

Diagnosis dan Tatalaksana Sindrom Kardioresenal Diagnosis and Management of Cardiorenal Syndrome

Evelyne M. Jirajaya,¹ Octavianus R. H. Umboh,² Frans E. N. Wantania²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado.

Email: dedeevelyne18@gmail.com

Received: January 6, 2023; Accepted: April 24, 2023; Published on line: April 29, 2023

Abstract: Heart disease and kidney disease are interconnected and have become a global health problem. There is a close relationship between the heart and kidneys, where kidney failure can cause heart injury and conversely heart damage can lead to worsening of kidney function. This condition is called cardiorenal syndrome (CRS). This study aimed to discuss the diagnosis and treatment of cardiorenal syndrome. This was a literature review study using three database resources, namely ClinicalKey, Pubmed, and Google Scholar, to search articles related to inclusion and exclusion criteria. The results obtained 13 articles; 10 articles discussing the diagnosis of CRS and 10 articles discussing the treatment of CRS. The diagnosis of CRS in both acute and chronic conditions could be seen through multi-organ biomarkers from urine and blood samples, imaging, and in assessing the volume status of CRS. Treatment with rapid volume reduction might help to relieve symptoms. Diuretics were the primary agents for correcting volume overload on CRS. There were other alternative treatments such as neurohormonal modulation inhibitors, inotropes, vasodilators/vasopressin, RAAS inhibitors, cardiac device therapy, and others. In conclusion, diagnosis of CRS is confirmed by using multiorgan biomarkers, imaging, and volume status, and its management is performed by correcting volume overload with diuretics or alternatives.

Keywords: cardiorenal syndrome; diagnosis; treatment

Abstrak: Penyakit jantung dan penyakit ginjal saling berhubungan dan telah menjadi masalah dalam dunia kesehatan. Terdapat hubungan erat antara organ jantung dan ginjal, dimana gagal ginjal dapat memperburuk cedera jantung dan sebaliknya kerusakan jantung dapat mendorong perburukan fungsi ginjal. Keadaan tersebut disebut dengan sindrom kardioresenal (SKR). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui diagnosis dan tatalaksana SKR. Jenis penelitian ini ialah suatu *literature review*. Pencarian data menggunakan tiga sumber database yaitu ClinicalKey, Pubmed, dan Google Scholar sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil penelitian mendapatkan 13 artikel yang dilakukan *review*. Terdapat 10 artikel yang membahas diagnosis SKR dan terdapat 10 artikel yang membahas tatalaksana SKR. Penegakan diagnosis pada SKR baik dalam kondisi akut dan kronis dapat dilihat melalui biomarker multi-organ dari sampel urin maupun darah, pencitraan (imaging), dan pada penilaian status volume SKR. Tatalaksana dengan pengurangan volume secara cepat dapat membantu meringankan gejala. Diuretik merupakan agen primer untuk mengoreksi kelebihan volume SKR. Terdapat tatalaksana alternatif lainnya seperti penghambat modulasi neurohormonal, inotropik, vasodilator/vasopressin, penghambat RAAS, terapi perangkat jantung, dan lainnya. Simpulan penelitian ini ialah diagnosis SKR ditegakkan melalui biomarker multiorgan, pencitraan dan penilaian status volume. Tatalaksana dengan pengurangan volume menggunakan diuretik atau alternatif.

Kata kunci: sindrom kardioresenal; diagnosis; tatalaksana

PENDAHULUAN

Dunia kesehatan sedang menghadapi dua masalah epidemik dalam beberapa tahun terakhir yang tidak dapat dipisahkan karena saling berhubungan yaitu penyakit jantung dan penyakit ginjal. Gagal jantung telah memengaruhi 23 juta penduduk di dunia, 5,8 juta di Negara Amerika Serikat, dan sekitar 29.550 orang atau 1,5% prevalensi penyakit jantung di Indonesia menurut data Riskesdas 2018.^{1,2} Selain itu, penyakit ginjal kronis merupakan kondisi progresif yang telah memengaruhi 10% populasi umum di dunia atau sekitar 800 juta penduduk di dunia, dan menurut data Riskesdas prevalensi penyakit ginjal kronis sebesar 3,8% populasi penduduk di Indonesia.^{2,3}

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Santoro et al,⁴ terdapat hubungan erat antara organ jantung dan ginjal, dimana gagal ginjal dapat memperburuk cedera kardiovaskular dan sebaliknya kerusakan kardiovaskular dapat mendorong perburukan fungsi ginjal. Pada tahun 1836, dr. Robert Bright menjelaskan terdapat hubungan yang saling bergantung antara ginjal dan jantung, perubahan struktural jantung yang signifikan ditemukan pada pasien yang menderita penyakit ginjal lanjut.⁵ Keadaan dimana terjadinya gangguan pada fungsi ginjal atau jantung baik gangguan akut atau kronik pada salah satu organ yang dapat menginduksi gangguan akut atau kronik organ lainnya merupakan definisi dari sindrom yang disebut sebagai sindrom kardiorenal (SKR).⁶

Pasokan darah ke organ dan jaringan tubuh seperti ginjal merupakan peran dari organ jantung sehingga dapat mencapai keseimbangan cairan dan homeostasis. Gangguan atau disfungsi ginjal akut atau kronik dapat menyebabkan gagal jantung akut atau kronik dan begitu juga sebaliknya. Terdapat hubungan interaksi antara organ jantung dan ginjal baik akut maupun kronis.⁷ Hal ini pada dasarnya merupakan klasifikasi yang diusulkan dalam Konferensi Konsensus oleh *The Acute Dialysis Quality Group* yang membagi SKR menjadi dua kelompok mayor yaitu sindrom kardiorenal dan renokardiak. Kemudian dipecahkan antara gangguan akut maupun kronik SKR dan renokardiak berdasarkan onset dan durasi dari organ yang mendasarinya menjadi tipe 1-4. Untuk tipe 5 penyebab disfungsi organ kardiorenal (gagal jantung dan ginjal) ialah penyakit sistemik. Klasifikasi ini disusun dengan tujuan untuk memfasilitasi karakterisasi dari presentasi klinis disregulasi kardiorenal untuk tujuan diagnostik dan terapeutik, untuk merampingkan kriteria inklusi dalam studi epidemiologi, untuk mengidentifikasi populasi pengobatan target, dan untuk mengembangkan alat diagnostik baru sebagai diagnosis serta manajemen SKR.⁷

Permasalahan yang dipaparkan mendorong penulis untuk menelusuri lebih lanjut mengenai patofisiologi, diagnosis dan tatalaksana dari SKR dalam bentuk *literature review*. Tulisan ini diharapkan dapat menjadi bahan masukan terhadap pemahaman SKR.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan ialah *literature review* dengan mengumpulkan sumber-sumber penelitian dari tiga *database* yaitu *ClinicalKey*, *Pubmed*, dan *Google Scholar*, dengan menggunakan kata kunci *Cardiorenal Syndrome AND diagnosis AND treatment*. Literatur yang didapatkan dilakukan skrining dengan kriteria inklusi dan eksklusi sesuai dengan PICOS *Framework* yaitu *population*, *intervention*, *comparator*, *outcome*, dan *study design* (Tabel 1).

Tabel 1. Kriteria inklusi dan eksklusi penelitian

Kriteria	Inklusi	Eksklusi
<i>Population</i>	Jurnal nasional dan internasional dari database yang berbeda dan berkaitan dengan variabel penelitian yakni diagnosis dan tatalaksana sindrom kardiorenal.	Jurnal nasional dan internasional dari database yang berbeda dan tidak berkaitan dengan variabel penelitian yakni diagnosis dan tatalaksana sindrom kardiorenal
<i>Intervention</i>	Tatalaksana sindrom kardiorenal	Tidak termasuk tatalaksana untuk sindrom kardiorenal
<i>Comparation</i>	-	-
<i>Outcome</i>	Diagnosis dan tatalaksana	Tidak terdapat diagnosis dan tatalaksana

Kriteria	Inklusi	Eksklusi
<i>Study design</i>	<i>Article review</i>	Tidak tersedia dalam <i>full text</i>
Tahun publikasi	2017-2022	Dibawah tahun 2017
Bahasa	Inggris, Indonesia	-

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan hasil pencaharian literatur menggunakan tiga database, didapatkan 963 artikel pada *ClinicalKey*, 105 artikel pada *Pubmed*, dan 9.850 artikel pada *Google scholar* (n=10.918) yang sesuai dengan kata kunci. Penyaringan dilakukan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi (n=32). Setelah membaca dan menganalisis *full text* didapatkan 13 artikel yang paling relevan dengan topik untuk dikaji (Tabel 2). Dari 13 artikel tersebut, 10 artikel membahas diagnosis mengenai sindrom kardiorrenal dan 10 artikel mengenai tatalaksana sindrom kardiorrenal.

BAHASAN

Deteksi SKR dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan biomarker multi-organ, pencitraan (*imaging*), dan strategi penentuan status volume pada SKR.

Biomarker multi-organ

Biomarker yang digunakan merupakan biomarker dari patofisiologi yang mendasari organ asal yaitu jantung dan ginjal, serta dapat dibagi berdasarkan tipe SKR (tipe 1-5). Selain dapat mendeteksi cedera yang terjadi pada masing-masing organ, biomarker juga dapat menjadi alat pemantauan proses perbaikan dan alat prognostik pasien SKR. B-type natriuretic peptide (BNP) yaitu neurohormon sebagai biomarker jantung yang terlibat dalam peregangan miokard sehingga BNP dapat menjadi penanda adanya gangguan ventrikel (jalur hemodinamik curah jantung).^{8,9} BNP dapat digunakan dalam mendiagnosis pasien SKR tipe 1-5.¹⁰ Troponin jantung (cTn) merupakan penanda cedera miokard yaitu infark miokard sehingga dapat menjadi biomarker curah jantung.^{7,8,10} cTn dapat mejadi alat diagnosis SKR tipe 3 dan 4 dengan memrediksi cedera jantung iskemik dan kejadian perburukan jantung lainnya.^{11,12} Selain sebagai penanda curah jantung, cTn juga dapat berperan dalam jalur hemodinamik volume cairan ekstrasel bersama dengan copeptin dan *N-Terminal pro B type Natriuretic Peptide* (NT-proBNP).^{1,10} NT-proBNP merupakan bentuk inaktif dari BNP yang dilepaskan oleh miokardium untuk membantu mengatur volume plasma dan peningkatan natriuresis.¹³ Peningkatan rasio antara NT-proBNP terhadap *estimated mature* BNP (NT-proBNP/emBNP) merupakan awal dari perburukan fungsi ginjal pada pasien gagal jantung dan memiliki keterkaitan yang kuat dengan penurunan persentase laju filtrasi glomerulus.¹ *C-reactive protein* (CRP) merupakan biomarker tradisional non spesifik otot jantung yang terlibat dalam jalur hemodinamik tekanan arteri dan jalur non hemodinamik yaitu inflamasi kronik.^{10,14} CRP dapat emnjadi penanda diagnostik SKR tipe 4 yang berhubungan dengan *glomerular filtration rate* (GFR) serta SKR tipe 5 sebagai tanda inflamasi.^{10,11}

Peningkatan tekanan ginjal dan penurunan filtrasi glomerulus merupakan tanda adanya keadaan cedera ginjal akut yang dapat disertai peningkatan kadar kreatinin serum,^{10,13} sehingga kreatinin dapat menjadi biomarker pada SKR tipe 3 bersama dengan penurunan pengeluaran urin.¹² Kreatinin dan *symmetric dimethylarginine* (SDMA) merupakan biomarker konvensional untuk cedera ginjal yang dapat menyebabkan ambiguitas karena cenderung lambat atau muncul setelah gangguan ginjal telah terlihat. Dari kekurangan tersebut terdapat biomarker baru yang lebih baik dalam hal sensitivitas dan spesifisitas keterlibatan ginjal yaitu *inosine* serum dan *clusterin* urin.¹³ *Cystatin C* merupakan biomarker cedera tubuli ditandai dari filtrasi dan integritas glomerular bersama dengan albuminuria.^{1,7,9,13} *Cystatin C* dapat menjadi biomarker bagi SKR tipe 1-4 dimana kadar *cystatin C* >1,55 mg/L menunjukkan risiko dua kali lipat pada mortalitas kardiovaskular.^{7,10} *Blood urea nitrogen* (BUN) terlibat dalam jalur filtrasi glomerulus yang dapat

dikaitkan dengan gagal jantung dan penanda penyakit ginjal sebagai biomarker diagnosis SKR.^{9,13} BUN dipengaruhi beberapa faktor yaitu seperti asupan protein, penggunaan steroid, dan faktor proses katabolisme.⁹ Albuminuria merupakan biomarker evaluasi kerusakan glomerular^{8,12,13} yang dapat menjadi alat diagnosis SKR tipe 1 bersama dengan GFR berdasarkan yang disebutkan dalam Pedoman *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)* ialah sebagai berikut: albuminuria dan/atau GFR <60 mL/menit/1,73 m², atau penurunan yang berkelanjutan pada GFR >5 mL/menit/1,73 m²/tahun atau >10 mL/min/1,73 m²/5 tahun, atau peningkatan albuminuria yang berkelanjutan bersama dengan dugaan gagal jantung kongestif sebelum timbulnya atau perkembangan penyakit ginjal kronis.¹⁰ *Liver-type fatty acid binding protein (L-FABP)*, *heart-type fatty acid binding protein (H-FABP)*, kombinasi antara *tissue inhibitor of metalloproteinase-2* dan *insulin-like growth factor binding protein 7 (TIMP-2 x IGFBP7)* melalui pemeriksaan urin, dan *neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL)* baik serum maupun urin merupakan biomarker untuk mengevaluasi cedera ginjal khususnya pada cedera tubulus ginjal.^{1,7,13} NGAL, *galectin-3 (Gal-3)*, *soluble suppressor to tumorigenicity 2 (sST2)*, dan *cardiotrophin-1* dapat menjadi biomarker jalur non hemodinamik yaitu fibrosis. Gal-3 merupakan biomarker jantung yang berhubungan dengan progresifitas perburukan fungsi ginjal jika terdapat peningkatan kadar Gal-3.^{1,10} sST2 dilepaskan oleh miosit jantung dan sel endothelial pada inflamasi atau disfungsi jantung dan dapat menjadi prediktor fungsi ginjal dan cedera ginjal akut pada pasien infark miokard.^{7,9} Ox-HDL, *matrix metalloproteinase (MMP)*, *mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM)*, *8-epi-isoprostanes*, dan *xanthine oxidoreductase activity (XOA)* merupakan biomarker stres oksidatif.^{1,10} *Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFLT-1)*, *vascular endothelial growth factor (VEGF)*, *soluble platelet-derived growth factor (sPDGF)*, *thrombomodulin*, *anti-endothelial cell antibodies*, angiopoietin-2 merupakan biomarker disfungsi endotel, dimana peningkatan angiopoietin-2 sindrom koroner akut pada pasien cedera ginjal akut yang membutuhkan dialisis.^{9,10} CRP, procalcitonin, NGAL, IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α , dan XOA merupakan biomarker inflamasi kronik.^{1,7,9,10} MicroRNA merupakan biomarker epigenetik baru untuk SKR. MicroRNAs seperti MiR-21 terlibat dalam proses remodelling dan regenerasi jantung dalam mekanisme keseimbangan dalam antifibrotik dan profibrotic sehingga MiR-21 dapat menginduksi kejadian fibrosis pada jantung.^{1,9}

Patofisiologi penyebab seperti aktivasi RAAS, inflamasi, dan stres oksidatif diakibatkan oleh penyakit sistemik atau penyakit autoimun yang menjadi dasar SKR tipe 5. Penyakit sistemik paling umum penyebab SKR tipe 5 yaitu sepsis sehingga dalam menegakkan diagnosis SKR tipe 5 dapat digunakan biomarker spesifik yang terlihat dalam proses keadaan septik seperti protein pengikat lipopolisakarida, prokalsitonin, *C-reactive protein*, sitokin proinflamasi (IL-6, *transforming growth factor-b*). Untuk menilai fungsi jantung dapat digunakan biomarker serupa dengan tipe lainnya yaitu *natriuretic peptide* dan troponin sebagai tanda dari disfungsi miokard.¹¹

Metode pencitraan

Terdapat empat metode pencitraan yang dapat membantu dalam deteksi awal dan untuk mengidentifikasi keadaan cedera ginjal atau jantung pada pasien SKR. Yang pertama ialah ultrasonografi, yang dapat membantu mendeteksi tanda-tanda kongesti seperti peningkatan tekanan vena sentral dan arteri pulmonalis pada penyakit ginjal kronik dan penyakit kardiovaskular.⁹ Pedoman KDIGO merekomendasikan ekokardiografi untuk pasien dengan dialisis akibat tingginya prevalensi kelainan jantung yang mendasari pada pasien penyakit ginjal kronis.¹⁵ Temuan khas pada ekokardiografi dalam kasus SKR tipe 1 ialah subnormal kinetik miokard yang menandakan keadaan iskemik, hipertrofi ventrikel kiri, stenosis katup dan/atau regurgitasi terutama pada kerusakan yang cepat seperti endokarditis atau ruptur katup, efusi pericardial, kolaps *vena cava inferior* (tanpa hipovolemia), dan aneurisme atau diseksi aorta. Tanda-tanda kelebihan volume dan disfungsi ventrikel kanan dan kiri merupakan tanda yang didapatkan dalam pemeriksaan ekokardiografi pada pasien SKR tipe 4.^{11,15} Ekokardiografi dapat menunjukkan keadaan *output* yang tinggi dengan kelainan pada kontraktilitas regional ventrikel kiri bersamaan

dengan dilatasi bilik jantung kiri pada SKR tipe 5.¹¹ Ultrasonografi Doppler ginjal memungkinkan perhitungan aliran darah ginjal dan perubahan hemodinamik intrarenal berhubungan dengan tekanan atrium kanan dan dengan hasil klinis yaitu identifikasi kongesti vena ginjal.^{7,15} Peningkatan indeks resistif dari arteri ginjal dapat membantu memrediksi cedera ginjal akut pada pasien operasi jantung besar (SKR tipe 1) dan pada pasien syok septik (SKR tipe 5).¹⁵ Pemeriksaan ultrasonografi ginjal berguna untuk melihat tingkat kronik ginjal melalui ukuran ginjal, ekogenik, ketebalan korteks ginjal dan abnormal rasio kortikomedular sebagai identifikasi progresifitas SKR tipe 1 menuju SKR tipe 2.⁷ Pemeriksaan ini dapat menunjukkan tanda-tanda penyakit ginjal kronis pada SKR tipe 4 seperti korteks tipis dan hiperekogenik, pengurangan rasio kortikomedular, sedikit dilatasi pada saluran kemih, dan dapat ditemukan kista parapelvis dan subkortikal.¹¹ Manifestasi klinis SKR tipe 1 salah satunya ialah kongesti paru. Juga pada SKR tipe 3 terdapat peningkatan volume arteri, efusi pleura dan perikardium. Keadaan ini memerlukan bukti tambahan dengan adanya temuan komet paru pada pemeriksaan ultrasonografi dada anterior kanan dan kiri pada ruang interkosta dua sampai lima.^{11,14}

Yang kedua ialah *magnetic resonance imaging* (MRI). *Cardiovascular magnetic resonance* (CMR) dalam mendiagnosis SKR akut menunjukkan cedera miokard mikrovaskular dan peningkatan risiko cedera ginjal akut pada pasien infark miokard ST-elevasi.¹⁵ MRI ginjal berfokus pada visualisasi ginjal dan anatomi urogenital. Terdapat beberapa metode fungsional MRI yang dapat membantu mengevaluasi keadaan cedera ginjal akut yaitu seperti *blood oxygen level dependent* (BOLD), *arterial spin labelling* (ASL), *diffusion weighted and tension imaging* (DWI/DTI), *intravoxel incoherent motion* (IVIM), dan *renal T1 mapping*.¹⁵

Yang ketiga yaitu *computed tomography* (CT) baik CT jantung maupun CT ginjal merupakan modalitas diagnosis SKR. CT jantung merupakan pencitraan non-invasif paling sering digunakan untuk menilai kelainan anatomi pada penyakit arteri koroner memungkinkan untuk melihat karakterisasi aterosklerosis sehubungan dengan iskemia miokard.¹⁵ Penggunaan CT pada ginjal masih dibatasi karena radiasi dan risiko cedera ginjal akut pasca pemberian kontras pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal.¹⁵

Yang keempat yaitu *nuclear imaging* untuk mengevaluasi perfusi miokard pada penyakit jantung iskemik dan menghitung GFR serta perfusi ginjal. Namun pemeriksaan ini tidak ideal akibat radiasi yang dapat berpengaruh pada surveilans SKR.¹⁵

Yang kelima yaitu radiografi toraks digunakan untuk menunjukkan adanya gagal jantung pada SKR tipe 3 termasuk dilatasi pembuluh lobus atas, kardiomegali, edema interstitial, pembesaran arteri pulmoner, efusi pleura, vena kava superior yang menonjol, dan garis Kerley.¹²

Strategi penentuan status volume pada SKR

Patofisiologi penyebab SKR salah satunya yaitu peningkatan volume cairan yang disebabkan penurunan curah jantung akibat gagal jantung. Dengan mengukur status volume cairan dapat diprediksi adanya kejadian gagal jantung maupun progresifitasnya dalam konteks SKR. Pengukuran status volume dapat menggunakan *Bioelectrical impedance vector analysis* (BIVA) yaitu dengan mengukur impedansi listrik jaringan tubuh. Pemasangan elektroda dilakukan pada punggung tangan dan pergelangan tangan ipsilateral kemudian diberikan 50kHz, dengan hasil digambarkan pada panjang vektor. Jika vektor yang dihasilkan pendek maka dihubungkan dengan kelebihan volume, sedangkan vektor yang panjang menggambarkan penurunan volume.^{7,12} Keadaan kongesti sistemik dapat diukur dengan pengukuran tekanan intra-abdominal saat keadaan natriuresis yang tidak efisien. Selain itu, terdapat beberapa alat monitoring volume darah relatif, alat monitor hemodinamik implan, dan alat invasif monitor hemodinamik yang dapat menilai ukuran status cairan namun belum diketahui dengan pasti apakah berdampak pada SKR.⁷

Tatalaksana SKR

Tatalaksana SKR dilakukan dengan menggunakan diuretik, ultrafiltrasi, penghambat *renin angiotensin aldosteron system* (RAAS), dan terapi perangkat jantung.

Diuretik

Sasaran dalam terapi SKR akut dengan kongesti vena berfokus pada pengurangan yaitu dengan diuresis agresif menggunakan diuretik sebagai obat dasar untuk membantu meringankan gejala SKR.^{14,16} Obat lini pertama dan yang paling kuat untuk sasaran tersebut ialah diuretik *loop*. Cara kerja diuretik *loop* yaitu dengan meningkatkan ekskresi sodium dengan demikian menyebabkan keseimbangan garam dan air serta penurunan jumlah volume cairan ekstrasel. Penurunan jumlah volume berlebih dapat memperbaiki tekanan perfusi renal dengan menurunkan tekanan vena sentral, tekanan vena renal, dilatasi ventrikel kanan, dimana meningkatkan performa ventrikel kanan dan kiri.¹⁷ Selain itu diuretik juga dapat menyebabkan peningkatan GFR dan menunda perkembangan penyakit ginjal kronis.¹³

Diuretik *loop* yang sering digunakan ialah *furosemide* (40-240 mg IV bolus or 10-30 mg/h IV), *torsemide* (10-200 mg oral), *bumetanide* (0,5-2 mg/h IV), dan *ethacrynic acid*.¹⁷ Diuretik *loop* dapat dibagi menjadi dua yaitu bolus intravena dan infus kontinu.^{8,13} Dosis yang dianjurkan tergantung dari kadar kreatinin pasien.¹⁴ Pemberian diuretik *loop* dengan *low dose* (setara dengan dosis oral sebelumnya) dengan *high dose* (2,5 kali dosis oral sebelumnya) tidak ditemukan perbedaan bermakna akan tetapi pasien dengan *high dose* dikaitkan dengan dispnea lebih ringan, kehilangan cairan yang lebih besar, penurunan berat badan lebih besar, dan efek samping yang lebih sedikit.¹⁶

Keadaan resistensi diuretik memungkinkan pasien SKR membutuhkan dosis lebih tinggi.⁹ Dosis diuretik yang tinggi memiliki efek diuresis dan dekongesti yang lebih besar namun jika berlebihan juga dapat menyebabkan gangguan ginjal sementara, menurunkan perfusi ginjal dan GFR dikarenakan diuretik bekerja pada aktivasi neurohormonal dan hemodinamik ginjal serta sistemik.^{9,13,16} Jika pemberian diuretik tidak memadai maka dapat digunakan tatalaksana alternatif lainnya seperti ultrafiltrasi untuk meningkatkan diuresis atau pembuangan cairan berlebih.¹⁴

Ultrafiltrasi

Ultrafiltrasi vena menggunakan sirkuit ekstrakorporeal yang sama dengan hemodialisis,¹⁴ dan dicapai dengan mengalirkan darah melalui serat berongga yang terbuat dari bahan semipermeabel sambil menerapkan tekanan negatif ke ruang di sekitar serat, menyebabkan cairan isotonic dikeluarkan dari ruang intravaskular.⁷ Ultrafiltrasi dapat menghasilkan peningkatan pengeluaran plasma renin lebih banyak dibanding dengan tatalaksana farmakologis dan memiliki komposisi natrium pada urin lebih rendah dibanding penggunaan diuretik *loop* maupun dekongestan. Terdapat perkembangan alat ultrafiltrasi dengan akses pada vena perifer sehingga hanya memerlukan pengawasan minimal dan perangkat *portable* ultrafiltrasi yang masih terus dikembangkan untuk menyesuaikan pasien pada masa depan.^{9,14} Walaupun terlihat sebagai terapi yang menarik sebagai terapi alternatif gagal jantung akut, penelitian ultrafiltrasi masih belum meyakinkan dapat berkaitan dengan peningkatan efek samping.^{11,18}

Terapi modulasi neurohormonal, vasodilator, dan inotropik

Secara teori, fisiologi tubuh jika arteri berdilatasi maka akan menurunkan *afterload* dan mengurangi kongesti vena, sehingga dapat menurunkan kongesti vena ginjal pada SKR akut dan meningkatkan perfusi ginjal. *US Food and Drug Administration* menyetujui hanya penggunaan *tolvaptan* dan *nesiritide* sebagai vasodilator.⁷ Penggunaan vasodilator sering dibatasi karena memberikan efek samping yaitu hipotensi, yang merupakan faktor risiko perburukan fungsi ginjal pada saat tatalaksana gagal jantung akut.¹⁴

Agen inotropik seperti *dobutamine*, *milrinone*, dan *dopamine* dapat digunakan sebagai terapi alternatif resistensi diuretik yang berefek langsung memperbaiki SKR tipe 1 dengan meningkatkan curah jantung, memperbaiki aliran darah ginjal, dan meningkatkan *output* ventrikel kanan; dengan demikian dapat mengurangi kongesti vena dan sistemik. Inotropik berguna untuk mengobati hipotensi dan curah jantung rendah.^{7,9} Obat inotropik baru seperti *levosimendan* dan *omecamptiv mecarbil*, dimana *levosimendan* merupakan salah satu agen inotropik yang menjanjikan dan sebagai vasodilator,^{7,16} namun, masih kurang bukti klinis yang mendukung terapi ini.

Penghambat Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS) pada SKR kronik

Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I) dan *angiotensin receptor blocker* (ARB) dapat berefek memperlambat penyakit ginjal kronis, namun memiliki kekurangan yaitu memberikan efek vasokonstriksi pada arteriol eferen dalam perburukan fungsi ginjal dan peningkatan kadar kreatinin.^{7,16} Enalapril yaitu ACE-I yang memiliki manfaat dalam penurunan gejala gagal jantung dan pengurangan rawat inap.⁷

Gabungan neprilysin/*renin-angiotensin inhibitor* (valsartan dan omapatrilat/sacubitril) menghasilkan tingkat penurunan GFR yang lebih lambat namun lebih sedikit disfungsi ginjal dan hiperkalemia dibandingkan dengan ACE-I (enalapril) sehingga dapat digunakan pada gagal jantung dengan toleransi ginjal yang memuaskan.^{7,16}

Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) dapat membantu memaksimalkan capaian supresi dari aktivitas RAAS oleh ACE-I dan ARB dengan mengatasi efek peningkatan kadar aldosteron sebagai efek dari penggunaan ACE-I dan ARB jangka panjang.⁸ Spironolakton dapat dipertimbangkan pada kondisi gagal jantung dengan penyakit ginjal kronis terutama pada pasien dengan peningkatan kadar BNP, penggunaannya dipertimbangkan dengan pemantauan ketat terhadap kalium dan fungsi ginjal karena dapat memberikan efek samping hiperkalemia.⁷

Beta-adrenergic blocker (metoprolol, bisoprolol, nebivolol dan carvedilol) direkomendasikan sebagai Kelas 1A untuk HFrEF oleh pedoman *American College of Cardiology Foundation/AHA* 2013 tentang pengelolaan gagal jantung karena berguna memperbaiki aliran darah dan memiliki sifat renoprotektif.^{7,9}

Terapi Perangkat Jantung

Implantable cardioverter-defibrillators (ICDs) pada penyakit ginjal kronis memiliki komplikasi yang tinggi mencakup infeksi, perdarahan, stenosis vena sentral dan regurgitasi tricuspid. *Subcutaneous* ICDs sebagai alternatif potensial dengan tanpa infeksi dan guncangan yang minimal.⁷ Aortix (Procyron) merupakan alat pompa jantung perkutan dan menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam perbaikan fungsi ginjal dan curah jantung. Alat ini sedang dalam proses fase uji klinis berikutnya.

Left Ventricular Assist Device (LAVD) merupakan alat pompa implan mekanik untuk meningkatkan curah jantung. Para ahli menyatakan LAVD bermanfaat bagi pasien SKR tipe 2. Dampak jangka panjang LAVD terhadap fungsi ginjal perlu diperhatikan walaupun terdapat perbaikan awal fungsi ginjal, termasuk pada pasien penyakit ginjal kronik. CardioMEMS merupakan alat hemodinamik implan yang bermanfaat bagi pasien gagal jantung sampai dengan penyakit ginjal kronik stadium 2 saja. Kekurangan alat implan yaitu termasuk kebutuhan terapi antikoagulan konstan dan risiko pelepasan alat, juga cedera ginjal akut dapat menginduksi hemolisis dan komplikasi ekstrakorporeal.⁹

Cardiac resynchronization therapy (CRT) merupakan alat pacu jantung secara elektrik mengaktifkan ventrikel kiri dan kanan dengan sinkron yang dapat meningkatkan kontraksi ventrikel dan mengurangi derajat regurgitasi mitral.^{7,8} Namun, tentunya masih belum terhindar dari dampak negatif paska terapi sehingga diperlukan pendekatan kolaboratif multidisiplin agar dapat mencapai hasil yang lebih baik dambil meminimalkan komplikasi.⁷

Dukungan mekanik sirkulasi dan fungsi ginjal digunakan pada syok kardiogenik dan untuk menunjang sirkulasi pada perawatan koroner yang berisiko tinggi. Penggunaan alat bantu ventrikel perkutan dapat mengurangi angka kejadian cedera ginjal akut.⁸

Tatalaksana pada SKR sekunder

Tatalaksana terhadap pasien SKR sekunder atau SKR tipe 5 tergantung dari penyebab penyakit yang mendasari. Pada sepsis sebagai penyakit penyebab, tatalaksana yang dapat diberikan yaitu antibiotik dini, resusitasi cairan dan terapi vasopresor, namun perlu diperhatikan dalam pemberian resusitasi cairan agar tidak memperburuk kelebihan volume. Terapi tambahan seperti kontrol sumber, ventilasi mekanis dan transfusi darah mungkin diperlukan dalam beberapa kasus. Pada

anemia, suplementasi zat besi untuk memperbaiki gejala dan rawat inap pada pasien gagal jantung.

Tatalaksana lainnya

Ekspansi volume berkaitan dalam keadaan pada pasien SKR sehingga terdapat beberapa tatalaksana non farmakologis lainnya yang berhubungan dengan volume darah. Dialisis merupakan pilihan paling umum untuk *Renal Replacement Therapy* (RRT) pada pasien penyakit ginjal stadium akhir. Jenis RRT *continuous* maupun *intermittent* tergantung dari onset penyakit. Hemodialisis ditambah dengan ultrafiltrasi bermanfaat mengurangi keadaan kembali masuk rumah sakit, lama rawat di rumah sakit dan bertahan hidup pada pasien SKR tipe 2. Peritoneal dialisis aman dan memiliki manfaat kontrol cairan bagi pasien SKR tipe 1 dan 2.⁹

Terapi *erythropoiesis stimulating agent* pada pasien gagal jantung, penyakit ginjal kronis, dan anemia dapat meningkatkan fungsi jantung, dengan mengurangi volume dan ukuran ventrikel kiri.¹⁶ *Sodium-glucose cotransporter 2* atau SGLT2 yaitu dapagliflozin dapat mengurangi gagal jantung rawat inap dan kematian kardiovaskular jika ditambahkan pada perawatan pasien gagal jantung dengan pasien fungsi ginjal normal sampai gangguan sedang.⁹

Transplantasi jantung dan ginjal merupakan pilihan bagi pasien dengan stadium akhir. Beberapa penelitian menunjukkan kombinasi transplantasi jantung dan ginjal menjadi pilihan aman pada pasien dengan gagal jantung dan ginjal yang menyertai. Pada pasien dengan dialisis dan penurunan laju filtrasi glomerulus mempunyai manfaat kelangsungan hidup jangka panjang dari transplantasi jantung dan ginjal. Namun masih terdapat keterbatasan dalam kurangnya organ donor khususnya kedua organ jantung dan ginjal dari donor yang sama, juga prosedur transplantasi yang membutuhkan biaya tinggi.⁹

Perawatan paliatif juga diperlukan untuk meningkatkan kualitas hidup. Dorongan psikososial dan spiritual pada pasien penyakit jantung dan ginjal kronis sangat diperlukan akibat kelelahan, tekanan, kecemasan, dan depresi.⁹

SIMPULAN

Diagnosis sindrom kardiorenal (SKR) baik dalam kondisi akut dan kronis dapat ditegakkan melalui pemeriksaan biomarker multi-organ dari sampel urin maupun darah, pencitraan (*imaging*), dan penilaian status volume SKR untuk membantu memberikan informasi terkait karakteristik gangguan baik struktural maupun fungsional SKR. Terdapat beberapa alat diagnostik baru, namun untuk kriteria diagnostik masih belum ada kepastian akibat kompleksnya patofisiologi penyebab. Penatalaksanaan primer pasien SKR meliputi koreksi kelebihan volume secara cepat akibat kongesti menggunakan tatalaksana diuretik dan pada keadaan resistensi diuretik dapat dilakukan alternatif terapi.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan pada studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gembillo G, Visconti L, Giusti MA, Siligato R, Gallo A, Santoro D, et al. Cardiorenal syndrome: New pathways and novel biomarkers. *Biomolecules* [Internet]. 2021;11(11):1–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34827580/>
2. Kemenkes RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. Kementerian Kesehatan RI [Internet]. 2018;53(9):59 & 79. Available from: https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-risikesdas-20181274.pdf
3. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2022;12(1):7–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2157171621000666>
4. Santoro D, Gembillo G, Andò G. Glomerular filtration rate as a predictor of outcome in acute coronary syndrome complicated by atrial fibrillation. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(5):10–3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32422873/>

5. Mörtberg J. Platelet Microparticles and Hemostatic Disturbances in Renal Insufficiency and Cardiovascular Disease. PQDT - Glob [Internet]. 2019;3. Available from: https://www.proquest.com/dissertations-theses/platelet-microparticles-hemostatic-disturbances/docview/2564468689/se-2?accountid=26642%0Ahttp://link.periodicos.capes.gov.br/sfxlcl41?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:dissertation&genre=di
6. Dharmeizar. Sindrom Kardiorrenal. In: Setiati S, editor. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (6th ed). Jakarta Pusat: InternaPublishing; 2014. p. 2184–5.
7. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(16):840–78.
8. Raina R, Nair N, Chakraborty R, Nemer L, Dasgupta R, Varian K. An Update on the Pathophysiology and Treatment of Cardiorenal Syndrome. *Cardiol Res*. 2020;11(2):76–88.
9. Savira F, Ruth M, Liew D. Cardiorenal syndrome multi-organ dysfunction involving the heart kidney and.pdf. *Br Pharmacol Soc*. 2020;177:2906–22.
10. Buliga-Finis ON, Ouatu A, Badescu MC, Dima N, Tanase DM, Richter P, et al. Beyond the Cardiorenal Syndrome: Pathophysiological Approaches and Biomarkers for Renal and Cardiac Crosstalk. *Diagnostics*. 2022;12(4):1–16.
11. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome: an overview. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(5): 382–90.
12. Lullo L Di, Reeves PB, Bellasi A, Ronco C. Cardiorenal syndrome in acute kidney injury. *Semin Nephrol* [Internet]. 2019;39(1):31–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.10.003>
13. Orvalho JS, Cowgill LD. Cardiorenal syndrome: diagnosis and management. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract* [Internet]. 2017;47(5):1083–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.05.004>
14. Thind GS, Loehrke M, Wilt JL. Acute cardiorenal syndrome: mechanisms and clinical implications. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(3):231–9.
15. Lin L, Zhou X, Dekkers IA, Lamb HJ. Cardiorenal syndrome: emerging role of medical imaging for clinical diagnosis and management. *J Pers Med*. 2021;11(8):734.
16. Rubinstein J, Sanford D. Treatment of cardiorenal syndrome. *Cardiol Clin* [Internet]. 2019;37(3):267–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.04.002>
17. Chitturi C, Novak JE. Diuretics in the management of cardiorenal syndrome. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2018;25(5):425–33. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.08.008>
18. Takahama H, Kitakaze M. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with heart failure: potential therapeutic targets. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2017;313(4):715–21.

Tabel 1. Tabel hasil kajian literatur

No.	Peneliti	Judul	Tahun	Study design	Topik bahasan
1.	Orvalho dan Cowgill ¹³	<i>Cardiorenal syndrome: diagnosis and management</i>	2017	<i>Article review</i>	Diagnosis dan tatalaksana
2.	Lin et al ¹⁵	<i>Cardiorenal syndrome: emerging role of medical imaging for clinical diagnosis and management</i>	2021	<i>Article review</i>	Diagnosis
3.	Buliga-Finis et al ¹⁰	<i>Beyond the cardiorenal syndrome: pathophysiological approaches and biomarkers for renal and cardiac crosstalk</i>	2022	<i>Article review</i>	Diagnosis
4.	Gembillo et al ¹	<i>Cardiorenal syndrome: new pathways and novel biomarkers</i>	2021	<i>Article review</i>	Diagnosis
5.	Takahama dan Kitakaze ¹⁸	<i>Pathophysiology of cardiorenal syndrome in patients with hearth failure: potensial therapeutic targets</i>	2017	<i>Article review</i>	Tatalaksana
6.	Rubinstein dan Sanford ¹⁶	<i>Treatment of cardiorenal syndrome</i>	2019	<i>Article review</i>	Tatalaksana
7.	Thind et al ¹⁴	<i>Acute cardiorenal syndrome: mechanisms and clinical implication</i>	2018	<i>Article review</i>	Diagnosis dan tatalaksana SKRTipe 1
8.	Lullo et al ¹²	<i>Cardiorenal syndrome in acute kidney injury</i>	2019	<i>Article review</i>	Diagnosis dan tatalaksana SKR Tipe 3
9.	Ronco et al ¹¹	<i>Cardiorenal syndrome: an overview</i>	2018	<i>Article review</i>	Diagnosis dan tatalaksana SKT Tipe 1-5
10.	Raina ⁸	<i>An update on the pathophysiology and treatment of cardiorenal syndrome</i>	2019	<i>Article review</i>	Diagnosis dan tatalaksana
11.	Savira et al ⁹	<i>Cardiorenal syndrome: multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature</i>	2020	<i>Article review</i>	Diagnosis dan tatalaksana
12.	Rangaswami ⁷	<i>Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies</i>	2019	<i>Article review</i>	Diagnosis dan tatalaksana
13.	Chitturi dan Novak ¹⁷	<i>Diuretics in the management of cardiorenal syndrome</i>	2018	<i>Article review</i>	Tatalaksana diuretik