

## Biomarker Prediktor Kejadian Poliuria pada Resipien Pascatransplantasi Ginjal

Angling Yunanto, Arry Rodjani

Departemen Urologi RS dr. Cipto Mangunkusumo

Korespondensi: [angling.yunanto2@gmail.com](mailto:angling.yunanto2@gmail.com)

### Abstrak

*Poliuria pada resipien pascatransplantasi ginjal merupakan kondisi yang sering terjadi dan berpotensi menimbulkan komplikasi fatal apabila berlangsung secara masif, terus menerus, dan tanpa pengawasan yang ketat. Studi literatur ini dibuat agar dapat memberikan gambaran mengenai biomarker apa yang dapat digunakan sebagai prediktor kejadian poliuria pada resipien pascatransplantasi ginjal dan apakah biomarker tersebut dapat dipergunakan di RS dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta. Studi literatur ini dibuat dari beberapa sumber kepustakaan yang berkaitan dengan kejadian poliuria pascatransplantasi ginjal. Disimpulkan bahwa urodilatin memiliki potensi lebih besar dalam menyebabkan poliuria pascatransplantasi ginjal dibandingkan dengan dan atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), maupun C-type natriuretic peptide (CNP). Meskipun demikian perlu penelitian lebih lanjut untuk memastikannya hingga ke tingkat molekuler. Pemeriksaan radio immuno assay (RIA) untuk peptida natriuretik dan urodilatin baru dilakukan untuk keperluan penelitian dan belum digunakan secara luas kepada pasien.*

**Kata kunci:** poliuria, transplantasi ginjal, urodilatin, peptida natriuretik

## Biomarker Predictors of Incident Polyuria in Post Kidney Transplant Recipients

### Abstract

*Polyuria post renal transplantation is a common situation that can be potentially dangerous if it continuous massively without any special consideration. This literature review is aimed to give description about biomarkers that can be used in Cipto Mangunkusumo Hospital to predict any possible polyuria post renal transplantation surgery. This literature review compiles some studies and sources about polyuria post renal transplantation surgery. It is concluded that urodilatin has bigger impact in producing polyuria post renal transplantation compare to atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), and C-type natriuretic peptide (CNP), however further research is still needed. Radio immuno assay (RIA) can be used to detect natriuretic peptide and urodilatin in urine but only feasible for experimental purpose in foreign country and still not available in Cipto Mangunkusumo Hospital.*

**Keywords:** polyuria, renal transplantation, urodilatin, natriuretic peptide

## Pendahuluan

Poliuria pada resipien pascatransplantasi ginjal merupakan kondisi yang sering terjadi dan berpotensi menimbulkan komplikasi fatal apabila berlangsung secara masif, terus menerus, dan tanpa pengawasan yang ketat.<sup>1</sup> Di Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), hampir setiap resipien pascatransplantasi ginjal akan mengalami poliuria dengan volume urin 24 jam yang berkisar 3–18L. Kondisi tersebut dapat terjadi selama beberapa hari hingga beberapa minggu pascatransplantasi sehingga diperlukan pengawasan yang ketat balans cairan agar volume dan tekanan darah tetap adekuat sehingga ginjal cangkok dapat berfungsi dengan baik.<sup>2</sup>

Sampai saat ini mekanisme poliuria pascatransplantasi ginjal belum diketahui secara pasti, namun diperkirakan peptida natriuretik melalui mekanisme natriuresis dan diuresis yang berlebihan memiliki peran terhadap terjadinya poliuria dan dapat menjadi biomarker prediktor kejadian poliuria pada resipien pascatransplantasi ginjal.<sup>2</sup> Untuk itu dilakukan studi literatur agar dapat memberikan gambaran mengenai biomarker apa yang dapat digunakan sebagai prediktor kejadian poliuria pada resipien pascatransplantasi ginjal dan apakah biomarker tersebut dapat digunakan di RSCM.

## Poliuria

Poliuria pada orang dewasa didefinisikan sebagai volume urin 24 jam yang melebihi 2,8L (>40mL/kg dalam 24 jam pada dewasa dengan berat badan 70kg) yang diikuti dengan peningkatan frekuensi berkemih baik siang maupun malam hari.<sup>3</sup> Produksi urin pascatransplantasi sangat bervariasi karena dipengaruhi oleh asal cangkok ginjal apakah dari donor hidup atau mati, produksi urin sebelum transplantasi, keadaan relatif hipervolemia pascatransplantasi, efek diuretik dari peningkatan nitrogen urea, dan pengaruh penggunaan manitol saat operasi berlangsung. Pada resipien cangkok ginjal dari donor hidup, produksi urin biasanya cenderung tinggi sedangkan pada resipien cangkok ginjal dari donor yang sudah meninggal, produksi urin bervariasi mulai dari anuria, oliguria, hingga poliuria. Hal serupa terjadi pula pada resipien yang produksi urin sebelum operasinya sangat sedikit atau tidak ada sama sekali. Apabila terjadi anuria atau oliguria harus dilakukan evaluasi apakah karena fungsi ginjal cangkok yang belum optimal atau ada penyebab lain. Pada poliuria biasanya menandakan fungsi ginjal cangkok yang baik

namun tetap memerlukan evaluasi hemodinamik secara ketat untuk memastikan tekanan dan volume darah tetap adekuat dan ginjal cangkok bekerja dengan optimal.<sup>2</sup>

Natriuresis merupakan proses ekskresi sodium ke dalam urin dan menjadi pertimbangan kepentingan klinis yang seringkali dianggap tidak penting.<sup>4</sup> *Brain natriuretic peptide* (BNP) dan *atrial natriuretic peptide* (ANP) menyebabkan ekskresi sodium bersih. Konsentrasi sodium akan dipelihara oleh aldosteron. Natriuresis dapat menurunkan konsentrasi sodium di dalam darah dan menurunkan volume plasma darah karena tekanan osmotik di dalam glomerulus lebih tinggi sehingga air bergerak masuk ke dalam glomerulus. Inervasi saraf simpatis dapat membuat penyesuaian yang cepat menuju keseimbangan garam. Hal tersebut dapat menjelaskan mengapa poliuria global sering terjadi setelah transplantasi ginjal dengan prevalensi poliuria nokturnal yang juga tinggi.<sup>6</sup> Ada juga mekanisme intrarenal yang melibatkan pengaruh ATP di kanal sodium di sel epitel.

Konsumsi cairan pasien baik dalam bentuk minuman maupun cairan dalam makanan juga akan memengaruhi jumlah pengeluaran urin. Poliuria yang berkepanjangan juga harus mempertimbangkan apakah terdapat peningkatan jumlah konsumsi cairan (polidipsia). Hal penting lainnya adalah menentukan apakah polidipsia yang menjadi penyebab poliuria (penyebab primer) ataukah polidipsia disebabkan kelainan lain yang menyebabkan perasaan haus (penyebab sekunder). Salah satu contoh dari penyebab sekunder polidipsia adalah pada pasien diabetes mellitus (DM) yang tidak terkontrol dan pada pasien diabetes insipidus (DI) dimana rasa haus disebabkan pengeluaran cairan tubuh yang berlebih. Hilangnya cairan pada DM merupakan akibat peningkatan kadar glukosa yang keluar melalui saringan glomerulus. Apabila poliuria muncul bukan pada pasien DM atau pasien DM yang terkontrol gula darahnya, maka sangat mungkin penyebab poliuria adalah penyebab lain misalnya gangguan fungsi tubulus ginjal, dll. Pada DI, poliuria disebabkan gangguan di saraf pusat (neurogenik) yakni menurunnya sekresi *antidiuretic hormone* (ADH) atau gangguan di ginjal (nefrogenik) yakni menurunnya kepekaan ginjal terhadap ADH. DI dapat juga disebabkan panhipopituitari dan menurut Barret et al<sup>5</sup> hal tersebut merupakan bagian dari sindroma DIDMOAD (DI, diabetes mellitus, *optic atrophy*, dan *deafness*).

Poliuria nokturnal merupakan volume total urin yang keluar setelah seseorang tertidur kemudian terbangun karena keinginan untuk berkemih, tidak termasuk urin yang keluar pada saat berkemih sebelum tidur, tetapi termasuk urin yang keluar saat bangun tidur pada pagi harinya.<sup>5</sup> Poliuria nokturnal didefinisikan sebagai pengeluaran volume urin malam lebih dari 35% dari total volume urin 24 jam. Biasanya terdapat pengurangan produksi urin selama tidur akibat reduksi irama sirkadian, namun hal tersebut belum sepenuhnya dipahami.

Irama sirkadian merupakan proses biologis ritmis yang menyebabkan perubahan fisik, mental dan perilaku sesuai dengan siklus selama 24 jam.<sup>6</sup> Irama sirkadian berhubungan dengan peningkatan sekresi ADH sewaktu tidur yang menyebabkan berkurangnya volume urin dan meningkatnya konsentrasi urin.<sup>7</sup> Hilangnya reduksi irama sirkadian pada produksi urin malam penting untuk keperluan klinis. Tingkat ADH di dalam plasma dapat secara patologis tidak terdeteksi sewaktu malam hari pada pasien lanjut usia dengan nokturia. Lesi di susunan saraf pusat karena penyakit stroke atau *cerebrovascular disease* (CVD) dapat menyebabkan hilangnya kontrol dari irama sirkadian melalui ADH. Masih ada kemungkinan penyebab lainnya yang masih belum diketahui dengan jelas mekanismenya.<sup>5</sup>

### Peran Peptida dalam Regulasi Cairan dan Natrium

Peran peptida dalam regulasi cairan dan natrium di dalam tubuh disebabkan aksinya terhadap hemodinamik ginjal dan tubulus. Peptida natriuretik terdiri atas tiga macam peptida: *atrial natriuretic peptide* (ANP), *brain natriuretic peptide* (BNP), dan *C-type natriuretic peptide* (CNP).<sup>8</sup> Penghitungan konsentrasi ANP dan BNP di dalam serum akan memberikan manfaat untuk stratifikasi risiko pada pasien dengan penyakit gagal ginjal tahap akhir.

Faktor-faktor utama yang menyebabkan peningkatan konsentrasi ANP dan BNP plasma pada pasien gagal ginjal tahap akhir adalah penurunan laju filtrasi glomerulus, proteinuria, imunosupresi, ekspansi cairan ekstraselular (hipervolemia), penurunan aktivitas endopeptidase netral di dalam ginjal, hipertensi, dan penyakit jantung penyerta (kardiomiopati atau gagal jantung kongestif). Pada tahap tersebut, terapi penggantian ginjal yakni dialisis atau transplantasi ginjal dapat mengembalikan konsentrasi ANP plasma ke nilai normal.<sup>8</sup> Distribusi dan regulasi masing-masing

peptida terhadap jaringan tertentu bersifat unik. ANP akan menstimulasi dilatasi arteriola eferen ginjal dan konstiksi arteriola eferen ginjal yang berakhir pada peningkatan tekanan di dalam kapiler glomerulus ginjal yang meningkatkan laju filtrasi glomerulus. Peptida tersebut juga akan menambah akumulasi cGMP di dalam sel mesangial sehingga menyebabkan relaksasi sel-sel tersebut sehingga meningkatkan area permukaan untuk filtrasi. Konsentrasi ANP di dalam plasma yang menyebabkan natriuresis tanpa meningkatkan laju filtrasi glomerulus menunjukkan bahwa peptida tersebut memiliki efek langsung kepada tubulus. ANP dapat menghambat angiotensin II sehingga menstimulasi transportasi sodium dan cairan di dalam tubulus korteks proksimal. Di duktus kolektivus korteks, ANP dapat menghambat transportasi cairan di dalam tubulus dengan cara melawan aksi dari vasopressin. Di dalam medulla duktus kolektivus, ANP merangsang produksi cGMP dan menahan absorpsi sodium. Pada manusia, infus ANP atau BNP yang meningkatkan konsentrasinya dalam plasma sedikit di atas normal akan menyebabkan diuresis dan natriuresis, tanpa meningkatkan tekanan darah. Pada saat diinfus ANP terjadi penurunan renin dan aldosteron dalam plasma yang menghambat angiotensin II. CNP juga menghambat sekresi aldosteron akan tetapi efeknya kecil terhadap tekanan darah dan ekskresi air dan garam.<sup>9</sup> Penemuan terbaru adalah bahwa gen ANP juga diekspresikan di dalam ginjal, dimana terjadi proses pembentukan peptida 32 asam amino yang disebut urodilatin. Urodilatin bekerja dengan mekanisme parakrin atau secara sistemik. Urodilatin memiliki peran penting dalam mengatur jumlah air dan garam yang keluar masuk ginjal.<sup>9</sup>

### Urodilatin

Urodilatin merupakan ANP yang unik dan hanya terdapat di ginjal. Urodilatin dapat merangsang diuresis dan natriuresis pada dosis yang lebih rendah dibandingkan dosis ANP yang dibutuhkan untuk menghasilkan diuresis dan natriuresis. Urodilatin lebih tahan terhadap inaktivasi enzim endopeptidase yang menjelaskan mengapa urodilatin memiliki potensi dan keuntungan sebagai agen terapeutik dibandingkan ANP. Pada penelitian menggunakan HS-142-1, suatu antagonis peptida natriuretik terhadap reseptor A dan B, juga menunjukkan bahwa urodilatin bermanfaat terhadap fungsi ginjal. Penelitian pada hewan normal dan hewan yang secara eksperimental dibuat gagal jantung, urodilatin dapat menghambat

peptida natriuretik, menginduksi natriuresis dan diuresis, meningkatkan resistensi pembuluh darah ginjal, konsentrasi renin, aldosteron, dan katekolamin di plasma. Pada percobaan di tikus yang menderita diabetes atau sirosis dengan asites, urodilatin menurunkan filtrasi glomerulus dan aliran plasma di dalam ginjal. Hal tersebut menyiratkan adanya peran peptida natriuretik di dalam patogenesis berbagai kelainan ginjal.<sup>10</sup>

### Poliuria Pascatransplantasi Ginjal

Poliuria pascatransplantasi ginjal merupakan kondisi yang biasa terjadi dan berpotensi menimbulkan komplikasi serta mempersulit tatalaksana cairan pascatransplantasi ginjal apabila berlangsung terus menerus dan tanpa pengawasan yang ketat. Pascatransplantasi, ginjal donor yang terdapat di dalam tubuh resipien belum bekerja secara maksimal terutama dalam 24-48 jam pertama sehingga proses pemekatan urin belum sempurna. Jumlah peptida natriuretik (ANP, BNP, CNP, urodilatin) masih banyak keluar akibat penyakit ginjal kronik yang dialami sebelumnya. Hal itulah yang menyebabkan poliuria pascatransplantasi ginjal.<sup>1</sup> Selain itu keadaan tubuh yang relatif hipervolemia ditambah efek diuretik dari peningkatan nitrogen urea akan meningkatkan produksi urin. Volume cairan ekstraselular sebelum operasi juga mempengaruhi jumlah aliran urin pada hari pertama setelah transplantasi ginjal.<sup>2</sup> Dengan semakin optimalnya kerja ginjal yang diterima oleh resipien, secara berangsur jumlah produksi urin akan menjadi normal. Setelah 24 dan 48 jam pascatransplantasi, jumlah urin yang keluar akan menurun secara perlahan hingga mencapai nilai normal kembali pada bulan pertama yakni setelah ginjal cangkok mampu mengkonsentrasikan urin dengan baik.<sup>11</sup>

Poliuria pascatransplantasi ginjal juga dapat disebabkan adaptasi immatur fungsi tubulus dalam upaya membuat normal laju filtrasi glomerulus (GFR) secara cepat. Kecuali apabila ada faktor-faktor lain yang juga mempengaruhi seperti hiperglikemia atau overhidrasi. Walaupun demikian, poliuria masih merupakan kasus yang jarang terjadi dan dapat menyebabkan ketidakseimbangan internal yang berat.<sup>4</sup> Pada kasus yang berkelanjutan, pemberian obat seringkali tidak membantu. Terjadi gangguan elektrolit dan cairan yang membahayakan, kejang, aritmia, dan kematian.<sup>11</sup>

Pada penelitian sebelumnya yang mengkaji fungsi saluran kemih bagian bawah setelah transplantasi ginjal menunjukkan bahwa selama

setahun pertama setelah transplantasi ginjal, resipien ginjal akan mengalami peningkatan frekuensi berkemih secara signifikan ( $\geq 7x$  sehari) dan nokturia ( $\geq 2x$  terbangun saat malam hari untuk berkemih) dibandingkan dengan grup kontrol. Frekuensi berkemih terjadi pada 49% pasien transplantasi ginjal dan nokturia pada 62% pasien. Pada sekitar dua pertiga pasien yang mengalami peningkatan frekuensi berkemih dan nokturia sesaat setelah transplantasi, biasanya keluhan berlanjut hingga 2-3 tahun setelahnya. Hal tersebut diperkuat oleh penemuan Zerman et al yang mempelajari 150 pasien transplantasi ginjal dan menemukan bahwa 87% pasien mengalami frekuensi (berkemih  $\geq 6x$  sehari) dan 93% pasien mengalami nokturia ( $\geq 2x$  terbangun saat malam hari untuk berkemih). Terdapat 5 hal yang potensial menyebabkan gejala frekuensi dan nokturia pada pasien pascatransplantasi ginjal. Kelima hal tersebut saling mempengaruhi dan tidak berdiri sendiri. Kelima hal tersebut adalah: kapasitas buli yang kecil, nyeri buli pascatransplantasi, urgensi, pola berkemih yang tidak normal, dan infeksi saluran kemih.<sup>5</sup>

Kapasitas buli termasuk faktor yang memengaruhi karena berdasarkan hasil penelitian sebelumnya terlihat bahwa sebelum transplantasi hampir setengah (40-50%) dari pasien yang menjalani transplantasi mempunyai produksi urin 150mL/24 jam. Sekitar sepertiga (29-39%) pasien bahkan mengalami anuria total. Setelah transplantasi ginjal, fungsi kandung kemih normal diharapkan kembali seperti semula dalam waktu 12 minggu. Proses kembalinya kapasitas kandung kemih menjadi seperti semula lebih sulit pada kandung kemih yang memiliki bekas luka akibat infeksi atau riwayat operasi kandung kemih sebelumnya, pada kandung kemih yang tebal akibat *bladder outlet obstruction* (BOO), dan pada kandung kemih yang tidak berfungsi lagi akibat anuria jangka panjang. Kondisi tersebut menyebabkan pengecilan, penebalan dinding, dan penurunan daya tampung kandung kemih yang menjadi penyebab utama frekuensi dan nokturia. Frekuensi dan nokturia terjadi akibat kandung kemih yang berkapasitas rendah atau dinding yang tebal karena kandung kemih seperti itu membuat perburukan fungsi ginjal cangkok yang disebabkan tekanan tinggi di saluran kemih bagian bawah.<sup>5</sup>

Pasien pascatransplantasi biasanya mengalami nyeri di kandung kemih karena perluasan bekas luka, dinding kandung kemih yang tebal dan penurunan fungsi. Kandung kemih terasa nyeri saat

terisi urin sehingga mengakibatkan pengosongan kandung kemih lebih sering. Sebanyak 19% pasien pascatransplantasi mengalami nyeri di daerah kandung kemih dan pada pasien sistitis interstitial juga terjadi urgensi dan frekuensi.<sup>5</sup>

Urgensi juga sering terjadi pascatransplantasi terutama setelah anuria karena dinding kandung kemih telah lama tidak mengalami regangan akibat pengisian urin. Urgensi juga berhubungan erat dengan frekuensi, nokturia, dan inkontinensia urin pada sindrom *overactive bladder*. Penyebabnya dapat berasal dari traktus urogenital misalnya pada kandung kemih yang iritabel akibat obstruksi atau infeksi saluran kemih walaupun kebanyakan tidak diketahui dengan pasti penyebabnya. Penyakit neurologis juga dapat menyebabkan urgensi, tetapi bukan sesuatu yang diharapkan pada resipien transplantasi ginjal.<sup>5</sup>

Terdapat dua faktor yang secara tidak langsung memengaruhi frekuensi dan nokturia. Oliguria sebelum transplantasi dapat memengaruhi kapasitas kandung kemih dan menambah nyeri kandung kemih serta urgensi sehingga harus dipertimbangkan. Infeksi saluran kemih sangat lazim terjadi setelah transplantasi ginjal dan dapat meningkatkan risiko frekuensi dan nokturia melalui efeknya terhadap faktor lain-lain.<sup>5</sup>

Peptida natriuretik juga berperan pada terjadinya poliuria pascatransplantasi ginjal. ANP, BNP, CNP atau urodilatin memiliki efek natriuresis dan diuresis. Cara kerjanya adalah dengan menstimulasi dilatasi arteriola aferen ginjal dan konstiksi arteriola eferen ginjal sehingga meningkatkan tekanan di dalam kapiler glomerulus. Selain itu terjadi pula akumulasi cGMP di sel-sel mesangial ginjal yang menyebabkan relaksasi sel-sel mesangial dan meningkatkan area permukaan filtrasi sehingga laju filtrasi glomerulus meningkat.<sup>2</sup> Peptida tersebut juga memiliki efek langsung kepada tubulus. ANP menghambat angiotensin II sehingga menstimulasi transportasi sodium dan cairan di dalam tubulus korteks proksimal. Di duktus kolektivus korteks, ANP dapat menghambat transportasi cairan di dalam tubulus dengan melawan aksi vasopressin. Di dalam duktus kolektivus medula, ANP merangsang produksi cGMP dan menahan absorpsi sodium. Pada pasien gagal ginjal tahap akhir terjadi peningkatan nilai ANP dan BNP. Terapi penggantian ginjal yakni dialisis dan transplantasi ginjal akan mengembalikan nilai ANP dan BNP ke nilai normal. Biomarker *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) dapat dijadikan prediktor *acute kidney injury* (AKI)

pascatransplantasi ginjal yang salah satu gejalanya adalah poliuria, namun biomarker tersebut masih pada tahap penelitian di hewan.<sup>14</sup>

Urodilatin dapat merangsang diuresis dan natriuresis pada dosis yang lebih rendah dibandingkan dosis ANP yang dibutuhkan untuk menghasilkan diuresis dan natriuresis. Urodilatin juga lebih tahan terhadap inaktivasi enzim endopeptidase. Hal tersebut menjelaskan mengapa urodilatin memiliki potensi lebih besar menyebabkan poliuria dibandingkan ANP, BNP, dan CNP.

Pemeriksaan peptida natriuretik dilakukan menggunakan RIA yang spesifik melabel masing-masing peptida (ANP alfa, propeptida ANP, BNP, CNP, dan Urodilatin). ANP, BNP, dan CNP dapat ditemukan pada sampel darah dan urin, sedangkan urodilatin hanya terdapat di urin. Sampai saat ini pemeriksaan RIA untuk peptida natriuretik dan urodilatin hanya dilakukan untuk keperluan penelitian dan belum digunakan secara luas kepada pasien.

## Kesimpulan

Poliuriaseringterjadipadaresipientransplantasi ginjal. Hal tersebut merupakan keadaan fisiologis ginjal namun dapat patologis apabila berlangsung lama dan menimbulkan gangguan hemodinamik yang dapat berakibat fatal. Penyebab pasti poliuria pascatransplantasi ginjal belum diketahui, namun ada faktor-faktor yang dapat mempengaruhi poliuria pascatransplantasi yaitu peptida natriuretik (ANP, BNP, CNP, dan urodilatin) yang merupakan biomarker paling berperan dalam proses natriuresis dan diuresis pascatransplantasi ginjal. Urodilatin memiliki potensi lebih besar menyebabkan poliuria pascatransplantasi ginjal dibandingkan ANP, BNP, dan CNP, namun perlu penelitian lebih lanjut untuk memastikannya hingga ke tingkat molekuler. Pemeriksaan RIA untuk peptida natriuretik dan urodilatin baru dilakukan untuk keperluan penelitian dan belum digunakan secara luas kepada pasien.

## Daftar Pustaka

1. David-Walek T, Steinhoff J rgen, Fricke L, Sack K. Excessive polyuria after renal transplantation. *Nephron*. 1998;(78):334–5.
2. Danovitch GM. *Handbook of kidney transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
3. Cartier F, Popovtzer MM, Thomas R. Function study in initial polyuria after renal transplantation in humans. *J Urol Nephrol (Paris)*. 1977;83(12):920–4.

4. Hoang TDT, Bao VQ, Phat VH. Massive polyuria after kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(2):383–4.
5. Van der Weide MJ, Van Achterberg T, Smits JP, Heesakkers JP, Bemelmans BL, Hilbrands LB. Causes of frequency and nocturia after renal transplantation. *BJU Int*. 2008;101(8):1029–34.
6. Gerhart-Hines Z, Lazar MA. Circadian metabolism in the light of evolution. *Endocr Rev*. 2015;2015–1007.
7. Graugaard-Jensen C, Rittig S, Djurhuus JC. Nocturia and circadian blood pressure profile in healthy elderly male volunteers. *J Urol*. 2006;176(3):1034–9.
8. Tanagho E, McAninch J. *Smith's general urology, seventeenth edition* [Internet]. McGraw-Hill Education; 2007. Diunduh dari [https://books.google.co.id/books?id=KMF\\_NFFqVAUC](https://books.google.co.id/books?id=KMF_NFFqVAUC)
9. Epstein FH, Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339(5):321–8.
10. Hirsch JR, Meyer M, Forssmann W-G. ANP and urodilatin: who is who in the kidney. *Eur J Med Res*. 2006;11(10):447.
11. Montas SM, Moyer A, Al Holou WN, Pelletier SJ, Punch JD, Sung RS, et al. More is not always better: a case postrenal transplant large volume diuresis, hyponatremia, and postoperative seizure. *Transpl Int*. 2006;19(1):85–6.
12. Mitsui T, Shimoda N, Morita K, Tanaka H, Moriya K, Nonomura K. Lower urinary tract symptoms and their impact on quality of life after successful renal transplantation. *Int J Urol*. 2009;16(4):388–92.
13. Herten M, Lenz W, Gerzer R, Drummer C. The renal natriuretic peptide urodilatin is present in human kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(10):2529–35.
14. Lee Y-J, Hu Y-Y, Lin Y-S, Chang C-T, Lin F-Y, Wong M-L, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute canine kidney injury. *BMC Vet Res*. 2012;8(1):248.