

SINDROM KARDIORENAL

Novita Paliliewu
Reginald L. Lefrandt

Divisi Kardiologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: novitapaliliewu@yahoo.com

Abstract: Cardiorenal syndrome can be generally defined as a pathophysiological disorder of the heart and kidneys, whereby acute or chronic dysfunction of one organ may induce acute or chronic dysfunction of the other ones. In the end stage renal disease, the prevalences of left ventricular hypertrophy and coronary heart diseases are high enough. On the other hand, patients with moderate congestive heart failure show low glomerular filtration rates. There is no consistent and effective strategy for the management of cardiorenal patients. Most approaches are empirical and include: recognizing the cardiorenal syndrome and anticipating the development of worsening renal function and/or diuretic resistance, optimizing heart failure therapy, evaluating renal structure and function, and optimizing diuretic dosaging and renal specific therapy. Investigational therapies such as vasopressin antagonist and adenosine antagonist are still being developed.

Keywords: cardiorenal syndrome, organ dysfunction, therapy

ABSTRAK: Sindrom kardiorenal secara umum dapat didefinisikan sebagai keadaan gangguan patofisiologi jantung dan ginjal, dimana terjadi disfungsi akut atau kronis salah satu organ yang mengakibatkan disfungsi akut atau kronis organ lainnya. Pada penyakit ginjal tahap akhir prevalensi hipertrofi ventrikel kiri dan penyakit jantung koroner cukup tinggi. Demikian pula halnya dengan pasien-pasien gagal jantung sedang memiliki gangguan laju filtrasi glomerulus (LFG). Sampai saat ini belum terdapat strategi yang konsisten dan efektif dalam penanganan pasien sindrom kardiorenal. Umumnya dilakukan pendekatan secara empirik yaitu: deteksi sindrom kardiorenal dan mengantisipasi timbulnya perburukan fungsi ginjal dan atau resistensi diuretik, optimalisasi pengobatan gagal jantung, mengevaluasi struktur dan fungsi ginjal, optimalisasi dosis diuretik serta terapi khusus untuk ginjal. Penggunaan antagonis vasopresin dan antagonis adenosin untuk sindrom kardiorenal masih sedang dalam tahap penelitian.

Kata kunci: sindrom kardiorenal, disfungsi organ, pengobatan

Istilah sindrom kardiorenal telah digunakan secara luas tanpa suatu definisi yang pasti. Secara umum sindrom kardiorenal dapat didefinisikan sebagai keadaan gangguan secara patofisiologi pada jantung dan ginjal, dimana terjadi disfungsi yang akut atau kronis pada salah satu organ yang mengakibatkan gangguan organ lainnya.¹ Peneliti lainnya mendefinisikan sindrom kardiorenal sebagai keadaan dimana terjadi kombinasi disfungsi jantung dan ginjal yang memper-

buruk progresifitas kegagalan organ-organ tersebut, sehingga meningkatkan morbiditas dan mortalitas.²

Secara global kurang lebih 2% dari populasi menderita gagal jantung kongestif, dan meningkat 5% pada populasi > 65 tahun.³ Diperkirakan sepertiga sampai setengah dari pasien dengan gagal jantung mengalami insufisiensi ginjal.⁴ Demikian pula sebaliknya penyakit kardiovaskular merupakan masalah yang penting pada ga-

gal ginjal kronis, dimana 43,6% dari kematian pada pasien-pasien dengan gagal ginjal terminal disebabkan oleh gagal jantung.⁵ Kematian karena kelainan jantung diperkirakan 10-30 kali lebih sering pada pasien-pasien dengan gagal ginjal kronis dibandingkan dengan populasi pada umumnya.⁶

Manifestasi klinis dari sindrom kardiorrenal dapat berupa: insufisiensi ginjal, resistensi terhadap diuretik, anemia, kecenderungan untuk terjadi hiperkalemia, dan tekanan darah sistolik yang rendah.⁷

Sindrom kardiorrenal berlangsung seperti suatu lingkaran setan dimana gagal jantung dapat memperberat gagal ginjal kronik, demikian juga sebaliknya. Patofisiologi terjadinya sindrom kardiorrenal sangat rumit dan belum sepenuhnya dipahami. Pada sindrom kardiorrenal terdapat ketidakseimbangan interaksi antara gagal jantung, sistem neurohormonal, dan respon inflamasi.^{3,8} Rumitnya proses berlangsungnya sindrom ini dan kurangnya pemahaman menyebabkan pengobatan pada sindrom kardiorrenal masih merupakan tantangan bagi para klinisi.

EPIDEMIOLOGI

Sekitar 10,8% (20 juta) penduduk Amerika Serikat mengalami penyakit ginjal kronis dan sekitar 0,1% (400.000) penduduk Amerika Serikat mengalami gagal ginjal terminal. Laporan dari studi Hemodialisis (HEMO) menunjukkan prevalensi gagal ginjal terminal berkisar 40%.⁹ Pada pasien-pasien gagal ginjal terminal prevalensi hipertrofi ventrikel kiri dan penyakit jantung koroner adalah 75% dan 40%. Penyakit kardiovaskular ini sering berhubungan dengan penyakit ginjal kronis karena individu dengan penyakit ginjal kronis lebih sering meninggal akibat penyakit kardiovaskular daripada akibat gagal ginjalnya sendiri. Kurang lebih 50% dari kematian pasien-pasien penyakit ginjal kronis disebabkan oleh komplikasi kardiovaskular sebelum mencapai gagal ginjal terminal.^{4,5}

Gangguan fungsi ginjal disisi lain berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan gagal

jantung kongestif. Penurunan laju filtrasi glomerulus merupakan suatu prediktor independen yang kuat terhadap terjadinya kematian pada pasien-pasien dengan gagal jantung. Penelitian skala luas yang dilakukan *Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)* mendapatkan bahwa sepertiga dari pasien-pasien dengan gagal jantung sedang memiliki laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari 60 ml/menit/1,73 m².¹⁰ Penelitian yang dilakukan *Adhere Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)* yang melibatkan 275 rumah sakit mendapatkan dari 107.362 pasien gagal jantung akut dekompensata yang didata pada Januari 2004, terdapat 30% (32.000) yang sudah memiliki insufisiensi ginjal. Serum kreatinin > 2 mg/dl didapatkan pada 20% populasi, serum kreatinin > 3 mg/dl pada 9% populasi, serta 5% dari pasien-pasien tersebut telah menjalani dialisis kronis. Rerata konsentrasi kreatinin pada laki-laki dan perempuan adalah sebesar 1,9 mg/dl dan 1,6 mg/dl. Kematian pada gagal jantung akut dekompensasi yang berhubungan dengan fungsi ginjal adalah sebesar 9,4% pada pasien-pasien dengan serum kreatinin > 3.0 mg/dl. Jumlah total sebesar 60% pasien dengan gagal jantung akut dekompensata mengalami disfungsi ginjal sedang sampai berat.^{1,11} Dari prevalensi disfungsi ginjal pada pasien gagal jantung akut dekompensata dengan menggunakan laju filtrasi glomerulus sebagai prediktor kematian yang kuat didapatkan mayoritas pasien yang terdaftar dalam penelitian ADHERE memiliki kerusakan ginjal sedang pada > 60% laki-laki sedangkan pada perempuan 46,8% dengan disfungsi ginjal berat.¹¹ Penelitian McClellan dkk, mendapatkan prevalensi penyakit gagal ginjal kronik sebesar 60,4% pada pasien gagal jantung kronik dan 51,7% pada pasien infark miokard akut. Bila dibandingkan dengan pasien tanpa penyakit ginjal kronik, angka rawat inap ulang dalam 30 hari lebih sering terjadi pada pasien gagal jantung kronis dengan penyakit ginjal kronik dengan *odd ratio* 1,70 dan 1,78 kali lebih sering pada pasien infark miokard akut dengan penyakit ginjal kronik.¹²

PATOFISIOLOGI

Hubungan yang rumit antara penyakit ginjal dan kardiovaskular telah banyak menarik perhatian. Penelitian-penelitian terhadap patofisiologi terjadinya sindrom kardioresenal belum sepenuhnya diketahui sehingga masih sulit untuk menetapkan kunci utama mekanisme operatif sindrom ini.^{2,4,5}

Ronco et al mengklasifikasikan sindrom kardioresenal menjadi lima tipe. Sindrom kardioresenal tipe 1 (sindrom kardioresenal akut) dengan karakteristik terjadi perburukan fungsi jantung yang menyebabkan terjadinya *Acute Kidney Injury* (AKI); sindrom kardioresenal tipe 2 (sindrom kardioresenal kronik) dengan karakteristik terjadi gangguan fungsi jantung kronik (contoh: gagal jantung kronik) yang menyebabkan perburukan gagal ginjal kronik; sindrom kardioresenal tipe 3 (sindrom renokardiak akut) dengan karakteristik terjadi gangguan fungsi ginjal secara mendadak (contoh: AKI, iskemi, atau glomerulonefritis) yang menyebabkan terjadinya disfungsi jantung akut (contoh: gagal jantung, aritmia, iskemi); sindrom kardioresenal tipe 4 (sindrom renokardiak kronik) dengan karakteristik terjadinya gagal ginjal kronik (contoh: penyakit glomerular kronik) yang menyebabkan penurunan fungsi jantung, hipertrofi ventrikel, disfungsi diastolik, dan atau peningkatan risiko terjadinya komplikasi kardiovaskular; dan sindrom kardioresenal tipe 5 (sindrom kardioresenal sekunder) dengan karakteristik terdapatnya kombinasi disfungsi jantung dan ginjal yang disebabkan oleh penyakit sistemik akut atau kronik.¹

Pada gagal jantung, penurunan fungsi sistolik atau diastolik ventrikel kiri mengakibatkan sejumlah perubahan hemodinamik termasuk penurunan *cardiac output*, *stroke volume* dan pengisian arterial. Penurunan darah arterial ini ditangkap oleh baroreseptor arterial dan terjadi pelepasan neurohormonal sebagai mekanisme kompensasi dengan tujuan mengoreksi dan memperbaiki perfusi organ. Pengaktifan pada sistem renin-angiotensin (SRA), sistem saraf simpatis, endothelin dan arginin

vasopresin mendorong terjadinya retensi cairan. Sistem vasokonstriksi dengan retensi natrium ini diimbangi oleh vasodilator, sistem hormonal natriuretik atau sistem sitokin, termasuk natriuretik peptida, prostaglandin, bradikinin dan *nitric oxide* (NO). Pada keadaan fisiologis normal jalur ini akan membantu ketersediaan status volum dan tonus vaskular dengan mengoptimalkan *cardiac output* dan perfusi organ. Keadaan ini bila berlangsung terus menerus dapat menyebabkan terjadinya disfungsi ginjal yang mendorong aktivasi yang patologik dari SRA, yang akan mengaktifkan jalur nikotinamida adenin dinukleotida fosfat-oksidas (NADPH-oksidas), yang menyebabkan pembentukan yang berlebihan dari *reactive oxygen species* (ROS). Pembentukan ROS berlebihan menyebabkan ketidakseimbangan NO-ROS yang menurunkan anti oksidan dan NO, meningkatkan stres oksidatif pada ginjal dan jantung dan akhirnya mengaktifkan sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), IL-6, protein C reaktif, dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) yang mempengaruhi struktur dan fungsi pada jantung dan ginjal.^{2,13}

Secara singkat terdapat hubungan yang kuat antara penyakit ginjal dan kardiovaskular sebagai interaksi fisiologik normal antara pengaturan volum cairan ekstrasel oleh ginjal dan sirkulasi sistemik oleh jantung. Beberapa faktor yang sangat berperan sebagai penghubung faktor sindrom kardioresenal yaitu: peningkatan aktivitas SRA, peningkatan sistem neurohormonal, perubahan keseimbangan NO/ROS dan keadaan mikroinflamasi.⁵

Selain hal-hal di atas, penyakit ginjal kronis dengan uremia dapat mempengaruhi struktur dan fungsi jantung. Pada keadaan ini akan terjadi aterosklerosis yang lebih luas. Hal ini terlihat dalam berbagai observasi klinis baik secara retrospektif maupun prospektif dimana kalsifikasi plak ditemukan empat kali lebih sering pada pasien uremia dibandingkan kontrol. Plak aterosklerotik berkembang lebih cepat pada keadaan uremia, dan proses ini berlangsung sejak awal penyakit ginjal. Diduga terdapat angiogenesis yang berlebihan pada lapisan

adventisia arteri koroner, yang mengakibatkan pembentukan hematoma intramural dan ruptur *fibrous cap*. Pada keadaan uremia terjadi gangguan sistem mikrovaskular. Perkembangan kapiler pada keadaan uremia tidak sejalan dengan hipertrofi kardiomyosit. Ketidakseimbangan antara kardiomyosit dan kapiler menurunkan jangkauan distribusi oksigen yang berdifusi dari lumen kapiler ke bagian dalam dari kardiomyosit. Pada uremia terdapat kegagalan vasodilatasi koroner sebagai akibat adanya disfungsi koroner. Penelitian-penelitian mengenai metabolisme jantung pada keadaan uremia memperlihatkan penurunan nukleotida-nukleotida yang kaya energi terutama ATP, sehingga terjadi suatu pengurangan penyimpanan energi. Pada penyakit ginjal kronis terdapat peningkatan aktivitas simpatis dan apoptosis. Kemoreseptor dan baroreseptor pada ginjal yang rusak teraktivasi, terjadi pengiriman sinyal-sinyal ke hipotalamus yang menyebabkan peningkatan aktivitas simpatis eferen dan meningkatkan tonus simpatis. Tonus simpatis disamping meningkatkan denyut jantung dan kontraksi jantung, hal ini juga merupakan predisposisi terjadinya aritmia. Aktivitas simpatis yang berlebihan dapat juga menyebabkan apoptosis kardiomyosit. Pada keadaan uremia terdapat sejumlah abnormalitas dari fungsi kardiomyosit, diantaranya terdapat siklus kalsium kardiomyosit dan fungsi kontraksi yang abnormal.^{3,14}

Gagal ginjal maupun gagal jantung dapat menyebabkan terjadinya anemia yang dapat menyebabkan gagal ginjal dan gagal jantung.^{15,16} Pada gagal ginjal terjadinya anemia disebabkan oleh penurunan produksi eritropoetin, peningkatan kehilangan darah kronis, penghambatan eritropoiesis yang disebabkan oleh inflamasi, defisiensi bahan nutrisi, adanya hiperparatiroid sekunder atau akumulasi dari fraksi-fraksi uremi. Tingginya prevalensi pada gagal ginjal tidak hanya pada keadaan gagal ginjal dengan dialisis tapi juga pada stadium-stadium yang lebih awal pada gagal ginjal.¹⁵⁻¹⁷ Pada gagal jantung terutama yang disebabkan oleh infark miokard, anemia terjadi disebabkan oleh peningkatan sitokin *tumor necrosis*

factor α (TNF α) yang mempunyai pengaruh penekanan terhadap progenitor eritrosit sumsum tulang dan juga mengurangi produksi eritropoietin di ginjal, serta mengganggu pelepasan besi dari sistem retikuloendotelial yang dipakai oleh sumsum tulang untuk menghasilkan hemoglobin. Adanya anemia pada sindrom kardiorrenal dapat lebih memperburuk struktur dan fungsi ginjal serta jantung.¹⁶

MANIFESTASI KLINIK

Sindrom kardiorrenal selalu melibatkan secara bersama-sama gagal jantung dan gagal ginjal. Gagal jantung adalah suatu sindrom yang kompleks sebagai akibat dari gangguan fungsi dan struktur jantung yang menghambat kemampuan jantung dalam berfungsi sebagai pompa untuk mendukung sirkulasi fisiologis. Sindrom gagal jantung ini dikarakteristik oleh gejala seperti sesak napas, rasa capek, dan tanda-tanda seperti retensi cairan.¹⁶ Perburukan fungsi ginjal dapat dilihat berdasarkan klasifikasi laju filtrasi glomerulus (LFG) oleh *National Kidney Foundation* (Tabel 1).¹⁷ Manifestasi klinis dari sindrom kardiorrenal dapat berupa satu atau lebih dari gambaran spesifiknya yaitu: 1) kegagalan kardiorrenal ringan (gagal jantung + LFG 30-59 ml/menit/1,73 m²); sedang (gagal jantung + LFG 15-29 ml/menit/1,73 m²); dan berat (gagal jantung + LFG < 15 ml/menit/1,73m²) 2) perburukan fungsi ginjal selama pengobatan gagal jantung (perubahan kreatinin > 0,3 mg/dl atau > 25% kreatinin awal) 3) adanya resistensi terhadap diuretik (kongesti yang menetap meskipun dengan > 80 mg furosemid/hari, > 240 mg furosemid/hari, infus furosemid kontinyu, serta kombinasi terapi diuretik (*diuretic loop* + *thiazide* + antagonis aldosteron)).¹³

PENATALAKSANAAN SINDROM KARDIORRENAL

Timbulnya perburukan dari fungsi ginjal dengan atau adanya resistensi terhadap diuretik selama pengobatan pasien dengan gagal jantung merupakan keadaan yang

sering terjadi serta dapat diperkirakan sebagai suatu masalah klinis yang sulit. Pada keadaan ini belum terdapat suatu strategi yang konsisten dan efektif, dan terbanyak dilakukan pendekatan secara empirik, yaitu: deteksi sindrom kardioresnal dan mengantisipasi timbulnya perburukan fungsi ginjal dan atau resistensi diuretik, optimalisasi pengobatan gagal jantung, evaluasi struktur dan fungsi ginjal, optimalisasi dosis diuretik, terapi khusus untuk ginjal, dan penggunaan terapi yang sedang dalam tahap penelitian bermanfaat untuk sindrom kardioresnal.¹³

Tabel 1. Pendekatan pada pasien dengan sindrom kardioresnal

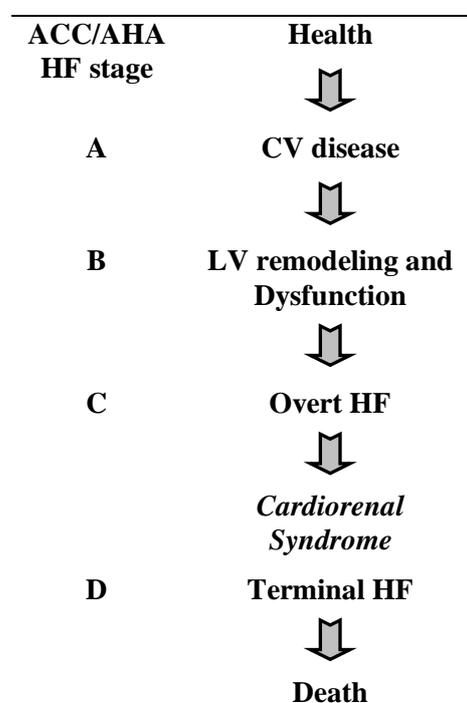
-
1. Anticipate.
 2. Optimize HF therapy.
 3. Evaluate renal structure and function (ultrasonography accompanied by renal vascular evaluation with Doppler and resistive indices).
 4. Optimize diuretic dosing.
 5. Consider renal-specific therapies.
 - a. Renal-dose dopamine.
 - b. Nesiritide.
 - c. Ultrafiltration and/or hemodialysis.
 6. Investigational therapies
 - a. Hypertonic saline + high-dose loop diuretics.
 - b. Vasopressin antagonists.
 - c. Adenosine antagonists.
-

Dikutip dari: Liang KV, 2008.¹³

Deteksi sindrom kardioresnal dan antisipasi timbulnya perburukan fungsi ginjal dan atau resistensi diuretik

Pasien yang mengalami sindrom kardioresnal biasanya adalah mereka yang sudah dengan gagal jantung dalam jangka waktu yang lama dan sudah mengalami suatu episode dekomposisi meskipun dengan terapi gagal jantung yang adekuat dan yang sudah dengan pengobatan diuretik dosis tinggi dalam jangka waktu yang lama. Suatu peningkatan kreatinin yang nyata tidak hanya disebabkan oleh penyakit ginjal yang mendasari tapi juga oleh karena pengaruh

dari keadaan gagal jantung sebelumnya. Pasien-pasien yang memiliki risiko tinggi untuk mengalami sindrom kardioresnal adalah pasien dengan disfungsi diastolik berat (tanpa melihat fraksi ejsi), hipertensi pulmonal sekunder, disfungsi ventrikel kanan, regurgitasi mitral atau trikuspid yang secara fungsional bermakna, riwayat gagal jantung yang dirawat di rumah sakit sebelumnya, ada riwayat perburukan fungsi ginjal yang sebelumnya dengan episode gagal jantung akut dekomposisi, atau adanya riwayat dialisis sementara (sering setelah operasi jantung atau pemberian kontras). Timbulnya sindrom kardioresnal merupakan petanda terjadinya transisi ke stadium D dari gagal jantung (Gambar 1). Antisipasi keadaan-keadaan dengan risiko sangat tinggi untuk terjadinya sindrom kardioresnal dapat menyokong penggunaan strategi yang berbeda, seperti pengeluaran volum cairan yang lebih bertahap, atau penggunaan yang lebih awal strategi proteksi ginjal.^{13,14}



Gambar 1. Sindrom kardioresnal merupakan petanda terjadinya transisi ke stadium D dari gagal jantung. Dikutip dari: Liang KV, 2008.¹³

Optimalisasi terapi gagal jantung

Penanganan medis pada pasien-pasien dengan sindrom kardiorrenal masih merupakan suatu tantangan. Pengobatan gagal jantung yang berkelanjutan dapat meningkatkan dan menimbulkan disfungsi kardiorrenal. Penggunaan obat-obatan pada gagal jantung memerlukan penelitian yang lebih cermat mengenai keadaan gagal ginjal serta pengaruhnya terhadap mortalitas dan morbiditas. Obat-obatan yang mengganggu fungsi ginjal tidak dapat digunakan atau harus digunakan dengan hati-hati terutama pada pasien dengan risiko tinggi terjadinya sindrom kardiorrenal.²

Penghambat Enzim Konverting Angiotensin (EKA)

Penghambat EKA merupakan dasar pengobatan gagal jantung. Penghambat EKA dapat meningkatkan angka harapan hidup pasien-pasien dengan gagal jantung dan disfungsi ventrikel kiri. Penelitian-penelitian memperlihatkan efikasi penghambat EKA pada semua kelas simptomatik dari pasien-pasien dengan gagal jantung sistolik. Penghambat EKA umumnya dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien dengan insufisiensi ginjal. Penggunaan penghambat EKA pada pasien dengan insufisiensi ginjal berat harus sangat berhati-hati oleh karena meskipun memperbaiki *survival rate*, tetapi banyak pasien yang tidak dapat mentoleransi obat ini oleh karena efek hiperkalemia dan perburukan fungsi ginjal. Pada pasien dengan insufisiensi ginjal sedang sampai berat penggunaan penghambat EKA harus dimulai dengan dosis rendah dan ditingkatkan secara bertahap dengan monitoring yang ketat terhadap elektrolit serum dan fungsi ginjal.^{4,18}

Penghambat reseptor angiotensin

Pada gagal jantung pengaruh penghambat reseptor angiotensin terhadap *survival rate* dan komplikasi ginjal tidak berbeda bermakna dengan penghambat EKA. Penghambat reseptor angiotensin dapat mem-

perbaiki *survival* pada pasien-pasien yang tidak dapat mentoleransi penghambat EKA oleh karena batuk. Efek samping hiperkalemia atau perburukan fungsi ginjal pada penggunaan penghambat EKA juga terjadi pada penggunaan penghambat reseptor angiotensin.¹⁸

Penghambat beta

Pada penelitian-penelitian klinis yang menggunakan bisoprolol, *caverdilol*, dan metoprolol didapatkan bahwa penghambat beta dapat mengurangi mortalitas sebanyak 35% pada pasien-pasien dengan gagal jantung dan disfungsi ventrikel kiri. Pada pasien-pasien gagal jantung dengan atau tanpa disfungsi ginjal, efek samping seperti hipotensi dan penurunan aliran darah ke ginjal dapat diatasi dengan penggunaan dosis awal yang serendah mungkin dan ditingkatkan secara bertahap setiap dua minggu. Metoprolol dan *caverdilol* terutama diekskresi di hati, sehingga obat ini lebih aman digunakan pada pasien dengan insufisiensi ginjal dibandingkan dengan nadolol dan atenolol yang sebagian diekskresi melalui ginjal.¹⁸

Digoksin

Digoksin merupakan terapi yang telah paling lama dikenal pada gagal jantung. Penggunaan digoksin yang aman pada pasien-pasien dengan gagal jantung dan insufisiensi ginjal diberikan tanpa dosis *loading* dan dipertahankan pada dosis rendah 0,125 mg, juga bisa dengan dosis *alternating*.¹⁸

Evaluasi struktur dan fungsi ginjal

Riwayat adanya faktor-faktor yang dapat mencetuskan gagal jantung dan disfungsi ginjal seperti infeksi, penggunaan agen nefrotoksik, atau faktor risiko stenosis arteri renal harus diidentifikasi dengan teliti. Pemeriksaan urinalisis termasuk analisa urine mikroskopis, *ultrasound* ginjal dengan dopler pada arteri renalis dan penilaian terhadap *renal resistive indices* untuk menilai ukuran ginjal, adanya stenosis arteri renalis, atau adanya obstruksi, serta untuk

mengetahui karakteristik struktur penyakit ginjal harus dilakukan. Bila terdapat kecurigaan besar adanya stenosis arteri renal dapat dipertimbangkan untuk dilakukan pemeriksaan MRI dengan angiografi, namun risiko dan manfaatnya harus benar-benar dipertimbangkan oleh karena penggunaan kontras pada angiografi berpotensi nefrotoksik. Demikian juga dengan biopsi ginjal hanya dapat dilakukan bila terdapat gagal ginjal akut yang tidak jelas, baik melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium, serta pemeriksaan penunjang lainnya untuk mendapatkan diagnosis pasti dan membantu pemberian terapi serta penilaian terhadap prognosis.¹³

Optimalisasi dosis diuretik

Diuretik dipertimbangkan sebagai salah satu bagian yang penting pada pengobatan gagal jantung. Meskipun penggunaan diuretik jangka pendek efektif untuk menghilangkan gejala pada gagal jantung, namun penggunaan jangka panjang dapat meningkatkan aktivitas sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA), sistem saraf simpatis, dan mengurangi laju filtrasi glomerulus, disfungsi ginjal dan akhirnya memperburuk gagal jantung. Pada sindrom kardioresenal respon terhadap penggunaan diuretik mengalami penurunan atau terjadi resistensi diuretik. Pada keadaan ini penggunaan kombinasi diuretik dengan dosis rendah lebih efektif dan lebih sedikit memberikan efek sekunder dibandingkan dengan penggunaan dosis yang tinggi dari satu macam diuretik, misalnya penggunaan kombinasi *diuretic loop* dan golongan tiazid. Pada penggunaan diuretik kombinasi, perlu dilakukan pengawasan yang ketat oleh karena berpotensi memiliki efek samping seperti hipokalemia, alkalosis metabolik dan dehidrasi.^{2,13} Penggunaan spironolakton sebaiknya dihindari pada pasien dengan gagal jantung yang memiliki laju filtrasi glomerulus < 30 ml/mnt/1,73 m² tetapi masih dapat digunakan secara hati-hati disertai pengawasan ketat pada pasien gagal jantung dengan laju filtrasi glomerulus 30-60 ml/mnt/1,73 m² dimana dosis tidak melebihi 25 mg per

hari.¹⁸

Terapi Khusus Ginjal

Nesiritide

Nesiritide merupakan suatu sintetik β -type natriuretic peptide (BNP) yang digunakan pada gagal jantung untuk mengurangi tekanan pengisian jantung dan mengurangi sesak napas pada gagal jantung. Nesiritide menyebabkan terjadinya natriuresis dan diuresis serta menekan norepinefrin, endothelin-1 dan aldosteron. Bila digunakan dengan dosis yang sesuai, nesiritide dapat merupakan suatu terapi renoprotektif yang menjanjikan. Pemberian nesiritide bersama furosemid dapat meningkatkan laju filtrasi glomerulus dibandingkan dengan furosemid sendiri. Nesiritide dan furosemid merupakan suatu strategi terapi yang efektif untuk melindungi fungsi ginjal dan menghambat aktivitas SRAA, memaksimalkan natriuresis dan diuresis, serta menghambat progresivitas gagal jantung. Namun terapi ini masih perlu dilakukan penelitian yang lebih lanjut.^{2,14}

Ultrafiltrasi

Ultrafiltrasi dipertimbangkan bila pengobatan medis konvensional gagal atau pasien menjadi resisten terhadap diuretik untuk mengurangi volum yang berlebihan. Terapi pengganti ginjal baik ultrafiltrasi atau dialisis memperbaiki respon ginjal dan hemodinamik jantung, tetapi biasanya digunakan sebagai paliatif pada stadium akhir sindrom kardioresenal dan tidak dipersiapkan sebagai suatu solusi jangka panjang. Pada ultrafiltrasi cairan plasma langsung melewati suatu membran semipermeabel sebagai respon terhadap tekanan gradien transmembran dan menghasilkan suatu ultrafiltrat yang iso-osmotik dibandingkan dengan cairan plasma.¹³

Pada penelitian *The Ultrafiltration Versus iv Diuretic for Patients Hospitalised for Acute Decompensated Congestive Heart Failure* (UNLOAD) yang membandingkan penggunaan diuretik intravena dan ultrafiltrasi pada 200 pasien yang dirawat oleh

karena gagal jantung akut, didapatkan pasien yang mendapat ultrafiltrasi mengalami

penurunan berat badan lebih banyak pada 90 hari dan mengalami angka rawat inap ulang yang lebih rendah meskipun tidak terdapat pengaruh proteksi terhadap fungsi ginjal, serta terdapat kecenderungan untuk terjadinya peningkatan kreatinin yang lebih besar pada ultrafiltrasi. Tidak terdapat korelasi antara jumlah cairan yang dikeluarkan dan perubahan kreatinin serum, baik pada kelompok dengan ultrafiltrasi atau kelompok dengan diuretik intravena. Penemuan ini juga menunjukkan bahwa terdapat mekanisme lain disamping pengurangan volum yang menyebabkan perburukan fungsi ginjal pada pasien gagal jantung. Satu hal yang penting juga, ultrafiltrasi memperlihatkan pengeluaran natrium yang lebih besar dan kalium yang lebih kurang dibandingkan dengan diuretik untuk pengeluaran sejumlah volum yang ekuivalen. Perbedaan yang penting ini mendukung lebih banyak cairan yang dapat dikurangi dan berpotensi untuk perbaikan jangka panjang dengan menggunakan ultrafiltrasi dibandingkan dengan diuretik. Tetapi berhubung harganya yang mahal, kerumitannya, dan dampak jangka panjang pengobatan ini membatasi penggunaan ultrafiltrasi sebagai strategi lini pertama pada semua pasien dengan gagal jantung dekomposisi.^{4,13,18}

Terapi yang sedang dalam tahap penelitian untuk sindrom kardiorenal

Antagonis vasopresin

Antagonis vasopresin mewakili kelas terapi lain yang menjanjikan dapat memperbaiki *aquaresis* dan hiponatremia pada pasien-pasien dengan gagal jantung. Vasopresin juga dikenal sebagai arginin vasopresin atau hormon anti diuretik yang merupakan suatu heksapeptida siklik, dihasilkan oleh hipotalamus dan dilepaskan dari granula sekretorik pada lobus posterior pituitari sebagai respon terhadap hiperosmolalitas, depleksi volum, angiotensin II, dan stimulasi simpatis. Vasopresin menyebabkan vasokonstriksi dan reabsorpsi air oleh ginjal

melalui subtype reseptor vasopresin V_{1A} (vaskuler), V_2 (ginjal) dan V_3 (pituitari). Reseptor-reseptor V_{1A} ditemukan pada sel otot polos vaskular dan ginjal serta memperantarai vasokonstriksi dan produksi prostaglandin pada konsentrasi suprafisiologik dari vasopresin. Reseptor V_2 ditemukan pada tubulus kolektif ginjal dan memperantarai reabsorpsi air melalui insersi *aquaporin 2* ke dalam membran luminal dan juga melepaskan faktor Von Willebrand dan faktor VIII dari endotelium vaskular. Reseptor V_3 ditemukan pada kelenjar pituitari yang bertanggung jawab untuk menstimulasi sekresi hormon adrenokortikotropik oleh kortikotropin pituitari. Antagonis reseptor V_1 dan V_2 dapat bermanfaat pada pasien-pasien gagal jantung dimana antagonis reseptor V_{1A} meningkatkan *cardiac output*, mengurangi resistensi vaskular perifer total, mengurangi tekanan rata-rata arterial, menghambat hipertrofi kardiomyosit dan mengurangi *preload* jantung. Pada gagal jantung terdapat dua jenis antagonis vasopresin yang tampaknya menjanjikan dalam percobaan klinis awal, yaitu *conivaptan* (antagonis reseptor V_{1A} dan V_2 oral dan intravena) dan *tolvaptan* (antagonis reseptor V_2 spesifik).¹⁴ Penelitian acak buta ganda efikasi *conivaptan* pada 142 pasien dengan gagal jantung simtomatik NYHA kelas III dan IV, ternyata *conivaptan* dapat mengurangi *preload*, meningkatkan *output* urin dan kadar natrium.¹⁹ Penelitian acak buta ganda yang lain pada 254 pasien dengan gagal jantung NYHA kelas I-III dimana diberikan berbagai dosis *tolvaptan* yang dikombinasi dengan furosemid standar selama 25 hari memperlihatkan *tolvaptan* secara bermakna menurunkan berat badan, meningkatkan volum urin dan meningkatkan pengeluaran cairan bersih, menurunkan osmolaritas urin, meningkatkan ekskresi natrium urin rata-rata 24 jam serta memperbaiki edema.²⁰

Antagonis adenosin

Kelas agen terapi baru lain yang menjanjikan adalah antagonis reseptor adenosin A1. Pada gagal jantung, kadar adenosin

plasma meningkat dan dapat mempengaruhi terjadinya disfungsi ginjal. Adenosin yang berikatan pada reseptor A1 dapat menyebabkan vasokonstriksi arteriol aferen, menurunkan aliran darah kortikal ginjal dan laju filtrasi glomerulus serta meningkatkan reabsorpsi natrium oleh tubulus proksimal. Antagonis reseptor adenosin A1 berpotensi untuk memperbaiki fungsi ginjal dan mengatasi resistensi diuretik pada pasien-pasien gagal jantung. B69719 (atau CVT-124) merupakan antagonis reseptor adenosin A1 yang pada *pilot study* dari 12 pasien dengan gagal jantung NYHA kelas III/IV membandingkan pengaruh plasebo, CVT-124 dan furosemide. Pemberian CVT-124 meningkatkan ekskresi natrium tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus, sebaliknya furosemid menurunkan laju filtrasi glomerulus secara bermakna.²⁰ Walaupun demikian masih diperlukan studi acak yang lebih besar untuk melihat apakah antagonis reseptor adenosin A1 dapat mencegah perburukan fungsi ginjal dan menghindari resistensi diuretik pada pasien gagal jantung dengan risiko sindrom kardioresenal. Disamping itu perlu dibuktikan efek potensial inotropik positif dalam penggunaan klinis dan keamanannya terhadap jantung dari antagonis reseptor adenosin.²¹

KESIMPULAN

Sindrom kardioresenal melibatkan dua organ yang sangat penting, yaitu jantung dan ginjal, dimana disfungsi akut atau kronis salah satu organ mengakibatkan disfungsi akut atau kronis organ lainnya. Sampai saat ini belum terdapat strategi yang konsisten dan efektif dalam penanganan sindrom kardioresenal. Umumnya dilakukan pendekatan secara empirik terhadap kedua organ tersebut untuk mengantisipasi perburukan fungsi dan mengoptimalkan pengobatan, tetapi belum memuaskan. Penggunaan antagonis vasopresin dan antagonis adenosin untuk sindrom kardioresenal masih sedang dalam tahap penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R.** Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol* 2008;52:1527-39.
2. **Adams KF, Maisel AF.** Challenges in acute decompensated heart failure management: the cardiorenal syndrome. *Clinician* 2006 Oct 1;24(2):1-20.
3. **Silverberg D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Laina A.** The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Clinical Nephrology* 2004;13:163-70.
4. **Geisberg C, Butler J.** Addressing the challenges of cardiorenal syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006;73:485-91.
5. **Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B.** The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart Jour* 2004 Nov 30;26(1):11-7.
6. **Sarnak JM, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Lee Hamm L, et al.** Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Hypertension* 2003;42:1050-65.
7. **Obialo CI.** Cardiorenal consideration as a risk factor for heart failure. *The Am Journal Cardiol* 2007;99(suppl):21D-24D.
8. **Francis G.** Acute decompensated heart failure: the cardiorenal syndrome. *Cleve Clin J Med* 2006 June;73(suppl 2): S8-S13.
9. **Cheung AK, Sarnak Mj, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, et al.** Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: result of HEMO study. *Kidney Int* 2004;65:2380-9.
10. **Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson IW.** The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:681-9.
11. **Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL.** Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149:209-16.

12. **McClellan WM, Langston RD, Presley R.** Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *Journal of The American Society of Nephrology* 2004;15:1912-9.
13. **Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM.** Acute decompensated heart failure and the cardiorenal syndrome. *Crit Care Med* 2008;36 (suppl 1):S75-S88.
14. **Amann K, Tyralla K.** Cardiovascular changes in chronic renal failure-pathogenesis and therapy. In: Hampl H (ed). *Cardio renal anemia syndrome*. 1st ed. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle GmbH 2004:83-98.
15. **Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Laina A.** The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist?. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(suppl 8):viii7-viii12.
16. **Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner J, Sheps D, Keren G, et al.** The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and the renal failure and markedly reduces hospitalization. In: Hampl H (ed). *Cardio renal anemia syndrome*. 1st ed. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle GmbH 2004:49-61.
17. **Tarng DC.** Cardiorenal anemia syndrome in chronic kidney disease. *J Chin Med Assoc* 2007;70:424-9.
18. **Shlipak MG.** Pharmacotherapy for heart failure in patients with renal insufficiency. *Annals of Internal Medicine* 2003;138: 917-24.
19. **Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH.** Acute hemodynamic effects of conivaptan, A dual V(1A) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2001;104:2417-23.
20. **Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J.** Vassopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: result from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 2003;107:2690-6.
21. **Gottlieb SS, Skettino SL, Wolff A.** Effects of BG9719(CVT-124), an A1-adenosine receptor antagonist, and furosemide on glomerular filtration rate and natriuresis in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:56-9.