi penelitian ini memiliki keterbatasan dalam jumlah sampel yang kecil dan desain penelitian retrospektif, karena ada banyak variabel yang dapat mempengaruhi fungsi ginjal pada pasien dengan gagal jantung akut. Oleh karena itu hal ini membutuhkan investigasi lebih lanjut, karena pemakaian *calcium channel blockers* dan AINS juga dapat memperburuk fungsi ginjal pada pasien gagal jantung akut. Tidak adanya kelompok pembanding untuk meninjau kejadian memburuknya fungsi ginjal pada pasien yang tidak menerima nesiritide membuatnya sulit untuk menggambarkan hubungan yang sebenarnya (Sackner et al., 2005<sup>b</sup> ; Starr et al., 2009).

## 2.4 Pandangan Kedokteran Terhadap Penggunaan Nesiritide Intravena pada Terapi Gagal Jantung Akut.

Terapi gagal jantung akut bertujuan untuk memperbaiki keluhan dan stabilisasi kondisi hemodinamik dengan segera. Perbaikan segera ini akan menghindari atau membatasi luasnya miokard yang rusak sehingga terapi yang diberikan menghasilkan *outcome* jangka panjang yang baik. Hasil akhir keberhasilan terapi meliputi penurunan durasi terapi vasoaktif intravena, lamanya masa rawat inap, *readmission rate* yang menurun serta adanya keamanan dan tolerabilitas yang ditandai oleh rendahnya *withdrawl rate* dari pemberian obat tertentu (Nieminen et al., 2005).

Nesiritide memiliki beberapa ciri sebagai obat yang ideal untuk terapi gagal jantung akut dekompensata. Sebagai *human Brain Natriuretic Peptide (hBNP)* eksogen, nesiritide merupakan suatu *32-amino acid peptidase* yang dihasilkan melalui proses teknologi *DNA* rekombinan dan memiliki cara kerja yang sama dengan *BNP* endogen. Sediaan obat ini memiliki efek hemodinamik dengan menurunkan *LV filling pressure* tanpa meningkatkan denyut jantung atau kebutuhan oksigen miokard, juga berperan sebagai vasodilator dengan cara kerja sebagai *counter regulatory hormon* angiotensin II, norepinefrin dan endothelin I, dan pada tubulus ginjal sebagai natriuretik dan diuretik (de Denus et al., 2004).

Pemberian nesiritide intravena pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan gagal jantung kongestif akut memperbaiki fungsi hemodinamik berupa penurunan *PCWP* dan keluhan klinis meliputi sesak dan rasa lelah. Penelitian yang membandingkan efikasi penggunaan nesiritide intravena, nitroglicerine intravena dan placebo, pemberian nesiritide intravena bolus 0,3 µg/kg dilanjutkan dengan infus

0,015  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$  atau intravena bolus 0,6  $\mu\text{g}/\text{kg}$  dilanjutkan dengan infus 0,030  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$  ketika ditambahkan pada terapi standard akan memperbaiki fungsi hemodinamik berupa penurunan *PCWP* secara lebih efektif dibandingkan pemberian nitrogliserin. Tetapi, tidak ada perbedaan yang bermakna mengenai keluhan sesak dan status klinis global antara grup terapi nesiritide dibandingkan grup terapi nitrogliserin (Colucci et al., 2000 ; Young et al., 2002).

Penelitian untuk menentukan *outcome* terapi dan pengaruh terhadap biaya perawatan, dibandingkan dobutamin pemakaian nesiritide intravena memiliki durasi pemakaian lebih pendek dan menurunkan angka rehospitalisasi sehingga dapat menekan biaya perawatan. Angka mortalitas dalam 6 bulan didapati lebih rendah. Oleh karena itu pemakaian nesiritide intravena dapat memperbaiki *outcome* terapi dengan menggunakan sumber daya kesehatan secara lebih efisien (Silver et al., 2002).

Dari data penelitian di atas nesiritide adalah vasodilator kuat yang dengan cepat dan konsisten menurunkan tekanan pengisian jantung, ditandai dengan penurunan tekanan baji kapiler paru (*PCWP*), nesiritide juga mengurangi sesak dengan nyata. Berbeda dengan inotropik positif, nesiritide tidak menimbulkan resiko aritmia. Efek ini membuat pengobatan dengan nesiritide menjadi lebih menarik pada pasien gagal jantung akut dekomensata. Akan tetapi data dari uji terkontrol acak tersamar ganda, nesiritide pada pengobatan gagal jantung akut dekomensata menunjukkan resiko perburukan fungsi ginjal secara signifikan jika dibandingkan dengan terapi kontrol (perburukan didefinisikan sebagai peningkatan kreatinin serum  $\geq 0,5$  mg/dl), selain efek samping lainnya seperti hipotensi, *insomnia*, kram tungkai, *dizzines* dan mual. Sehingga pemakaian nesiritide harus bijaksana dan diperhatikan kadar kreatinin serum terutama pasien dengan gagal ginjal.



## BAB III

### PENGGUNAAN NESIRITIDE INTRAVENA, SUATU PEPTIDA NATRIURETIK PADA TERAPI GAGAL JANTUNG AKUT

#### DITINJAU DARI ISLAM

##### 3.1 Pandangan Islam Tentang Gagal jantung Akut

Gagal jantung merupakan tahap akhir dari seluruh penyakit jantung dan penyakit jantung merupakan penyakit yang mematikan. Di seluruh dunia, jumlah penderita penyakit ini terus bertambah. Penyakit ini tidak lepas dari gaya hidup yang kurang sehat yang banyak dilakukan seiring dengan berubahnya pola hidup. Di Indonesia penyakit kardiovaskuler menduduki urutan pertama yang menyebabkan kematian pada usia di atas 45 tahun (Fatma, 2001).

Ajaran Islam yang terdapat di dalam kitab suci Al-Quran mengandung banyak disiplin ilmu keislaman, diantaranya tentang keagamaan, seni, ekonomi, politik, teknologi dan kedokteran. Al-Quran adalah petunjuk-Nya yang bila dipelajari akan membantu manusia menemukan nilai-nilai yang dapat dijadikan pedoman bagi penyelesaian berbagai problem hidup (Fatma, 2001). Apabila dihayati dan diamalkan akan mengarahkan manusia kepada realitas keimanan yang dibutuhkan bagi stabilitas dan ketentraman hidup pribadi dan masyarakat, seperti dalam firman Allah SWT:

اللَّهُ الَّذِي أَنْزَلَ الْكِتَابَ بِالْحَقِّ وَالْمِيزَانَ ...

Artinya:

“ Allah menurunkan kitab Al-Quran dengan penuh kebenaran dan keseimbangan... ”.

(Qs. Asy-Syuura(42): 17).

Pada abad modernisasi seperti saat ini, banyak manusia yang mengabaikan ajaran-ajaran agama dan kurang mendekati diri kepada Allah SWT, dan akibatnya akan menimbulkan penyakit, diantaranya penyakit kardiovaskuler.

Dalam Islam, jantung berarti al-Qalbu. Al-Qalbu itu sendiri mengandung pengertian jantung dan jiwa, seperti yang terdapat di dalam kitab Imam Al-Ghazali, ia mengatakan bahwa al-Qalbu itu mempunyai dua pengertian, yaitu:

- a. Segumpal daging berbentuk genggam tangan manusia yang diletakkan di dalam tubuh manusia dalam rongga dada sebelah kiri serta merupakan sesuatu hal yang nyata (dapat dilihat). Hal seperti itu dapat diketahui atau diyakini setelah diadakan pembedahan (operasi). Dari hal ini dapat diketahui bahwa al-Qalbu yang dimaksud adalah sumber darah hitam, sumber oksigen, dan merupakan sumber kehidupan manusia dan juga binatang. Dalam hal ini, seluruh panca indra manusia maupun binatang tidak akan berfungsi lagi akibat kerusakan al-Qalbu itu. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa al-Qalbu adalah hal yang nyata, berwujud suatu benda (yaitu berupa segumpal daging sebesar kepalan tangan manusia) dan lazim diartikan “Jantung” (Aydid, 1999). Dalam hal ini, al-Qalbu dikaitkan dengan ilmu anatomi tubuh manusia, terutama dengan jantung manusia.

Rasulullah SAW bersabda:

الآن في الجسد مضغة إذا صلحت صلح سائر الجسد كله وإذا فسدت  
فسد سائر الجسد كله إلا وهي القلب . رواه البخاري ومسلم .

Artinya:

*“Ketahuilah sesungguhnya didalam tubuh manusia itu ada segumpal daging, bila ia baik maka sehatlah seluruh tubuh itu, dan jika rusak maka sakitlah seluruh tubuh itu. Sesungguhnya itu itu adalah jantung” (HR. Bukhari dan Muslim).*

- b. Al-Qalbu berarti ruh (jiwa manusia) atau sesuatu yang abstrak dan tidak dapat dilihat, maupun diraba serta dibebani tugas memikul amanat Allah SWT. Hakikat ruh atau jiwa manusia berada di dalam ilmu Allah semata-mata, sebagaimana ditegaskan di dalam firman-Nya:

وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ قُلِ الرُّوحُ مِنْ أَمْرِ رَبِّي وَمَا أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلًا

Artinya:

*“Dan mereka bertanya kepadamu tentang roh. Katakanlah: "Roh itu termasuk urusan Tuhan-ku, dan tidaklah kamu diberi pengetahuan melainkan sedikit". (Qs. Al-Isra (17) : 85)*

Penafsiran al-Qalbu yang bermakna ruh atau jiwa tersebut akan berkaitan pula dengan ilmu kedokteran yang lazim disebut psikosomatik (Aydid, 1999). Seperti yang telah dijelaskan di atas bahwa penyakit kardiovaskuler merupakan penyakit yang dicetuskan oleh beberapa faktor resiko, yaitu pola hidup yang salah oleh masyarakat yang terkena modernisasi, merokok, hipertensi, penyakit pembuluh darah, kelebihan lemak, DM, dan lain-lain. Semua faktor-faktor tersebut sebenarnya dapat

dihindari dengan selalu percaya dan taqwa serta menjalankan segala perintah-Nya dan menjauhi larangan-Nya seperti dalam firman Allah:

...إِنَّ أَكْرَمَكُمْ عِنْدَ اللَّهِ أَتَقَىٰكُمْ إِنَّ اللَّهَ عَلِيمٌ خَبِيرٌ ﴿١٣﴾

Artinya:

*“Sesungguhnya orang yang paling mulia diantara kamu disisi Allah ialah orang yang paling taqwa diantara kamu. Sesungguhnya Allah Maha mengetahui lagi Maha Mengenal. (Qs. Al-Hujuraat (49): 13)*

### 3.2 Anjuran Berobat dalam Islam

Islam menganjurkan umat-Nya untuk selalu menjaga kesehatan diri baik jasmani maupun rohani. Kesehatan tersebut dapat tercapai bila melaksanakan berbagai ajaran agama Islam dalam hal kesehatan baik usaha pencegahan maupun pengobatan. Tetapi apabila sudah terkena suatu penyakit maka Islam menganjurkan untuk berobat. Sikap enggan berobat dan hanya berserah kepada nasib dan takdir Allah SWT dilarang oleh nabi Muhammad SAW sebagaimana dalam salah satu sabdanya yaitu:

قَالُوا يَا رَسُولَ اللَّهِ افْتَدَوِي؟ قَالَ نَعَمْ يَا عِبَادَ اللَّهِ تَدَاوَوِي فَإِنَّ اللَّهَ لَرِيضِعُ

دَاهٍ إِلَّا وَضَعَ لَهُ شِفَاءً غَيْرَ دَاوٍ وَاجِدْهُ هُوَ الْهَرَمُ

Artinya:

*“Apakah kami harus berobat?” Rasulullah bersabda: “Ya, berobatlah wahai hamba Allah! Allah sesungguhnya tidak menciptakan penyakit melainkan Ia menciptakan pula obatnya, kecuali satu penyakit”. Mereka bertanya: “Apakah itu?” Rasulullah berkata: “Tua” (HR. Ahmad).*

Didalam agama Islam seseorang yang menderita sakit wajib berobat kepada ahlinya yang dalam hal ini merupakan tenaga kesehatan, kesadaran ini tidak saja menguntungkan bagi penderita, tetapi juga bagi keluarganya dan masyarakat. Allah SWT berfirman dalam Al-Qur'an yaitu:

.... فَسْأَلُوا أَهْلَ الذِّكْرِ إِنْ كُنْتُمْ لَا تَعْلَمُونَ ﴿١٦﴾

Artinya:

“...Maka bertanyalah kepada orang yang mempunyai pengetahuan jika kamu tidak mengetahui”(QS. An-Nahl(16): 43).

Patuh kepada dokter/juru rawat sangatlah mendukung dalam proses pengobatan gagal jantung tersebut, karena bila tidak patuh akan mempersulit penyembuhan itu sendiri. Namun juga harus diyakini bahwa yang menyembuhkan itu adalah Allah SWT. Nabi Muhammad SAW bersabda:

الْحَزْمُ أَنْ تُشَاوَرَ ذَرَأِي ثُمَّ تُطِيعَهُ . رواه ابو داود .

Artinya:

“Perbuatan yang baik adalah bertanya kepada ahli sesudah itu mengerjakan nasehatnya”(HR. Abu Daud).

Bagi orang muslim memelihara kesehatan, mencegah dan mengobati penyakit adalah bagian dari tuntunan Islam sendiri sebagaimana yang diriwayatkan oleh Amar bin Dinar, dari Hilal bin Yasaf bahwa “ Rasulullah pernah mengunjungi orang sakit, lalu bersabda, “bawalah ke dokter” maka berkatalah seorang dari yang hadir Apakah kami harus berobat wahai Rasulullah, *Ya!*, karena ALLAH aza Wajalla tidak menurunkan sesuatu penyakit melainkan juga menurunkan obatnya” (H.R Bukhori dan Muslim, dari Hadits Abu Hurairah).

Sakit adalah cobaan yang diberikan Allah SWT sebagai pengampunan dosa didunia, atau Allah SWT hendak memberikan suatu kehormatan yang tidak mungkin dicapai melainkan dengan cobaan itu, jadi berbaik sangkalah kepada Allah SWT dengan senantiasa bersyukur dan berusaha (Indrianto, 2003).

Firman Allah SWT dalam Al-Qur'an:

الْقُلُوبُ تَطْمَئِنُّ لِلَّهِ بِذِكْرِ آلَاءِ اللَّهِ إِذْ يَذَكِّرُ قُلُوبَهُمْ وَتَطْمَئِنُّ ءَامِنُوا الَّذِينَ

Artinya:

“(yaitu) orang-orang yang beriman dan hati mereka manjadi tenteram dengan mengingat Allah. Ingatlah, hanya dengan mengingati Allah-lah hati menjadi tenteram”(QS. Ar-Ra'ad (13): 28).

Firman Allah SWT dalam Al-Qur'an:

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِي

Artinya:

“Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan Aku”(QS. Asy-Syuara (26): 80).

Sakit adalah salah satu cobaan yang diberikan Allah SWT kepada makhluk-Nya agar selalu ingat dan bertakwa kepada-Nya dan Allah SWT tidak pernah memberikan kesulitan (cobaan) di luar batas kemampuan Umat-Nya. Berobat adalah anjuran bagi orang muslim untuk tidak putus asa dari rahmat-Nya karena hanya dengan mengingat Allah SWT hati akan tentram (Indrianto, 2003).

Firman Allah SWT dalam Al-Qur'an:

يَبْنَئِ أَذْهَبُوا فَتَحَسَّسُوا مِنْ يُوسُفَ وَأَخِيهِ وَلَا تَأْيَسُوا مِنْ رَوْحِ اللَّهِ إِنَّهُ لَا يَأْيَسُ  
مِنْ رَوْحِ اللَّهِ إِلَّا الْقَوْمُ الْكَافِرُونَ ﴿٨٧﴾

Artinya:

“Hai anak-anakku, Pergilah kamu, Maka carilah berita tentang Yusuf dan saudaranya dan jangan kamu berputus asa dari rahmat Allah. Sesungguhnya tiada berputus asa dari rahmat Allah, melainkan kaum yang kafir” (QS. Yusuf (12): 87).

### 3.3 Ketentuan Obat dalam Islam

Walaupun Islam mengajarkan untuk berobat dengan bertanya kepada ahlinya tetapi Islam mempunyai batasan dalam berobat dimana obat yang digunakan dilarang berasal dari bahan yang diharamkan seperti alkohol, daging babi dan binatang lain yang diharamkan (Zuhroni et al., 2003). Seperti hadist yang diriwayatkan oleh Abu Daud:

إِنَّ اللَّهَ أَنْزَلَ الدَّاءَ وَالنُّوَاءَ وَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ نَوَاءً فَتَدَاوُوا وَلَا تَدَاوُوا بِحَرَامٍ

Artinya:

“Sesungguhnya Allah telah menurunkan penyakit dan obat. Dan menjadikan untuk kamu bahwa tiap penyakit ada obatnya, oleh karena itu berobatlah tetapi jangan dengan yang haram” (HR. Abu Daud).

Akan tetapi dalam situasi tertentu dimana tidak terdapat pengobatan yang dapat digunakan selain pengobatan berbahan dasar dari hal-hal yang dilarang tersebut maka Allah SWT memberikan pengecualian dengan syarat tidak melampaui batas. Sebagaimana firman-Nya yaitu:

قُلْ لَا أَجِدُ فِي مَا أُوْحِيَ إِلَيَّ مُحَرَّمًا عَلَى طَاعِمٍ يَطْعَمُهُ إِلَّا أَنْ يَكُونَ مَيْتَةً أَوْ دَمًا  
 مَسْفُوحًا أَوْ لَحْمَ خِنزِيرٍ فَإِنَّهُ رِجْسٌ أَوْ فِسْقًا أُهِلَّ لِغَيْرِ اللَّهِ بِهِ ۚ فَمَنْ اضْطُرَّ غَيْرَ  
 بَاغٍ وَلَا عَادٍ فَإِنَّ رَبَّكَ غَفُورٌ رَحِيمٌ ﴿١٤٥﴾

Artinya:

*Katakanlah: "Tiadalah aku peroleh dalam wahyu yang diwahyukan kepadaKu, sesuatu yang diharamkan bagi orang yang hendak memakannya, kecuali kalau makanan itu bangkai, atau darah yang mengalir atau daging babi - karena Sesungguhnya semua itu kotor - atau binatang yang disembelih atas nama selain Allah. Barangsiapa yang dalam Keadaan terpaksa, sedang Dia tidak menginginkannya dan tidak (pula) melampaui batas, Maka Sesungguhnya Tuhanmu Maha Pengampun lagi Maha Penyayang".(QS. Al-An'am : 145)*

### 3.3.1 Obat yang Dilarang dalam Islam

Islam secara umum tidak melarang suatu obat secara spesifik kecuali yang telah disebutkan dalam surat Al-an'am ayat 145. Tetapi Islam mempunyai batasan-batasan dalam penggunaan obat berdasarkan efek yang ditimbulkannya (Qardhawi, 1995), yaitu:

- a. Obat tersebut termasuk dalam kategori khamar seperti yang dikemukakan oleh Umar bin Khattab r.a yaitu:

Artinya: "*Khamar ialah segala sesuatu yang menutup akal*" (HR. Abu Daud dan Nasa'i).

Maksudnya menutup akal yaitu yang dapat menutupi atau menghilangkan fungsi akal sehat dimana tidak dapat membedakan atau menetapkan suatu hal.

- b. Obat tersebut termasuk dalam obat yang mampu melemahkan sebagaimana dalam hadits nabi Muhammad SAW yaitu:



أَنَّ النَّبِيَّ صَلَّى عَلَيْهِ وَسَلَّمَ نَهَى عَنْ كُلِّ مُسْكِرٍ

وَمُقْتِرٍ (رواه أبو داود)

Artinya:

“Bahwa nabi SAW melarang konsumsi segala sesuatu yang memabukkan dan melemahkan” (HR. Abu Daud).

- c. Obat tersebut termasuk dalam jenis *Khabaits* atau sesuatu yang buruk dan membahayakan. Sebagaimana firman Allah SWT dalam al-Quran yaitu:

... وَيُحِلُّ لَهُمُ الطَّيِّبَاتِ وَيُحَرِّمُ عَلَيْهِمُ الْخَبِيثَاتِ ...

Artinya:

“... dan menghalalkan bagi mereka segala yang baik dan mengharamkan bagi mereka segala yang buruk ...” (QS. Al-A'raf: 157)

Dari penjelasan tersebut dapat disimpulkan bahwa obat-obatan yang tidak diperbolehkan dalam agama Islam, yaitu:

1. Memabukkan sehingga dapat mengacaukan, menutup dan menghilangkan akal seperti: minuman yang mengandung alkohol.
2. Menyebabkan tubuh menjadi tidak bertenaga dan membahayakan bagi pemakainya seperti: ganja, opium dan heroin baik dalam bentuk padat maupun cair serta obat-obatan lainnya yang termasuk dalam golongan narkotika (Qardhawi, 1995).

### 3.4 Pencegahan Gagal Jantung Menurut Islam

Dalam Islam jelas terdapat peraturan-peraturan untuk memelihara kesehatan, pencegahan dianggap sebagai cara yang lebih baik dibandingkan pengobatan.

Pencegahan yang dapat dilakukan adalah dengan menghindari faktor-faktor yang meningkatkan risiko gagal jantung. Sebagaimana dalam Hadits nabi Muhammad SAW:

Artinya:

*“Pencegahan itu lebih baik daripada pengobatan”* (HR. Bukhori dan Muslim).

Dengan mengatur pola hidup yang sehat, adalah salah satu cara untuk menghindari faktor risiko penyebab gagal jantung, yaitu:

### 1. Mengatur Makanan dan Minuman Sesuai Kebutuhan

Tubuh jasmaniah membutuhkan makanan untuk energi (kekuatan) dalam hidup, Islam mengatur manusia agar jangan makan sembarangan, dan jangan menuruti nafsu perut karena makan dan minum berlebihan akan membahayakan tubuh diantaranya penyakit jantung (Alqurni, 2005).

Allah SWT berfirman dalam Al-Qur'an:

وَكُلُوا وَاشْرَبُوا وَلَا تُسْرِفُوا إِنَّهُ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِينَ ﴿٣١﴾

Artinya :

*“Makan dan minumlah kamu, dan jangan berlebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebihan”* (QS. Al-A;raf (7): 31).<sup>1</sup>

Perut dikatakan nabi adalah ‘rumah’ segala penyakit dan menjaga pola makan adalah permulaan pengobatan. Resep sehat menyangkut kualitas dan kuantitas makan yang disampaikan Nabi adalah tidak berlebihan. Porsinya sepertiga untuk makanan, sepertiga untuk minuman, dan sepertiga untuk udara. Hal itu disampaikan dalam hadits Nabi:

عَنْ مِقْدَامِ بْنِ مَعْدِي كَرِبٍ قَالَ سَمِعْتُ رَسُولَ اللَّهِ  
 صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ يَقُولُ مَا مَلَأَ آدَمَ مِنْ عَاءٍ شَرِّ أَمِنْ  
 بَطْنٍ يَحْسِبُ ابْنَ آدَمَ أَكْثَاتُ يُقِيمُنْ صَدْلِبَهُ  
 فَإِنْ كَانَ أَحَدًا لَطَعَامِهِ وَثَلَاثُ لُشْرَ أَبِيهِ  
 وَثَلَاثُ لُذْفَسِهِ

Artinya:

*“Dari Miqdam bin Ma’di di karib, ia berkata :aku pernah mendengar Rasulullah SAW bersabda ; janganlah perut anak Adam dipenuhi dengan beban keburukan dalam perut hingga memenuhi perut, sekiranya mesti, maka sepertiga untuk makanan, sepertiga untuk minuman dan sepertiganya untuk nafas (udara) (HR. Ahamad dan al-Turmudzi).*

Tidak dapat disangkal lagi bahwa makanan mempunyai pengaruh yang sangat besar terhadap pertumbuhan dan kesehatan jasmani manusia juga pengaruhnya terhadap jiwa manusia (Alqurni, 2005).

## 2. Tidak Merokok

Rokok belum ada dimasa Rasulullah SAW, karena itu dalil yang tersurat tidak terdapat dalam Al-Qur’an maupun Hadits. Dalam Islam digariskan setiap harta hendaknya dimanfaatkan sesuai dengan ketentuan dan jalan-Nya, dan dilarang memubadzirkan sesuatu. Merokok dianggap sebagai perbuatan yang mubadzir, berlebihan dan menyia-yiakan harta. Rokok juga menimbulkan bau yang tidak sedap dan efeknya dapat membahayakan kesehatan. Dan hal ini terdapat dalam Al-Qur’an:

...وَلَا تُلْقُوا بِأَيْدِكُمْ إِلَى التَّهْلُكَةِ ... 

Artinya:

*“...dan janganlah kamu menjatuhkan diri kedalam kebinasaan...”(QS. Al-Baqarah (2): 195).*

Dari kutipan ayat diatas jelas bahwa rokok termasuk diantara yang negatif dan membahayakan bagi penghisapnya maupun orang disekitarnya.

### 3. Tidak Minum-minuman Beralkohol

Khamar (minuman yang memabukkan) adalah bahan yang mengandung alkohol dan memabukkan (Qardhawi, 1995). Menurut ilmu bahasa, khamar artinya anggur yang sudah meragi.

Dari segi kemanusiaan celan minuman khamar tidak hanya terbatas pada pemeluk agama Islam, celan berkembang lebih luas lagi subjek maupun objeknya. Penilaian tersebut didasarkan kepada bahaya buruk yang akan diakibatkan bagi kehidupan fisik dan mental serta lebih dititik beratkan pada penderitaan yang akan menimpa peminumnya yaitu penyakitnya jiwa, penyakit otak dan juga penyakit jantung. Islam bersikap tegas terhadap masalah khamar. Ia tidak dipandang kadar minumannya sedikit atau banyak, khamar telah cukup dapat menggelincirkan manusia. Oleh karena itu sedikitpun tidak boleh disentuh. Rasulullah SAW bersabda:

كُلُّ مُسْكِرٍ خَمْرٌ وَكُلُّ خَمْرٍ حَرَامٌ . رواه البخاري ومسلم .

Artinya :

*“Semua yang memabukkan berarti khamar dan setiap khamar adalah haram” (HR. Bukhari dan Muslim).*

Ajaran Islam menilai minum-minuman khamar sebagai perbuatan yang keji, sejajar dengan perbuatan judi dan berkorban untuk berhala. Seperti firman Allah SWT:

يَتَأْتِيهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا إِنَّمَا الْحَمْرُ وَالْمَيْسِرُ وَالْأَنْصَابُ وَالْأَزْلَمُ رَجْسٌ مِّن

عَمَلِ الشَّيْطَانِ فَاجْتَنِبُوهُ لَعَلَّكُمْ تُفْلِحُونَ ﴿٤٣٤﴾

Artinya:

“ Hai orang-orang yang beriman, Sesungguhnya (meminum) khamar, berjudi, (berkorban untuk) berhala, mengundi nasib dengan panah[434], adalah termasuk perbuatan syaitan. Maka jauhilah perbuatan-perbuatan itu agar kamu mendapat keberuntungan (QS. Al-Maidah (5): 90).

#### 4. Mengontrol Tekanan Darah, DM dan Stress

Pada penderita DM (Diabetes Mellitus), pencegahan lebih diutamakan karena penyakit ini berhubungan erat dengan diet dan fisik, seperti makanan yang tidak terkendali, tidak melakukan latihan fisik yang memberatkan dan menghindari stress (Alqurni, 2005). Dalam Al-Qur'an diterangkan bahwa suatu kejadian merupakan akibat dari suatu sebab yaitu:

وَأَتَيْنَهُ مِن كُلِّ شَيْءٍ سَبَبًا ﴿٨٤﴾

Artinya:

“... dan aku (Allah) berikan kepadanya tiap-tiap sesuatu ada sebab”(QS. Al-Kahfi (18): 84)

Stress itu sendiri berhubungan tekanan darah, dan ini sangat mempengaruhi jantung dan dapat mempercepat memburuknya kondisi jantung tersebut. Cara menghindari stress yaitu dengan mendekati diri kepada Allah SWT antara lain dengan shalat fardhu dan akan lebih baik bila dilengkapi dengan shalat sunnah, membaca Al-Qur'an, dan berdzikir memanjatkan do'a kepada Allah SWT. Allah berfirman:

وَإِذَا سَأَلَكَ عِبَادِي عَنِّي فَإِنِّي قَرِيبٌ أُجِيبُ دَعْوَةَ الدَّاعِ إِذَا دَعَانِ

فَلْيَسْتَجِيبُوا لِي وَلْيُؤْمِنُوا بِي لَعَلَّهُمْ يَرْشُدُونَ ﴿١٨٦﴾

Artinya:

"Dan apabila hamba-hamba-Ku bertanya kepadamu tentang aku, Maka (jawablah), bahwasanya Aku adalah dekat. Aku mengabulkan permohonan orang yang berdoa apabila ia memohon kepada-Ku, Maka hendaklah mereka itu memenuhi (segala perintah-Ku) dan hendaklah mereka beriman kepada-Ku, agar mereka selalu berada dalam kebenaran (QS.Al-Baqarah (2):186).

## 5. Berolahraga Secara Teratur

Islam menganjurkan manusia untuk hidup sehat. Olahraga merupakan suatu pola hidup sehat, misalnya ibadah shalat yang gerakannya menyerupai senam. Ada beberapa macam olahraga yang disyariatkan Rasulullah SAW untuk kaum muslimin untuk memberikan kegembiraan kepada mereka, seperti sabda beliau:

كُلُّ شَيْءٍ لَيْسَ مِنْ ذِكْرِ اللَّهِ فَهُوَ لَهُمْ أَوْ سَهْوُهُ إِلَّا أَرْبَعٌ خِصَالٌ مَشَى الرَّجُلُ بَيْنَ  
الْغُرَيْبِ (الرَّمِي) وَتَأْدِيبُهُ فَرَسَهُ وَمَلَاعِيَتُهُ أَهْلَهُ وَتَعْلِيمُهُ السَّبْلَةَ  
- رواه الطبراني -

Artinya:

"Tiap-tiap sesuatu yang bukan zikrullah berarti permainan kelalaian, kecuali empat perkara: 1) seorang laki-laki yang berjalan antar dua sasaran (untuk memanah), 2) seseorang yang mendidik kudanya, 3) bermain-main seseorang dengan istrinya, 4) belajar berenang" (HR. Tabrani).

### **3.5 Pandangan Islam Terhadap Penggunaan Nesiritide Intravena pada Terapi Gagal Jantung Akut.**

Gagal jantung merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting. Saat ini di Amerika Utara dan Eropa terdapat lebih 15 juta pasien dengan gagal jantung dan setiap tahun terjadi hampir 1,5 juta kasus baru. Gagal jantung merupakan penyebab tersering perawatan di rumah sakit pada populasi berusia lebih dari 65 tahun (Mueller et al., 2004).

Gagal jantung akut memiliki prognosis yang jelek. Pasien gagal jantung dengan *NYHA Functional Class IV* memiliki angka mortalitas 40-50 % per tahun. Oleh karena itu dibutuhkan strategi dan alternatif terapi terhadap gagal jantung (Mueller et al., 2004).

Dari data penelitian, nesiritide adalah vasodilator kuat yang dengan cepat dan konsisten menurunkan tekanan pengisian jantung, seiring ditandai dengan penurunan tekanan baji kapiler paru (*pulmonary capillary wedge pressure*), nesiritide juga mengurangi sesak secara signifikan. Berbeda dengan inotropik positif, nesiritide tidak menimbulkan resiko aritmia. Efek ini membuat pengobatan dengan nesiritide menjadi lebih menarik untuk pasien gagal jantung akut dekompensata (Colucci et al., 2000 ; Young et al., 2002).

Dari segi komposisi obat, nesiritide adalah merupakan suatu *32-aminoacid peptidase* dari *E. Coli* yang dihasilkan melalui proses teknologi *DNA* rekombinan. Nesiritide juga memiliki cara kerja yang identik dengan *BNP* endogen (de Denus et al., 2004).

Sehingga dari segi komposisi obat atau bahan dasar nesiritide tidak termasuk dalam golongan yang diharamkan, seperti yang dijabarkan dalam Al-Qur'an surat Al-An'am ayat 145:

قُلْ لَّا أُجِدُّ فِي مَا أُوحِيَ إِلَيَّ مُحَرَّمًا عَلَىٰ طَاعِمٍ يَطْعَمُهُ إِلَّا أَنْ يَكُونَ مَيْتَةً أَوْ دَمًا  
مَّسْفُوحًا أَوْ لَحْمَ خِنزِيرٍ فَإِنَّهُ رِجْسٌ أَوْ فِسْقًا أُهْلًا لِغَيْرِ اللَّهِ بِهِ ۚ فَمَنْ اضْطُرَّ غَيْرَ  
بَاغٍ وَلَا عَادٍ فَإِنَّ رَبَّكَ غَفُورٌ رَّحِيمٌ ﴿١٤٥﴾

Artinya:

"Katakanlah: "Tiadalah Aku peroleh dalam wahyu yang diwahyukan kepadaku, sesuatu yang diharamkan bagi orang yang hendak memakannya, kecuali kalau makanan itu bangkai, atau darah yang mengalir atau daging babi - Karena Sesungguhnya semua itu kotor - atau binatang yang disembelih atas nama selain Allah. barangsiapa yang dalam keadaan terpaksa, sedang dia tidak menginginkannya dan tidak (pula) melampaui batas, Maka Sesungguhnya Tuhanmu Maha Pengampun lagi Maha penyayang" (QS.Al-An'am (6):145).

Selain itu, nesiritide tidak punya efek yang dapat menghalangi akal seperti alkohol ataupun melemahkan seperti golongan obat narkotika sehingga tidak termasuk golongan obat yang diharamkan. Berdasarkan kaidah fiqih disebutkan:

الْأَصْلُ فِي الْأَشْيَاءِ الْإِبَاحَةُ حَتَّىٰ يَدُلَّ الدَّلِيلُ  
عَلَى التَّحْرِيمِ

Artinya:

"Pada dasarnya segala sesuatu adalah mubah kecuali ada dalil yang menunjukkan keharamannya".

Akan tetapi, seperti yang telah diketahui bahwa tiap obat memiliki efek samping yang ringan ataupun yang berat. Begitu pula dengan nesiritide, data dari randomisasi, *double blind*, uji kontrol nesiritide pada pengobatan gagal jantung akut



dekompensata menunjukkan resiko perburukan/penurunan fungsi ginjal secara signifikan jika dibandingkan dengan terapi kontrol (perburukan didefinisikan sebagai peningkatan kreatinin serum  $\geq 0,5$  mg/dl), sehingga kemungkinan meningkatkan risiko kematian terlepas dari dosis berapapun yang digunakan. selain efek samping lainnya seperti hipotensi, *insomnia*, kram tungkai, *dizzines* dan mual. Namun penelitian ini masih mempunyai keterbatasan karena dilakukan pada sampel yang kecil. Mengenai penggunaan nesiritide ini sendiri maka harus memenuhi kaidah fiqih yaitu:

إِذَا تَعَارَضَ مَفْسَدَتَانِ رُوعِيَّيَ أَعْظَمُهُمَا ضَرَرًا

يَا رْتِكَابَ أَخْفَهُمَا

Artinya:

*“Apabila terdapat dua bahaya (risiko) yang berlawanan, maka yang harus dipelihara adalah yang lebih berat mudharatnya dengan melaksanakan yang lebih ringan daruratnya”.*

Penggunaan nesiritide intavena pada pasien gagal jantung harus secara bijaksana. Nesiritide tidak boleh diberikan pada pasien dengan gagal ginjal karena akan memperberat penyakitnya dan meningkatkan risiko kematian, dan haramkan jika diberikan pada penderita gagal ginjal. Rasulullah SAW bersabda:

لَا ضَرَرَ وَلَا ضِرَارَ (رواه احمد)

Artinya:

*“Tidak boleh memudharatkan dan membuat mudharat (HR.al-Hakim).*

Selain itu faktor ekonomi juga harus menjadi bahan pertimbangan para klinisi dalam penggunaan nesiritide dikarenakan harganya relatif mahal dan belum dipasarkan Indonesia. Nesiritide saat ini dipasarkan dengan nama dagang NATRECOR, dan harga satu vial (1,5 mg) adalah Rp.4.554.000,00. Apabila harga obat tersebut memberatkan pasien maka sebaiknya diberikan terapi kontrol yang ada sebelumnya seperti nitrogliserin yang mempunyai cara kerja yang sama sebagai vasodilator dan lebih murah 10 kali lipat. Allah SWT berfirman:

وَأَنْفِقُوا فِي سَبِيلِ اللَّهِ وَلَا تُلْقُوا بِأَيْدِيكُمْ إِلَى التَّهْلُكَةِ ... ﴿١١٥﴾

Artinya:

*“Dan belanjakanlah (harta bendamu) di jalan Allah, dan janganlah kamu menjatuhkan dirimu sendiri ke dalam kebinasaan...” (QS. Al-Baqarah (2): 195).*

## BAB IV

### KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM TENTANG PENGUNAAN NESIRITIDE INTRAVENA, SUATU PEPTIDA NATRIURETIK PADA TERAPI GAGAL JANTUNG AKUT

Berdasarkan uraian di atas, penulis mendapatkan kaitan antara pandangan kedokteran dan Islam sebagai berikut:

- Gagal jantung akut dapat disebabkan berbagai macam faktor risiko yang saling berkaitan, diantaranya perubahan pola hidup masyarakat akibat arus modernisasi seperti merokok, minum-minuman beralkohol, kurang bergerak/olahraga, peningkatan lemak, dan stress. Islam berpendapat bahwa umat islam harus menjalankan pola hidup yang sehat dengan cara mencegah faktor-faktor risiko gagal jantung akut dan mendekatkan diri kepada Allah SWT. Agama Islam sendiri mempunyai pandangan bahwa mencegah lebih baik dibandingkan mengobati. Agama Islam sendiri mengajarkan kepada umat-Nya untuk berobat kepada ahlinya, dan tidak berobat dengan yang haram.
- Penggunaan nesiritide intravena merupakan salah satu terapi penatalaksanaan gagal jantung terbaru. Beberapa penelitian mengatakan bahwa obat ini adalah vasodilator kuat yang akan memperbaiki fungsi hemodinamik berupa penurunan PCWP ataupun *left ventricular filling pressure* dan memperbaiki gejala klinis seperti sesak. Tetapi beberapa uji klinik terandomisasi menunjukkan efek merugikan yaitu terjadi peningkatan risiko penurunan atau perburukan fungsi ginjal, disamping efek lain seperti hipotensi, sakit kepala, mual, *dizziness* dan *insomnia*. Berdasarkan hal ini Islam melarang

penggunaan nesiritide intravena pada pasien dengan gagal ginjal karena akan memberikan banyak kemudahan dibandingkan manfaat jika masih ada terapi lain yang dapat digunakan untuk penanganan gagal jantung akut.

## BAB V

### SIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Simpulan

1. Berdasarkan penelitian klinis penggunaan nesiritide intravena pada pasien gagal jantung memiliki efikasi terhadap perbaikan hemodinamika berupa penurunan *PCWP* dan perbaikan klinis meliputi keluhan sesak dan rasa lelah. Efek penurunan *PCWP* oleh nesiritide ini berhubungan dengan penurunan *SVR*.

Efek samping pemberian nesiritide intravena dijumpai pada beberapa penelitian klinis seperti hipotensi, yang akan segera membaik bila infus nesiritide dihentikan. Efek samping lain dilaporkan meliputi sakit kepala, kram tungkai bawah, *insomnia*, *dizziness* dan mual. Beberapa penelitian klinis termasuk penelitian *retrospektif* menunjukkan peningkatan perburukan fungsi ginjal (perburukan didefinisikan sebagai peningkatan kreatinin serum  $> 0,5$  mg/dl) dibandingkan dengan kelompok kontrol *inotropik* maupun *non-inotropik*.

Penelitian *PROACTION* yang mengevaluasi keamanan penggunaan nesiritide pada gagal jantung dekompensata pada unit gawat darurat menunjukkan, pemberian nesiritide dini di unit gawat darurat merupakan terapi aman dan efektif. Begitu juga dengan penelitian *PRECEDENT* yang membandingkan penggunaan nesiritide dengan dobutamin pada pasien gagal jantung menunjukkan penggunaan nesiritide lebih aman karena bersifat netral dibandingkan dobutamin yang mempunyai efek *kronotropik* dan proaritmia.

2. Ditinjau dari kedokteran nesiritide adalah *human Brain Natriuretic Peptide (hBNP)* eksogen, yaitu suatu *32-amino acid peptidase* yang dihasilkan melalui proses teknologi *DNA* rekombinan dan memiliki cara kerja yang sama dengan *BNP* endogen. Sediaan obat ini memiliki efek hemodinamik dengan menurunkan *LV filling pressure* tanpa meningkatkan denyut jantung atau kebutuhan oksigen miokard, serta berperan sebagai vasodilator. Pada tubulus ginjal nesiritide berfungsi sebagai natriuretik dan diuretik. Pemberian nesiritide intravena pada pasien gagal jantung kongestif akut memperbaiki fungsi hemodinamik melalui penurunan *PCWP* dan memperbaiki keluhan klinis berupa sesak dan rasa lelah. Beberapa penelitian klinis menunjukkan penggunaan nesiritide meningkatkan perburukan fungsi ginjal dengan peningkatan kreatinin serum  $> 0,5$  mg/dl sehingga akan meningkatkan mortalitas pasien. Karena itu pemberian nesiritide harus hati-hati pada pasien gagal ginjal karena akan memperburuk kondisinya.
3. Pandangan Islam mengenai penggunaan nesiritide adalah salah satu terapi gagal jantung yang pada dasarnya segala sesuatu bersifat mubah kecuali ada dalil yang menunjukkan keharamannya. Dilihat dari komposisi obatnya tidak termasuk bahan yang diharamkan. Disamping memiliki manfaat efektif (menyelamatkan jiwa) untuk penanganan gagal jantung jika dibandingkan terapi lain, nesiritide ternyata memiliki efek samping perburukan atau penurunan fungsi ginjal, sehingga pada pasien gagal ginjal diharamkan karena akan memperburuk kondisi pasien. Untuk itu pemakaian nesiritide harus bijaksana jangan sampai memperburuk kondisi pasien.

## 5.2 Saran

1. Untuk dokter muslim harus mengetahui dan memahami patofisiologi serta penanganan gagal jantung, dan mengetahui informasi tentang obat-obat terbaru baik dari segi manfaat ataupun efek sampingnya sehingga bisa memberikan terapi yang rasional.
2. Kepada mahasiswa kedokteran harus terus menambah ilmu pengetahuannya tentang penyakit jantung ini maupun terapinya karena dikemudian hari dapat memberikan pelayanan kesehatan yang baik.
3. Kepada pemerintah diharapkan terus melakukan pengawasan terhadap penggunaan obat-obatan, mengusahakan penyediaan obat efektif tapi terjangkau karena obat nesiritide relatif mahal seperti pemberian kombinasi obat dan melakukan edukasi kesehatan sehingga dapat memberikan pelayanan yang terbaik kepada masyarakat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qur'an dan Terjemahnya 2006. CV. Penerbit Diponegoro. Bandung
- Alqurni W 2005. Peranan aldosteron pada penatalaksanaan gagal jantung kronik ditinjau dari Kedokteran dan Islam. Skripsi. Universitas YARSI.
- Aydid MH 1996. Sehat itu Nikmat. Gema Insani Press. Jakarta
- Baughman KL 2002. B Type Natriuretic Peptide – A Window to The Heart. N Engl J Med; 347: 158-159.
- Buerger JA, Horton DP, Lejemtel T, et al., 2002. Effect of Nesiritide (B-Type Natriuretic Peptide) and Dobutamine on Ventricular Arrhythmias in The Treatment of Patients with Acutely Decompensated Congestif Heart Failure : The PRECEDENT Study. Am Heart J; 144: 1103-1108.
- Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al., 2000. Intravenous Nesiritide, A Natriuretic Peptide in The Treatment of Decompensated Congestif Heart Failure. N Engl J Med; 343: 246-253.
- Davies MK, Gibbs CR, Lip GYH 2000. ABC of Heart Failure: Investigation. BMJ; 320: 297-300.
- De Denus S, Pharand C, Williamson DR 2004. Brain Natriuretic Peptide in The Management of Heart Failure. Chest; 125: 652-668.
- Ethel 2003. Anatomi dan Fisiologi untuk Pemula. EGC. Jakarta
- Fatma 2001. Penyakit jantung Koroner Akibat Chlamydia pneumonia Ditinjau dari Kedokteran dan Islam. Skripsi. Universitas YARSI.
- Fonarow GC, Weber JE, Nohria A 2004. Rapid Clinical Assesment of Hemodynamic Profiles and Targeted Treatment of Patients with Acutely Decompensated Heart Failure. Clin Cardiol; 27 (Suppl.V): 1-9.
- Indrianto NA 2003. Penggunaan morfin dalam penatalaksanaan gagal jantung akut ditinjau dari Kedokteran dan Islam. Skripsi. Universitas YARSI.
- Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, et al., 2000. ABC of Heart Failure: Pathophysiology. BMJ; 320:167-70.
- Manurung D 2006. Gagal Jantung Akut dalam Buku Ajar ilmu Penyakit Dalam Jilid III, Edisi IV. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI. Jakarta.
- Masdanang 2008. Congestive Heart Failure/Gagal Jantung. <http://masdanang.co.cc/>



- McNamara DM 2005. Neurohormonal and Cytokine Activation in Heart Failure. In: Dec GW, editors. Heart Failure a Comprehensive Guide to Diagnosis and Treatment. New York; Marcel Dekker; 117-36.
- Millane T, Jackson G, Gibbs CR, Lip GYH 2000. ABC of Heart Failure: Acute and Chronic Management Strategies. BMJ; 320:559-62.
- Mueller C, Scholer A, Kilian KL, et al., 2004. Use of B-Type Natriuretic Peptide in The Evaluation and Management of Acute Dyspnea. N Engl J Med; 350: 647-654.
- Nieminen MS, Bohm M, Cowie, et al., 2005. ESC Guidelines : Executive Summary of The Guidelines on The Diagnosis and Treatment of Acute Heart Failure. Eur Heart J; 26: 384-416.
- Peacock WF, Emerman CL, Silver MA 2005. Nesiritide Added to Standard Care Favorably Reduces Systolic Blood Pressure Compared with Standard Care Alone in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. Ann Emerg Med; 23: 327-331.
- Qardhawi Y 1995. Fatwa-fatwa Kontemporer. Gema Insani Press. Jakarta.
- Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, et al., 2005<sup>a</sup>. Short-term Risk of Death After Treatment With Nesiritide for Decompensated Heart Failure : A Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials. JAMA.
- Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD 2005<sup>b</sup>. Risk of Worsening Renal Function With Nesiritide in Patients With Acutely Decompensated Heart Failure. Circulation.
- Santoso A, Erwinanto, Munawar M, et al., 2007. Diagnosis dan Tatalaksana Praktis Gagal Jantung Akut. SMF Penyakit Dalam FKUNUD.Denpasar.
- Silver MA, Horton DP, Ghali JK, et al., 2002. Effect of Nesiritide Versus Dobutamine on Short-Term Outcomes in The Treatment of Patients with Acutely Decompensated Heart Failure. JACC; 39: 798-803.
- Starr JA, Nappi JM 2009. A Retrospective Characterization of Worsening Renal Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Receiving Nesiritide. [www.pharmacypractice.org/vol07/pdf/175-180.pdf](http://www.pharmacypractice.org/vol07/pdf/175-180.pdf)
- Uddin J, Myrnawati 2004. Pedoman Penulisan Skripsi. Universitas YARSI. Jakarta.
- Young, Abraham, Horton, et al., 2002. Intravenous Nesiritide Versus Nitroglycerin for Treatment of Decompensated Congestive Heart Failure. JAMA; 287: 1531-1540.
- Zuhroni, Nur N, Nazaruddin N 2003. Islam untuk disiplin ilmu kesehatan & kedokteran. Departemen Agama. Jakarta.