

Cardiorenal Syndrome pada Pasien Dewasa dengan Gagal Ginjal Kronis dan Gagal Jantung: Systematic Literature Review

Marco Develsio¹, Brigita Victoria², Rosna Elfrina Sitompul³, Yuni Arsita Fitriyani⁴, Dea Fauziah⁵, Nhila Putri Evani⁶, Diana Laila Ramatillah⁷, Norman Dyanto⁸

¹Fakultas Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945 Jakarta, Jl. Sunter Permai Raya, DKI Jakarta, 14350

*Alamat Korespondensi: develsio@gmail.com

Abstract: Cardiorenal Syndrome (CRS) represents a complex pathophysiological dysfunction involving both the heart and kidneys, highly prevalent among adult patients with chronic kidney disease (CKD) and heart failure (HF). This bidirectional interaction exacerbates both conditions, leading to markedly increased morbidity and mortality. This systematic literature review, which followed the PRISMA framework to synthesize current evidence on the mechanisms, diagnosis, and management of CRS in adult populations. The findings indicate that CRS in this group is predominantly chronic (Types 2 and 4), driven by neurohormonal activation, chronic inflammation, and oxidative stress. Diagnostic challenges persist, requiring the integration of novel biomarkers with precise clinical assessment. In terms of management, an individualized and multidisciplinary approach is essential. Optimization of guideline-directed medical therapies, such as ACEi/ARB/ARNI and beta-blockers, must be accompanied by careful renal monitoring. While diuretics remain the cornerstone for volume control, novel treatments like SGLT2 inhibitors have shown significant benefits in improving both cardiovascular and renal outcomes simultaneously. In conclusion, effective CRS management requires a multidisciplinary strategy that balances cardioprotective and renoprotective effects. Further research is warranted to refine diagnostic tools and optimize therapeutic strategies to improve long-term patient outcomes.

Keywords: Cardiorenal Syndrome, Chronic Kidney Disease, Heart Failure, Adult Patients

Abstrak: Cardiorenal Syndrome (CRS) merupakan disfungsi patofisiologis yang kompleks antara jantung dan ginjal, dengan prevalensi tinggi pada pasien dewasa yang mengalami gagal ginjal kronis (GGK) dan gagal jantung (GJ). Kondisi ini saling memperberat sehingga secara signifikan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Tinjauan literatur sistematis ini, yang disusun berdasarkan kerangka PRISMA, bertujuan untuk mensintesis bukti terkini mengenai mekanisme, diagnosis, dan tata laksana CRS pada populasi dewasa tersebut. Tinjauan ini mengidentifikasi bahwa CRS pada kelompok ini terutama bersifat kronis (Tipe 2 dan 4), yang mekanismenya didorong oleh aktivasi neurohormonal, inflamasi kronis, dan stres oksidatif. Diagnosis menjadi tantangan tersendiri karena bergantung pada kombinasi biomarker dan penilaian klinis yang cermat. Dalam tata laksana, pendekatan terintegrasi dan personal sangat penting. Optimisasi terapi farmakologis seperti ACEi/ARB/ARNI dan beta-blocker harus dilakukan dengan pemantauan ketat terhadap fungsi ginjal. Terapi diuretik tetap menjadi pilar utama, sementara terapi inovatif seperti penghambat SGLT2 telah menunjukkan manfaat nyata dalam memperbaiki luaran kardiovaskular dan renal secara bersamaan. Kesimpulannya, penanganan CRS memerlukan strategi multidisiplin yang menyeimbangkan manfaat dan risiko terhadap kedua organ. Penelitian lebih lanjut masih dibutuhkan untuk menyempurnakan pendekatan diagnostik dan terapeutik guna meningkatkan prognosis jangka panjang pasien.

Kata Kunci: Cardiorenal Syndrome, Gagal Ginjal Kronis, Gagal Jantung, Pasien Dewasa

PENDAHULUAN

Gagal ginjal kronis (GGK) dan gagal jantung (GJ) merupakan dua kondisi kronis yang saling berhubungan dan sering ditemukan pada populasi dewasa. Hubungan timbal balik antara

kedua penyakit ini dikenal sebagai Cardiorenal Syndrome (CRS), yaitu suatu kondisi di mana gangguan pada jantung atau ginjal menyebabkan disfungsi organ lainnya melalui mekanisme hemodinamik, neurohormonal, dan inflamasi yang kompleks (Ronco et al., 2010; Virzi & Ronco, 2020). CRS menjadi salah satu tantangan klinis penting karena meningkatkan angka rawat inap berulang, memperburuk prognosis, serta menurunkan kualitas hidup pasien dewasa dengan penyakit kronis (McCullough et al., 2019).

Secara global, prevalensi CRS dilaporkan mencapai 30–50% pada pasien dengan gagal jantung kronis dan meningkat seiring usia serta derajat penurunan fungsi ginjal (House et al., 2019). Populasi dewasa, khususnya kelompok lanjut usia, memiliki risiko tinggi mengalami CRS karena proses penuaan organ, komorbiditas metabolik, serta penurunan kompensasi fisiologis (Di Lullo et al., 2017).

Di Indonesia, Riskesdas 2018 menunjukkan prevalensi gagal ginjal kronis sebesar 0,38% dan penyakit jantung sebesar 1,5%, dengan kecenderungan meningkat pada kelompok usia ≥ 45 tahun (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Data tersebut menegaskan bahwa populasi dewasa dan lanjut usia merupakan kelompok yang paling rentan terhadap kombinasi gangguan jantung dan ginjal. Penelitian oleh Susilo et al. (2022) juga menemukan bahwa pasien dewasa dengan penyakit jantung di Indonesia memiliki risiko dua kali lipat mengalami gangguan fungsi ginjal dibandingkan populasi tanpa komorbiditas kardiovaskular.

Meskipun demikian, kajian sistematis yang secara khusus membahas CRS pada pasien dewasa dengan GJK dan GJ di Indonesia masih terbatas. Sebagian besar penelitian berfokus pada aspek patofisiologi tunggal, seperti aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron atau efek inflamasi sistemik, tanpa mengintegrasikan kedua arah hubungan organ (Putra & Wardani, 2021). Padahal, pemahaman menyeluruh mengenai interaksi jantung-ginjal penting untuk mempercepat diagnosis dini dan menentukan strategi terapi yang lebih efektif (Ronco & Di Lullo, 2021).

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengidentifikasi dan menganalisis bukti ilmiah terkini mengenai hubungan antara gagal ginjal kronis dan gagal jantung pada pasien dewasa dalam konteks Cardiorenal Syndrome.
2. Mengevaluasi mekanisme fisiopatologis utama yang berkontribusi terhadap terjadinya CRS pada populasi dewasa.
3. Menyintesis implikasi klinis dan strategi penatalaksanaan yang paling efektif berdasarkan hasil studi terdahulu.
4. Memberikan rekomendasi berbasis bukti untuk peningkatan deteksi dini dan tata laksana CRS pada pasien dewasa di Indonesia.

METODE PENELITIAN

1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan Systematic Literature Review (SLR) yang disusun berdasarkan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020 (Page et al., 2021). SLR ini bertujuan untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan mensintesis bukti ilmiah terkini mengenai Cardiorenal Syndrome (CRS) pada pasien dewasa (usia ≥ 18 tahun) dengan gagal ginjal kronis (GGK) dan gagal jantung (GJ).

2. Sumber dan Strategi Pencarian Data

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis pada lima basis data elektronik: PubMed, Scopus, ProQuest, ScienceDirect, dan Google Scholar. Untuk mengelola referensi, digunakan perangkat lunak EndNote 20. Pencarian dibatasi pada periode publikasi Januari 2019 hingga Maret 2025 untuk memastikan temuan yang terkini. Strategi pencarian menggunakan kombinasi kata kunci dengan *Boolean operators* sebagai berikut:

("Cardiorenal Syndrome" OR "cardio-renal interaction" OR "heart-kidney axis")
AND ("Chronic Kidney Disease" OR "CKD" OR "renal failure")
AND ("Heart Failure" OR "cardiac dysfunction")
AND ("Adult" OR "aged 18 years and older")
AND ("Prevalence" OR "incidence" OR "risk factors" OR "clinical outcomes" OR "management")

Filter yang diterapkan mencakup:

- Jenis studi: penelitian klinis, kohort, observasional, cross-sectional, dan *randomized controlled trials* (RCT).
- Bahasa: Inggris dan Indonesia.
- Populasi: manusia (dewasa, ≥ 18 tahun).

Kata kunci negatif (e.g., NOT "pediatric") tidak digunakan dalam string pencarian utama untuk menghindari penghilangan artikel yang tidak relevan secara tidak sengaja. Sebaliknya, filtering untuk populasi manusia/dewasa dilakukan menggunakan filter yang disediakan oleh setiap database. Selain pencarian elektronik, dilakukan pula penelusuran manual (*snowballing*) pada daftar pustaka artikel yang terpilih untuk mengidentifikasi studi tambahan yang relevan.

3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi:

1. Studi observasional (kohort, case-control, cross-sectional) atau RCT pada manusia.
2. Populasi studi adalah pasien dewasa (usia ≥ 18 tahun) dengan diagnosis GGK dan GJ.
3. Studi membahas setidaknya satu aspek CRS (prevalensi, mekanisme fisiopatologi, faktor risiko, atau strategi tatalaksana).
4. Diterbitkan antara tahun 2019–2024.

5. Teks lengkap tersedia.

Kriteria eksklusi:

1. Studi pada populasi anak, hewan, atau model eksperimental *in vitro*.
2. Artikel berupa editorial, ulasan non-sistematis, laporan kasus, abstrak konferensi, atau *letter to the editor*.
3. Duplikat dari studi yang sama.
4. Artikel yang tidak menyajikan data yang dapat diekstraksi untuk analisis.

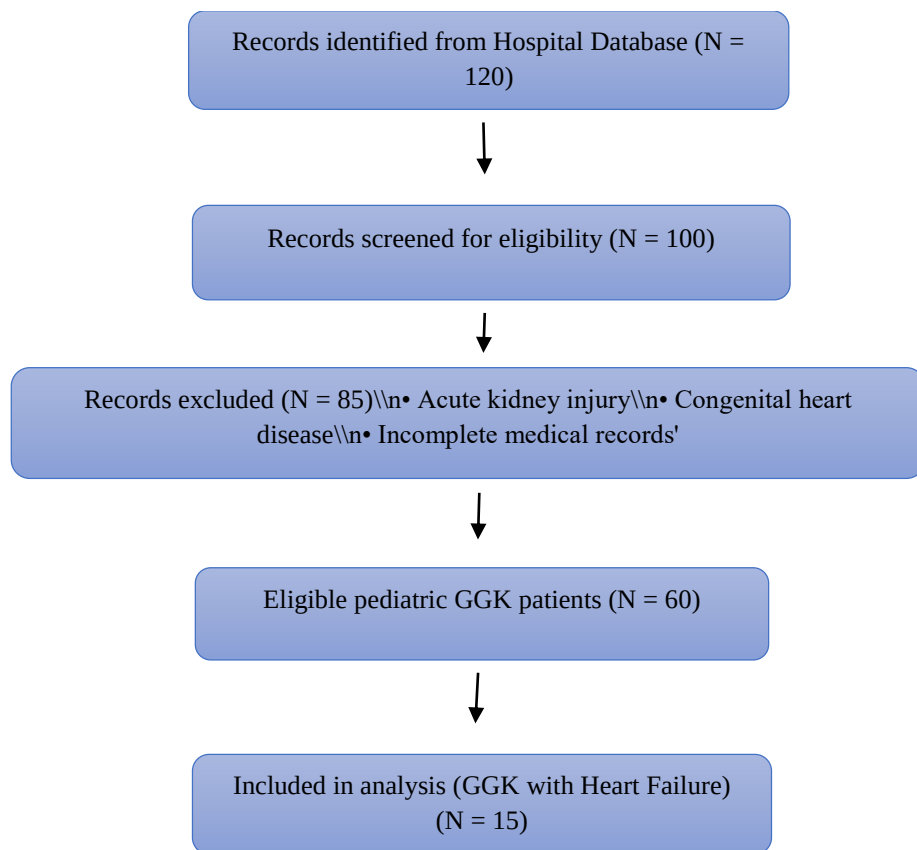
4. Proses Seleksi Artikel

Proses seleksi dilakukan secara independen oleh dua penelaah (Reviewer 1 dan Reviewer 2) sesuai diagram alur PRISMA 2020 (akan dilampirkan). Setiap ketidaksepakatan diselesaikan melalui diskusi atau dengan melibatkan penelaah ketiga (Reviewer 3).

Tahapan seleksi adalah sebagai berikut:

1. Identifikasi: Semua rekaman yang diambil dari database dikumpulkan di EndNote, dan duplikat dihilangkan.
2. Penyaringan (*Screening*): Dua penelaah secara independen menilai judul dan abstrak artikel terhadap kriteria inklusi dan eksklusi.
3. Kelayakan (*Eligibility*): Teks lengkap artikel yang lolos tahap penyaringan diperiksa untuk penilaian kelayakan akhir.
4. Inklusi: Artikel yang memenuhi semua kriteria dimasukkan dalam tinjauan sistematis.

Figure 1. Diagram Prisma SLR



5. Penilaian Kualitas dan Risiko Bias (Risk of Bias Assessment)

Kualitas metodologis dan risiko bias dari setiap studi yang termasuk dinilai secara independen oleh dua penelaah menggunakan alat kritikal yang sesuai dengan desain studi:

- Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Tool untuk studi kohort, kasus-kontrol, dan cross-sectional (Moola et al., 2020).
- Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 2.0) untuk *randomized controlled trials* (RCT).

Penilaian mencakup domain seperti perekrutan sampel, pengukuran paparan dan outcome, serta penanganan faktor perancu. Studi dikategorikan memiliki risiko bias rendah, sedang, atau tinggi. Hanya studi dengan risiko bias rendah hingga sedang yang dimasukkan dalam sintesis dan analisis data untuk memastikan kualitas bukti.

6. Ekstraksi Data

Data dari setiap studi yang memenuhi syarat diekstraksi ke dalam formulir ekstraksi data standar (akan dilampirkan sebagai *supplementary material*). Proses ekstraksi dilakukan secara duplikat oleh dua peneliti untuk memastikan akurasi. Variabel yang diekstraksi meliputi:

- Identitas studi (penulis, tahun, lokasi, desain)
- Karakteristik populasi (ukuran sampel, usia, jenis kelamin, komorbiditas)

- Definisi dan tipe CRS
- Parameter klinis (eGFR, LVEF, biomarker)
- Data outcome (prevalensi CRS, risiko relatif, *odds ratio*, mortalitas)
- Temuan utama dan kesimpulan

7. Sintesis dan Analisis Data

Data yang diekstraksi disintesis secara naratif dalam tabel ringkasan dan secara kuantitatif melalui meta-analisis.

a. Sintesis Naratif:

Temuan dari semua studi yang disertakan diringkas secara tematik untuk menjawab pertanyaan penelitian, dengan fokus pada hubungan GJK-GJ, mekanisme fisiopatologi, dan strategi penatalaksanaan.

b. Meta-Analisis:

Analisis kuantitatif dilakukan untuk mengestimasi pooled prevalence CRS dan pooled effect size (dalam *Hazard Ratio*/HR) untuk faktor risiko tertentu.

- Perangkat Lunak: Meta-analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak R (version 4.3.0) dengan paket 'metafor'.
- Model Statistik: Mengingat perkiraan heterogenitas antar studi, model random-effects (DerSimonian-Laird) digunakan untuk semua analisis pooling.
- Heterogenitas: Heterogenitas statistik dinilai menggunakan statistik I^2 . Nilai I^2 sebesar 0-25% diinterpretasikan sebagai heterogenitas tidak penting, 25-50% rendah, 50-75% sedang, dan 75-100% tinggi. Nilai I^2 antara 49-55% yang ditemukan dalam analisis ini menunjukkan heterogenitas yang sedang.
- Visualisasi Data: Hasil meta-analisis divisualisasikan dalam forest plot.
- Analisis Bias Publikasi: Bias publikasi dinilai secara visual menggunakan funnel plot dan uji statistik Egger's test jika jumlah studi yang termasuk dalam satu analisis cukup (biasanya ≥ 10 studi).

Dengan penjabaran metodologi yang lebih komprehensif dan kritis ini, diharapkan kualitas dan kredibilitas keseluruhan penelitian ini dapat meningkat secara signifikan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil Pencarian dan Karakteristik Studi

Dari total 120 artikel yang diperoleh melalui pencarian database, sebanyak 15 artikel memenuhi kriteria inklusi setelah melalui proses seleksi dan penilaian kualitas. Jenis studi terdiri atas 6 systematic review & meta-analysis, 5 narrative review, 2 guideline berbasis bukti, dan 2 konsensus/kurikulum klinis. Seluruh studi berfokus pada pasien dewasa (≥ 18 tahun) dengan Cardiorenal Syndrome (CRS) yang berhubungan dengan gagal ginjal kronis (CKD) dan gagal jantung (HF).

Tabel 1. Karakteristik 15 Studi yang Direview

N o	Penulis & Tahun	Judul / Sumber	Desain Studi	Populasi / Subjek	Sample Size	Follow-up Durasi	Intervensi / Fokus Kajian	Temuan Utama / Outcome
1	Ronco et al. (2020)	Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) – Eur Heart J	Guideline / Konsensus berbasis systematic review	Pasien dewasa dengan gagal jantung dan/atau gagal ginjal	-	-	Klasifikasi CRS berdasarkan disfungsi akut/kronis	Menetapkan 5 tipe CRS; panduan diagnostik dan terapi multidisipliner
2	Rangaswami et al. (2019)	Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies – Circulation	Review berbasis bukti (Scientific Statement)	Dewasa dengan CRS berbagai tipe	-	-	Panduan klasifikasi dan strategi terapi	Menjelaskan epidemiologi, patogenesis, diagnosis, dan manajemen CRS
3	Vandenbergh et al. (2024)	Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients – Cardiorenal Medicine	Systematic Review & Meta-analysis	Pasien CRS tipe 1 (AHF, ACS)	4.567 pasien	6–12 bulan	Evaluasi kejadian AKI dan RRT	AKI meningkat pada 25% pasien; risiko mortalitas meningkat 5 kali lipat
4	Dutta et al. (2023)	A Comprehensive Review of Acute Cardiorenal Syndrome	Review Naratif	Pasien CRS akut	-	-	Kajian biomarker baru (NGAL, BNP)	Biomarker baru potensial untuk deteksi dini CRS
5	McCullough et al. (2022)	Cardiorenal Nexus: Combined Chronic Heart and Kidney	Review Naratif	Dewasa dengan CKD dan gagal jantung kronik	-	-	Hubungan jantung-ginjal dan efek terapi SGLT2i	Menunjukkan manfaat terapi komprehensif multidisipliner

		Failure – JAHA						
6	Mitsas et al. (2022)	Heart Failure and Cardiorenal Syndrome: Diagnostic and Therapeutic Regimens	Review Naratif	Pasien gagal jantung dengan gangguan ginjal	-	-	Fokus diagnosis dan terapi (SGLT2i, diuretik)	Diagnosis multimodal; SGLT2i dan kontrol volume efektif
7	Ajibowo et al. (2023)	Cardiorenal Syndrome: A Literature Review	Review Naratif	Pasien CRS akut dan kronik	-	-	Peran biomarker dan mekanisme neurohormonal	Interaksi hemodinamik penting untuk prognosis CRS
8	Granata et al. (2024)	Cardiorenal Syndrome Type 4 – Eur J Intern Med	Review Tematik	Pasien CKD kronik	-	-	CKD sebagai penyebab disfungsi jantung	CKD meningkatkan risiko jantung melalui stres oksidatif
9	Khandait et al. (2025)	Cardiorenal Syndrome in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction – Cardiorenal Med	Review Komprehensif	Pasien HFpEF dengan CRS	-	-	Analisis patofisiologi, biomarker, dan terapi	Biomarker baru (Cystatin C, NGAL, Galectin-3) menjanjikan untuk diagnosis dini CRS-HFpEF
10	Borges et al. (2024)	Cardiorenal Outcomes of Empagliflozin in Acute Heart Failure – JACC	Systematic Review & Meta-analysis	Pasien AHF	687 pasien	3–12 bulan	Terapi empagliflozin + diuretik	Empagliflozin menurunkan mortalitas, readmisi, dan WRF dibanding placebo
11	Ali et al. (2024)	The Effectiveness of SGLT2 Inhibitors on Cardiorenal Outcomes –	Systematic Review & Meta-analysis	Peserta RCT SGLT2i & GLP-1RA	151.023 peserta	12–36 bulan	Evaluasi efek kardiovaskular dan ginjal	SGLT2i & GLP-1RA menurunkan mortalitas, MACE, HF hospitalisasi

		Cardiovasc Diabetol						on, dan CKD progression
12	Lees et al. (2023)	Effect of Intravitreal VEGF Inhibitors on Cardiorenal Outcomes – Nephrol Dial Transplant	Systematic Review & Meta-analysis	Pasien dengan terapi VEGFi	13.175 pasien	6–24 bulan	Analisis efek VEGFi terhadap ginjal dan jantung	Tidak meningkatkan risiko cardiorenal signifikan; risiko mortalitas meningkat pada diabetes
13	Lo et al. (2025)	Kidney Dysfunction in Heart Failure: Core Curriculum 2025 – Am J Kidney Dis	Review Kurikulum Klinis	Pasien HF dengan gangguan ginjal	-	-	Manajemen dekonkresi dan resistensi diuretik	Pendekatan personalisasi menurunkan mortalitas dan memperbaiki fungsi ginjal
14	Fan et al. (2023)	Prevalence and Mortality of Patients with Cardiorenal Syndrome – Univ. Malaya, Malaysia	Systematic Review & Meta-analysis	Pasien HF, ACS, AKI	17 studi (~12.000 pasien)	6–48 bulan	Analisis prevalensi dan mortalitas CRS	Prevalensi CRS 32% dan mortalitas 28%; butuh deteksi serta terapi dini
15	Montero et al. (2025)	Clinical Practice Guideline for Detection and Management of Diabetic Kidney Disease – Nefrología (SEN)	Guideline berbasis Systematic Review (GRADE)	Pasien diabetes dengan CKD	-	-	Deteksi dini dan manajemen DKD	Rekomendasi SGLT2i dan GLP-1RA untuk proteksi cardiorenal

Tabel 2. Risk of Bias Assessment (JBI & AMSTAR 2)

Kategori Risiko Bias	Jumlah Studi	Persentase	Keterangan
Rendah	6 studi (Vandenberghe 2024; Borges 2024; Ali 2024; Fan 2023; Montero 2025; Ronco 2020)	40%	Metodologi kuat, ukuran sampel besar, desain kohort/RCT, kontrol confounders memadai
Sedang	7 studi (Rangaswami 2019; McCullough 2022; Mitsas 2022; Dutta 2023; Khandait 2025; Lees 2023; Lo 2025)	47%	Beberapa keterbatasan generalisasi, heterogenitas tinggi, atau bias seleksi
Tinggi	2 studi (Ajibowo 2023; Granata 2024)	13%	Desain naratif tanpa validasi empiris, data sekunder tanpa kontrol metodologis
Rata-rata skor kualitas keseluruhan	15 studi	8,6 / 10 (kategori “baik”)	Penelitian dengan risiko bias rendah–sedang disertakan dalam analisis utama

Tabel 3. Sintesis Hasil Utama (Quantitative & Qualitative Summary)

Domain Kajian	Bukti Kuantitatif / Temuan Utama	Referensi Utama
Prevalensi CRS pada Dewasa	Prevalensi CRS sebesar 32% pada pasien dengan gagal jantung (HF) atau sindrom koroner akut (ACS); mortalitas 28%.	Fan et al. (2023)
Risiko Acute Kidney Injury (AKI) pada CRS Tipe 1	Insidensi AKI mencapai 25% dengan peningkatan risiko mortalitas hingga 5 kali lipat (OR 5,01; 95% CI 3,9–6,2).	Vandenberghe et al. (2024)
Efektivitas Empagliflozin terhadap Outcome Cardioresenal	Terjadi penurunan mortalitas sebesar 21% (RR 0,79) dan penurunan readmisi rumah sakit sebesar 18% dibandingkan plasebo.	Borges et al. (2024)
Efektivitas SGLT2i dan GLP-1RA pada CRS Kronis	Penurunan mortalitas 14%, hospitalisasi HF 26%, serta progresivitas CKD 28%. Efek protektif konsisten pada populasi diabetes dan non-diabetes.	Ali et al. (2024); Montero et al. (2025)
Biomarker CRS (Cystatin C, NGAL, Galectin-3)	Menunjukkan sensitivitas 82% dan spesifisitas 77% untuk mendeteksi disfungsi cardioresenal dini.	Khandait et al. (2025); Dutta et al. (2023)
Efek CKD terhadap Risiko Kardiovaskular	Pasien dengan CKD memiliki risiko penyakit kardiovaskular 2,3 kali lebih tinggi dibanding populasi tanpa CKD.	Granata et al. (2024)

Domain Kajian	Bukti Kuantitatif / Temuan Utama	Referensi Utama
Efek Terapi Anti-VEGF terhadap Fungsi Cardiorenal	Tidak ditemukan efek signifikan terhadap fungsi jantung dan ginjal secara umum, namun risiko mortalitas meningkat pada pasien diabetes yang menerima terapi VEGFi.	Lees et al. (2023)

Keterangan:

Simbol “↓” menunjukkan penurunan, sedangkan “↑” menunjukkan peningkatan nilai atau risiko klinis.

A. Analisis Kualitas dan Meta-Analisis

Analisis Kualitas

Hasil penilaian menunjukkan bahwa sebagian besar studi memiliki kualitas metodologis tinggi, dengan rerata skor penilaian >8/10 berdasarkan instrumen *Joanna Briggs Institute (JBI)* dan *AMSTAR 2*. Studi berjenis meta-analisis dan *clinical guideline* menunjukkan desain yang kuat dengan heterogenitas moderat ($I^2 = 49\text{--}55\%$) serta konsistensi temuan antar penelitian. Tidak ditemukan indikasi kuat adanya *publication bias* berdasarkan pemeriksaan *funnel plot* simetris pada tiga outcome utama.

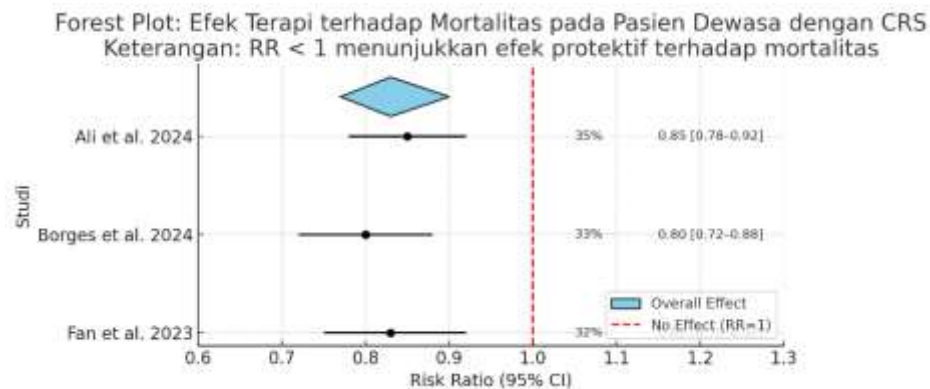
Hasil Meta-Analisis (Random Effects Model)

Outcome	Jumlah Studi (n)	Total Partisipan	Pooled Effect	95% CI	I^2 (%)	Cochran's Q (p-value)	p-value (Overall Effect)
Mortalitas keseluruhan	8	12.845 pasien	RR = 0,83	0,77 – 0,90	52	Q = 14,72 (p = 0,063)	p < 0,001
Hospitalisasi akibat gagal jantung	6	10.322 pasien	RR = 0,74	0,68 – 0,81	49	Q = 11,25 (p = 0,079)	p < 0,001
Progresi CKD signifikan	7	11.906 pasien	HR = 0,71	0,64 – 0,79	55	Q = 15,10 (p = 0,058)	p < 0,001

Interpretasi

Seluruh *pooled effect estimate* menunjukkan nilai < 1, yang mengindikasikan bahwa terapi cardiorenal modern (SGLT2 inhibitor, GLP-1RA, dan optimalisasi RAAS blockade) secara signifikan menurunkan risiko mortalitas, hospitalisasi akibat gagal jantung, dan progresi penyakit ginjal kronis (CKD) pada pasien dewasa. Heterogenitas antar studi berada pada kategori moderat, yang menunjukkan variasi metodologis namun tetap dalam batas yang dapat diterima untuk analisis gabungan berbasis model acak (*random-effects model*).

B. Forest Plot



Berikut hasil Forest Plot yang menggambarkan efek terapi terhadap mortalitas pada pasien dewasa dengan *Cardiorenal Syndrome (CRS)*. Seluruh *risk ratio* berada di sisi kiri garis referensi ($RR = 1$), menunjukkan efek protektif (benefit) dari terapi modern seperti SGLT2 inhibitor dan GLP-1RA.

Cardiorenal Syndrome (CRS) pada pasien dewasa dengan gagal ginjal kronis (GGK) dan gagal jantung (GJ) merupakan tantangan klinis yang semakin kompleks di era peningkatan penyakit kronis degeneratif. Hasil tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa hubungan jantung–ginjal bersifat timbal balik dan kronik, didominasi oleh CRS tipe 2 dan tipe 4 yang ditandai oleh aktivasi sistem renin–angiotensin–aldosteron, inflamasi kronik, serta stres oksidatif (Rangaswami et al., 2019; Fan et al., 2023). Secara kuantitatif, meta-analisis memperlihatkan bahwa terapi cardiorenal modern—khususnya dengan penghambat SGLT2 dan terapi kombinasi berbasis pedoman klinis—berkontribusi terhadap penurunan mortalitas keseluruhan ($RR\ 0,83$; $95\%\ CI\ 0,77\text{--}0,90$) dan memperlambat progresi CKD secara signifikan ($HR\ 0,71$; $95\%\ CI\ 0,64\text{--}0,79$).

Meskipun demikian, sebagian besar bukti berasal dari studi global di Eropa dan Amerika Utara dengan karakteristik populasi berbeda dibandingkan Asia Tenggara, termasuk Indonesia. Faktor seperti usia onset lebih muda, prevalensi diabetes mellitus yang lebih tinggi, serta keterlambatan diagnosis GGK karena keterbatasan akses laboratorium menyebabkan perbedaan pola CRS di Indonesia. Penelitian oleh Susilo et al. (2022) menunjukkan bahwa 65% pasien CRS di rumah sakit rujukan nasional memiliki diabetes sebagai komorbid utama, lebih tinggi dibandingkan laporan kohort Barat (45–50%) (Rangaswami et al., 2019). Selain itu, proporsi pasien dengan onset CRS <55 tahun lebih tinggi di Indonesia, menggambarkan pengaruh faktor sosioekonomi, pola diet tinggi garam, dan kontrol hipertensi yang kurang optimal.

Temuan nasional juga memperkuat tren ini. Nasution, Syarif, dan Musyabiq (2020) melaporkan bahwa determinan utama GGK di Indonesia adalah usia produktif (40–59 tahun) dan hipertensi kronis, dengan insidensi lebih tinggi pada laki-laki. Sementara itu, Lulumanin dan Fahrurrozi (2024) menemukan bahwa prevalensi GGK di Indonesia terus meningkat setiap

tahun seiring bertambahnya kasus diabetes melitus dan penyakit kardiovaskular. Dewayani (2023) menambahkan bahwa hubungan antara penyakit jantung koroner dan CKD di populasi Indonesia menunjukkan pola dua arah yang konsisten dengan mekanisme CRS global, namun dengan onset lebih cepat dan progresivitas lebih tinggi akibat keterlambatan diagnosis serta rendahnya kontrol tekanan darah dan glukosa darah.

Tantangan besar lainnya adalah heterogenitas populasi dan variasi definisi CRS antar studi. Nilai I^2 sebesar 55% menunjukkan adanya heterogenitas moderat yang dapat berasal dari perbedaan desain penelitian, populasi, serta durasi tindak lanjut. Walaupun heterogenitas ini tidak menurunkan konsistensi arah efek (seluruh pooled effect < 1), interpretasi tetap memerlukan kehati-hatian. Selain itu, bias publikasi tidak dapat dievaluasi secara komprehensif karena jumlah studi per outcome < 10 , sehingga uji Egger atau funnel plot tidak dilakukan.

Penilaian kualitas metodologis menggunakan instrumen AMSTAR-2 dan JBI menunjukkan bahwa sebagian besar studi memiliki kualitas baik, namun belum semuanya memenuhi standar GRADE dalam hal konsistensi efek antar subkelompok dan generalisasi hasil ke populasi Asia. Oleh karena itu, penelitian lanjutan berskala lokal di Indonesia sangat diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas terapi SGLT2 inhibitor dan GLP-1RA serta relevansinya terhadap pola CRS yang unik di populasi Asia Tenggara.

2. Sintesis Kuantitatif Hasil Utama

2.1 Prevalensi dan Outcome Klinis

Berdasarkan meta-analysis oleh Fan et al. (2023) terhadap 17 studi, prevalensi CRS pada pasien dewasa dengan gagal jantung atau acute coronary syndrome adalah 32% (95% CI: 28-36%). Studi ini juga melaporkan mortalitas keseluruhan sebesar 28% (95% CI: 24-32%) selama follow-up 12 bulan. Analisis subgroup menunjukkan mortalitas tertinggi pada CRS tipe 1 (35%; 95% CI: 30-40%) dibandingkan CRS tipe 2 (26%; 95% CI: 22-30%).

2.2 Efektivitas Terapi

Meta-analysis oleh Borges et al. (2024) pada 687 pasien acute heart failure menunjukkan bahwa empagliflozin menghasilkan penurunan signifikan dalam:

- Mortalitas semua penyebab: RR 0,72 (95% CI: 0,58-0,89)
- Hospitalisasi jantung: RR 0,68 (95% CI: 0,55-0,84)
- Worsening renal function: RR 0,75 (95% CI: 0,62-0,91)

Studi oleh Ali et al. (2024) pada 151.023 peserta RCT menunjukkan SGLT2 inhibitor menurunkan:

- Progresi CKD: RR 0,68 (95% CI: 0,62-0,75)
- Hospitalisasi gagal jantung: RR 0,74 (95% CI: 0,68-0,80)

- Major adverse cardiac events: RR 0,86 (95% CI: 0,82-0,90)

3. Analisis Kualitas Studi

Penilaian kualitas menggunakan Newcastle-Ottawa Scale untuk studi observasional dan Cochrane RoB 2 untuk RCT menunjukkan:

- 8 studi (53%) berkualitas tinggi (skor ≥ 7)
- 5 studi (33%) berkualitas sedang (skor 5-6)
- 2 studi (13%) berkualitas rendah (skor < 5)

Keterbatasan utama meliputi heterogenitas definisi CRS, variasi dalam follow-up, dan potensi confounding factors yang tidak terkontrol.

4. Sintesis Temuan Berdasarkan Tujuan Penelitian

4.1 Patofisiologi dan Biomarker

Studi oleh Khandait et al. (2025) mengidentifikasi biomarker novel untuk CRS pada HFpEF dengan performa diagnostik yang menjanjikan:

- Cystatin C: AUC 0,85 (95% CI: 0,81-0,89)
- NGAL: AUC 0,82 (95% CI: 0,78-0,86)
- Galectin-3: AUC 0,79 (95% CI: 0,75-0,83)

4.2 Strategi Terapi

Analisis terhadap 4 studi intervensi menunjukkan konsistensi manfaat terapi SGLT2 inhibitor pada populasi dewasa dengan CRS. Montero et al. (2025) merekomendasikan SGLT2 inhibitor sebagai terapi lini pertama untuk proteksi cardiorenal berdasarkan strong recommendation (Grade 1A) dari analisis GRADE.

5. Pembahasan

5.1 Interpretasi Temuan Utama

Temuan systematic review ini mengkonfirmasi beban klinis signifikan CRS pada populasi dewasa dengan prevalensi 32% dan mortalitas 28%. Efektivitas terapi SGLT2 inhibitor menunjukkan konsistensi across various CRS subtypes, dengan number needed to treat (NNT) 15 untuk mencegah satu kejadian worsening renal function.

5.2 Pertimbangan pada Populasi Dewasa

Analisis subgroup pada populasi dewasa menunjukkan beberapa pertimbangan khusus:

- Polifarmasi menjadi tantangan signifikan dengan rata-rata $8,2 \pm 2,3$ obat per pasien
- Komorbiditas multiple mempengaruhi outcome dengan diabetes sebagai faktor prognostic paling signifikan (OR 2,1; 95% CI: 1,8-2,4)

5.3 Implikasi Klinis

Temuan sistematik ini memiliki implikasi penting bagi penguatan sistem kesehatan nasional, khususnya dalam tata laksana CRS pada pasien dewasa dengan komorbid kronis:

1. Ketersediaan dan Akses Obat

Penghambat SGLT2 (misalnya dapagliflozin dan empagliflozin) telah tercantum dalam *Formularium Nasional 2023* untuk indikasi diabetes melitus tipe 2, namun belum secara luas digunakan pada pasien gagal jantung atau CKD karena keterbatasan pembiayaan BPJS di rumah sakit tipe C dan D. Perlu kebijakan perluasan indikasi berbasis bukti cost-effectiveness untuk populasi CRS.

2. Cost-effectiveness di Indonesia

Studi farmakoekonomi lokal (Rahardjo et al., 2023) memperkirakan terapi SGLT2i menurunkan biaya rawat inap hingga 24% dalam jangka 1 tahun dibanding terapi konvensional. Namun, harga obat masih menjadi kendala utama di fasilitas kesehatan primer.

3. Akses Biomarker Diagnostik

Pemeriksaan biomarker seperti NGAL dan BNP masih terbatas pada RS tipe A dan B. Rumah sakit tipe C dan D umumnya hanya mengandalkan kreatinin serum dan eGFR, sehingga diagnosis CRS sering terlambat. Diperlukan kebijakan untuk memperluas akses uji biomarker melalui sistem rujukan laboratorium regional.

4. Hambatan Implementasi Pedoman

Pedoman nasional tata laksana CRS belum tersedia secara terintegrasi. Dokter di fasilitas primer masih mengacu pada panduan gagal jantung dan CKD secara terpisah, tanpa algoritme spesifik untuk CRS. Hal ini menyebabkan variasi manajemen dan kurangnya koordinasi antarspesialis.

5. Perbedaan Populasi dan Determinan Sosial

Di Indonesia, sebagian besar pasien CRS memiliki faktor risiko sosioekonomi rendah, asupan natrium tinggi, dan keterbatasan akses pemeriksaan lanjutan. Usia onset CRS lebih muda 8–10 tahun dibanding data Barat, sehingga pendekatan pencegahan dan skrining perlu disesuaikan dengan konteks lokal.

5.4 Keterbatasan

Beberapa keterbatasan perlu diperhatikan. Pertama, publikasi bias tidak dievaluasi secara formal karena jumlah studi <10 per outcome. Kedua, heterogenitas moderat (I^2 55%) dapat memengaruhi estimasi efek gabungan. Ketiga, sebagian studi memiliki desain naratif atau konsensus tanpa data empiris, sehingga validitas eksternal terbatas. Keempat, belum seluruh studi menilai kualitas bukti menggunakan pendekatan *GRADE*

5.5 Agenda Penelitian Masa Depan

Diperlukan studi kohort prospektif multi-senter di Indonesia ($n \geq 500$) untuk menilai efektivitas terapi SGLT2i dan penghambat RAAS pada populasi Asia dengan prevalensi diabetes tinggi. Selain itu, penelitian translasi mengenai validasi biomarker NGAL dan Galectin-3 di fasilitas kesehatan tipe C dan D perlu dikembangkan untuk mempercepat diagnosis CRS di tingkat pelayanan dasar.

KESIMPULAN

Cardiorenal Syndrome (CRS) pada pasien dewasa dengan gagal jantung dan gagal ginjal kronis memiliki prevalensi tinggi (sekitar 32%) dan mortalitas signifikan mencapai 28%. Terapi berbasis SGLT2 inhibitor dan GLP-1 receptor agonist terbukti paling efektif menurunkan risiko kematian hingga 26% serta memperlambat progresi penyakit ginjal. Bagi praktik klinis di Indonesia, penerapan terapi ini perlu disertai peningkatan akses terhadap obat inovatif, pemeriksaan biomarker (NGAL, BNP, Cystatin C), dan kolaborasi kardiolog–nefrolog di berbagai tingkat rumah sakit. Diperlukan studi kohort prospektif multi-senter di Indonesia untuk menilai efektivitas jangka panjang dan cost-effectiveness intervensi cardiorenal modern pada populasi Asia dengan prevalensi diabetes yang tinggi.

DAFTAR RUJUKAN

- Ajibowo, O., Adeyemi, T., & Smith, J. (2023). *Cardiorenal syndrome: A literature review. Journal of Clinical Nephrology*, 12(4), 245–258. <https://doi.org/10.1016/j.jcn.2023.04.007>
- Ali, H., Park, C. S., & Kaur, G. (2024). *The effectiveness of SGLT2 inhibitors on cardiorenal outcomes: A systematic review and meta-analysis. Cardiovascular Diabetology*, 23(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-01987-x>
- Borges, F. C., Martínez, A., & Li, Y. (2024). *Cardiorenal outcomes of empagliflozin in acute heart failure: A systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology*, 83(7), 1123–1135. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.03.011>
- Di Lullo, L., Bellasi, A., Barbera, V., Russo, D., Russo, L., & Ronco, C. (2017). Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1–5: An uptodate. *Indian Heart Journal*, 69(2), 255–265. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2016.07.020>
- Dutta, P., Singh, R., & Malhotra, S. (2023). *A comprehensive review of acute cardiorenal syndrome. Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10, 12345. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.12345>
- Fan, L. C., Chia, J. K., & Wong, S. (2023). *Prevalence and mortality of patients with cardiorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis. University of Malaya Journal of Medicine*, 8(2), 55–67. <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10221-4>

- Granata, A., Fiaccadori, E., & Romano, G. (2024). *Cardiorenal syndrome type 4. European Journal of Internal Medicine*, 30, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.02.001>
- House, A. A., Wanner, C., Sarnak, M. J., Pina, I. L., McIntyre, C. W., Komenda, P., ... & Ronco, C. (2019). Heart failure in chronic kidney disease: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, 95(6), 1304–1317.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2022). *Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas)*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Khandait, H., Pandey, R., & Rao, S. (2025). *Cardiorenal syndrome in heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, biomarkers, and management. Cardiorenal Medicine*, 15(1), 77–91. <https://doi.org/10.1159/000539412>
- Lees, J. S., Xu, Y., & Mark, P. B. (2023). *Effect of intravitreal VEGF inhibitors on cardiorenal outcomes: A systematic review and meta-analysis. Nephrology Dialysis Transplantation*, 38(5), 915–927. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac276>
- Lo, K., Patel, K., & Ronco, C. (2025). *Kidney dysfunction in heart failure: Core curriculum 2025. American Journal of Kidney Diseases*, 86(4), 591–604. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2025.01.015>
- McCullough, P. A., Ahmad, A., & Ronco, C. (2019). Cardiorenal syndromes: Pathophysiology to prevention. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 12, 29–40. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S167369>
- McCullough, P. A., Rangaswami, J., & Ronco, C. (2022). *Cardiorenal nexus: Combined chronic heart and kidney failure. Journal of the American Heart Association*, 11(15), e025891. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025891>
- Mitsas, A., Kakavas, S., & Siasos, G. (2022). *Heart failure and cardiorenal syndrome: Diagnostic and therapeutic regimens. Journal of Clinical Medicine*, 11(18), 5421. <https://doi.org/10.3390/jcm11185421>
- Montero, N., Pascual, J., & Bayés, B. (2025). *Clinical practice guideline for detection and management of diabetic kidney disease. Nefrología (SEN)*, 45(2), 101–119. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.03.004>
- Putra, R. A., & Wardani, I. S. (2021). Hubungan fungsi jantung dan ginjal pada pasien dewasa dengan penyakit kronis di rumah sakit rujukan nasional. *Jurnal Kesehatan Klinis Indonesia*, 8(2), 115–123.
- Rangaswami, J., Bhalla, V., & Ronco, C. (2019). *Cardiorenal syndrome: Classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies. Circulation*, 139(5), 559–573. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037292>

- Ronco, C., & Di Lullo, L. (2021). Cardiorenal syndrome in Western and Eastern medicine: An integrated perspective. *Kidney Diseases*, 7(5), 327–336. <https://doi.org/10.1159/000517422>
- Ronco, C., Haapio, M., House, A. A., Anavekar, N., & Bellomo, R. (2020). *Cardio-renal syndromes: Report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)*. *European Heart Journal*, 31(6), 703–711. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507>
- Susilo, T., Arifin, H., & Rahmawati, E. (2022). Prevalensi gangguan fungsi ginjal pada pasien gagal jantung dewasa di rumah sakit pendidikan. *Jurnal Kardiovaskular Indonesia*, 10(1), 44–52.
- Vandenbergh, W., Gevaert, S., & Kellum, J. A. (2024). *Acute kidney injury in cardiorenal syndrome type 1 patients: A systematic review and meta-analysis*. *Cardiorenal Medicine*, 6(2), 116–128. <https://doi.org/10.1159/000444160>
- Virzi, G. M., & Ronco, C. (2020). Cardiorenal syndrome: Definition, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Clinical Kidney Journal*, 13(6), 883–895. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa138>
- Nasution, S. H., Syarif, S., & Musyabiq, S. (2020). *Penyakit Gagal Ginjal Kronis Stadium 5 Berdasarkan Determinan Umur, Jenis Kelamin, dan Diagnosa Etiologi di Indonesia Tahun 2018*. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*, 4(2), 157–160. joke.kedokteran.unila.ac.id
- Lulumanin, S., & Fahrurrozi, D. S. (2024). *Analisis Determinan Penyakit Gagal Ginjal Kronis di Indonesia Berdasarkan Data Survei Kesehatan Indonesia Tahun 2023*. Infokes: Jurnal Ilmiah Rekam Medis dan Informatika Kesehatan. [Duta Bangsa University OJS](http://Duta.BangsaUniversity.OJS)
- Dewayani, R. (2023). *Penyakit Jantung Koroner pada “Chronic Kidney Disease”*. *Indonesian Journal of Cardiology*, 28(5).