

## Tatalaksana Gagal Jantung Akut pada pasien dengan Gangguan Fungsi Ginjal

Muhammad A. Basalamah

Gagal jantung (GJ) merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas kardiovaskular. Dalam kurun waktu 20 tahun terakhir jumlah pasien GJ terus meningkat hingga mencapai 155%. Hal ini terjadi karena populasi usia lanjut terus bertambah dan tatalaksana infark miokard akut semakin berkembang.<sup>1</sup> Gagal jantung akut (GJA) merupakan salah satu penyakit yang menghabiskan biaya perawatan kesehatan terbesar. Sekitar 47% pasien GJA yang pulang dari perawatan rumah sakit, akan menjalani rawat ulang dalam kurun waktu 90 hari. Yang menjadi alasan utama adalah, perawatan medis yang kurang agresif, terapi sub-optimal dan tingkat kepatuhan pasien yang rendah.<sup>2</sup>

Insufisiensi renal berkaitan erat dengan GJ, baik dalam patofisiologi maupun tatalaksana. Studi *SOLVD* (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) membuktikan bahwa, sepertiga pasien yang didiagnosis GJ mempunyai laju filtrasi glomerular < 60 ml/menit. Sedangkan studi *PRIME - II* (*Second Prospective Randomized study of Ibopamine on Mortality and Efficacy*) membuktikan bahwa, separuh pasien GJ berat sudah mengalami gangguan fungsi renal.<sup>3-5</sup> Studi ini juga menyebutkan bahwa, pada pasien GJ yang disertai insufisiensi renal, mempunyai risiko kematian 2 kali lebih besar dibandingkan bila fungsi ginjalnya baik. Sedangkan studi

*SOLVD* menyebutkan bahwa risiko kematian pada pasien dengan insufisiensi renal adalah 40%.<sup>3-5</sup> Fungsi ginjal juga sangat penting dalam tatalaksana GJ dikaitkan dengan penggunaan obat-obatan, misalnya penyekat Enzim Konverting Angiotensin (EKA), penghambat reseptor angiotensin II (ARB), spironolakton dan digoksin.<sup>3-5</sup> Yang menjadi fokus perhatian adalah, Peningkatan efek samping obat-obatan tersebut bila ada insufisiensi renal.<sup>3</sup> Semua pedoman tatalaksana GJ yang telah disusun mencantumkan rekomendasi tatalaksana bila GJ disertai insufisiensi renal.<sup>6</sup>

### Definisi

Secara umum GJ didefinisikan sebagai suatu sindroma klinis, yang memperlihatkan kegagalan sirkulasi akibat disfungsi jantung; sehingga aliran darah dan suplai oksigen ke jaringan berkurang, dan tidak mencukupi kebutuhan metabolisme tubuh. Hingga sekarang belum ada definisi yang tegas untuk GJA. Beberapa studi menyebutkan tanda-tanda GJA berdasarkan edema tungkai lebih dari 2 mm, bunyi ronchi basah halus (*rales*) pada auskultasi paru, PCWP > 18 mmHg, tekanan jantung kanan > 10 mmHg, atau peningkatan berat badan > 4,5 kg. Beberapa studi lainnya juga merekomendasikan kadar *brain natriuretic peptide* (BNP) endogen > 80 pg/ml sebagai kriteria diagnostik. Meskipun GJA dapat timbul pada semua tahap GJ, tetapi lebih sering terjadi pada GJ yang sudah disertai kelainan struktural, atau yang pernah mengalami GJ sebelumnya.<sup>7,8</sup>

---

Dari Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia  
Pusat Jantung Nasional, Harapan Kita, Jakarta.

## Klasifikasi

Gagal jantung dibedakan menurut 3 sistem klasifikasi, yaitu: 1) klasifikasi *American Heart Association (AHA)*, 2) klasifikasi *The New York Heart Association (NYHA)*, dan 3) klasifikasi status hemodinamik (tabel 1, 2, 3).

Klasifikasi NYHA kurang baik untuk menilai prognostik, karena beratnya keluhan dan gejala dapat berubah-ubah dengan terapi farmakologis dan non farmakologis yang sama.<sup>7</sup>

Sistem klasifikasi status hemodinamik memerlukan pemahaman parameter baku hemodinamik<sup>8</sup> yaitu: indeks kardiak, tekanan baji kapiler pulmonal (*pulmonary capillary wedge pressure = PCWP*), dan resistensi vaskular perifer. Semua parameter tersebut dapat diperoleh dengan menggunakan kateter *Swan-Ganz* yang dimasukkan melalui vena jugularis ke atrium kanan, ventrikel kanan, kemudian arteri pulmonal.<sup>2,9</sup> Hubungan antara ketiga jenis klasifikasi dapat dilihat pada gambar 1.

### Curah jantung (cardiac output)

Curah jantung adalah jumlah darah yang dipompa keluar dari jantung setiap menit. Karena setiap pasien memiliki ukuran badan berbeda, maka nilai normal curah jantung pun bervariasi.

**Indeks kardiak (cardiac index)** adalah curah jantung per m<sup>2</sup> luas permukaan tubuh; parameter ini dalam praktek klinik lebih disukai. Nilai normal indeks kardiak pada individu normal adalah 2,5-4,2 L/menit/m<sup>2</sup>. Salah satu cara untuk menambah indeks kardiak dengan cepat adalah memakai obat golongan inotropik dan kronotropik positif; tetapi kebutuhan oksigen miokard juga akan meningkatkan. Secara umum peningkatan beban kerja miokard akan meningkatkan risiko takhiaritmia ventrikel. Jika curah jantung dapat ditingkatkan dengan obat yang hanya mempunyai efek inotropik positif saja, maka kenaikan beban kerja miokard akan lebih kecil dibanding jika obat juga berefek kronotropik positif. Indeks kardiak juga dipengaruhi oleh beban awal (*preload*) dan beban akhir (*afterload*).<sup>2,9</sup>

### Preload

*Preload* adalah beban awal ventrikel sebelum kontraksi. PCWP mencerminkan *preload* - bila tak ada obstruksi pada segmen *wedge* dan atrium kiri. Penambahan *preload* pada PCWP yang rendah, akan meningkatkan indeks kardiak melalui kenaikan isi sekuncup (*stroke volume*). Peningkatan PCWP akan

diikuti oleh kenaikan indeks kardiak, sampai pada suatu titik dimana peningkatan PCWP tidak lagi menambah indeks kardiak (hukum Starling). Ketika PCWP meningkat > 18-20 mmHg, terjadi dorongan cairan dari vaskular ke jaringan paru dan mengakibatkan gejala bendungan paru. Pada GJA dengan bendungan paru, mengurangi *preload* hingga PCWP 16-18 mmHg merupakan target yang diharapkan.<sup>2,9</sup>

**Tabel 1.** Klasifikasi *American Heart Association*<sup>7</sup>

- ♥ *Tahap A:* kelompok pasien yang mempunyai risiko terjadi kelainan struktural jantung dan GJ.
- ♥ *Tahap B:* kelompok pasien yang telah mengalami kelainan struktural jantung, tetapi belum ada gejala-gejala GJ.
- ♥ *Tahap C:* kelompok pasien yang telah mengalami kelainan struktural jantung disertai gejala-gejala GJ yang masih berespons terhadap terapi.
- ♥ *Tahap D:* kelompok pasien yang refrakter terhadap terapi konvensional, sehingga memerlukan alat bantu ventrikel, transplantasi dan perawatan paliatif.

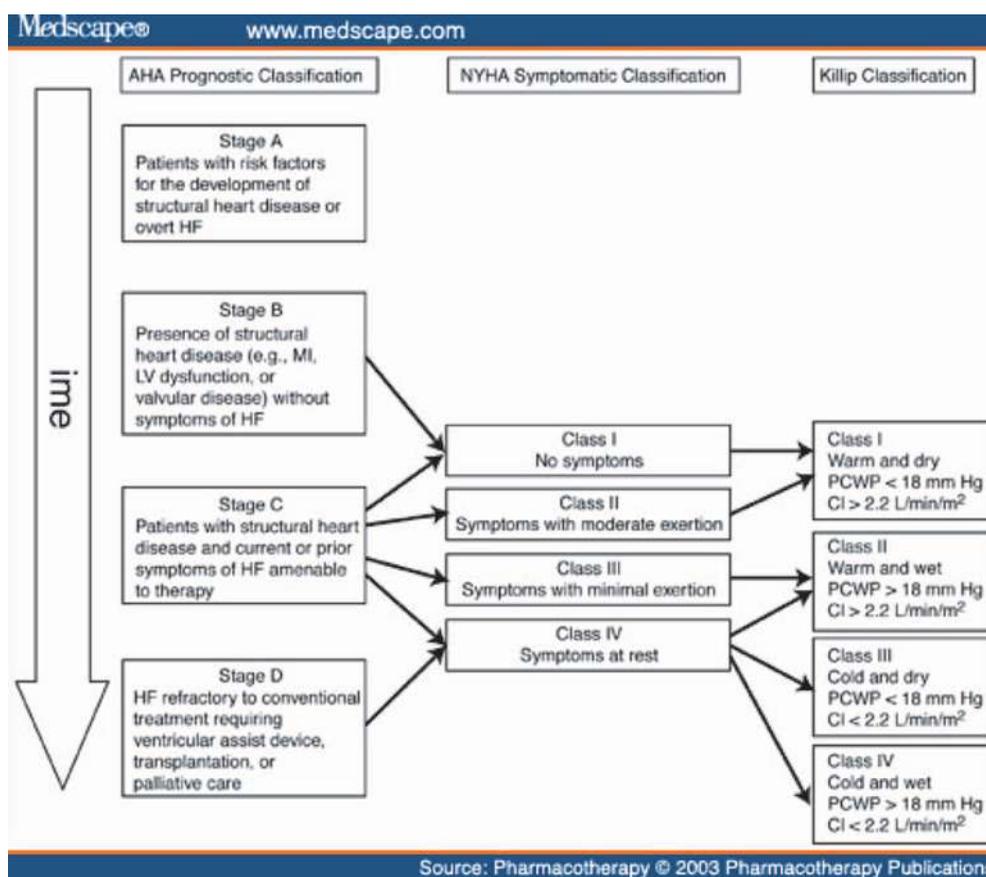
**Tabel 2.** Klasifikasi *The New York Heart Association (NYHA)*<sup>7</sup>

- ♥ *NYHA kelas I* - tak ada limitasi dalam aktifitas sehari-hari (artinya aktifitas fisik yang biasa dikerjakan tidak akan menyebabkan keluhan fatigue, sesak napas, atau palpitasi).
- ♥ *NYHA kelas II* - ada sedikit limitasi pada aktifitas fisik (artinya saat istirahat tak ada keluhan, tetapi pada aktifitas fisik sehari-hari sudah menyebabkan keluhan fatigue, sesak napas, atau palpitasi).
- ♥ *NYHA kelas III* - terjadi limitasi yang jelas (artinya tak ada gangguan pada saat istirahat tetapi aktifitas fisik yang ringan saja sudah menyebabkan keluhan fatigue, sesak napas, atau palpitasi).
- ♥ *NYHA kelas IV* - keluhan atau gejala GJ sudah terlihat pada saat istirahat dan bertambah pada aktifitas fisik.

GJA ditandai perubahan status kelas NYHA masing-masing, menjadi kelas NYHA IV.<sup>7</sup>

**Tabel 3.** Klasifikasi status hemodinamik (Killip)<sup>2,9</sup>

- ♥ *Kelas I:* status hemodinamik masih dapat dikompensasi, hanya perlu terapi peroral dan observasi ketat
- ♥ *Kelas II:* nilai indeks kardiak masih normal, tetapi sudah timbul bendungan paru dan perlu terapi untuk mengurangi *preload* dan *afterload*
- ♥ *Kelas III:* status cairan masih adekuat tetapi sudah terjadi penurunan curah jantung, perlu obat inotropik
- ♥ *Kelas IV:* sudah terjadi bendungan paru dan penurunan curah jantung, perlu terapi inotropik dan penurunan *preload* serta *afterload*.



Gambar 1. Berbagai klasifikasi gagal jantung dan inter-relasi di antara klasifikasi yang berbeda.

### Afterload

Afterload adalah resistensi vaskular perifer (*systemic vascular resistance* = SVR) yang harus dihadapi oleh ventrikel saat kontraksi; SVR merupakan komponen penting tekanan darah. Pada individu normal, penurunan SVR akan menurunkan tekanan darah. Pada pasien GJA, penurunan sedikit SVR tidak akan berimplikasi negatif pada tekanan darah. Sebaliknya, penurunan SVR akan meningkatkan isi sekuncup dan menambah curah jantung. Disisi lain, penurunan SVR akan mengurangi beban kerja jantung. Nilai normal SVR adalah 950-1300 dyne-detik/cm<sup>5</sup>.<sup>2,9</sup>

### Manifestasi klinis GJA

Secara klinis manifestasi GJA terbagi atas<sup>10</sup>: 1) edema paru kardiogenik akut, 2) syok kardiogenik, dan 3) dekomposisi akut pada gagal jantung kiri yang kronik.

*Edema paru kardiogenik akut* adalah peningkatan akumulasi cairan di jaringan paru, akibat ekstrasvasasi cairan dari kapiler dan vena pulmonal ke jaringan interstisiel dan alveoli paru pada pasien GJA.

*Syok kardiogenik* adalah penurunan curah jantung yang menyebabkan hipoksia jaringan, pada kondisi volume intravaskular yang adekuat. Kriteria hemodinamik berupa hipotensi dengan tekanan sistolik < 90 mmHg selama minimal 30 menit, dan indeks kardiak < 1,8 L/menit/m<sup>2</sup> pada PCWP > 18 mmHg.<sup>10,11</sup>

*Dekomposisi akut pada GJ kiri kronik* terjadi pada pasien GJ kronis yang mengalami perburukan kelas fungsional NYHA akibat faktor presipitasi tertentu.<sup>2,11</sup>

### Patofisiologi

Penurunan curah jantung akan mencetuskan serentetan respons sistem neurohumoral. Tujuan respons ini adalah untuk mempertahankan status cairan melalui mekanisme retensi cairan atau vasokonstriksi

atau keduanya. Pada individu normal respons ini akan berhenti setelah status cairan normal tercapai. Pada pasien dengan GJ, peningkatan respons neurohumoral ini berlangsung terus menerus, sehingga terjadi bendungan sistemik dan paru yang kronik. Walaupun telah terjadi kenaikan kadar BNP endogen sebagai respons kompensasi, tetapi respons neurohumoral ini terus berlangsung.

Aktivasi respons neurohumoral juga menstimulasi perusakan oleh sitokin dan mediator dari miosit apoptosis. Peningkatan neurohormon dan imunomodulator pada pasien GJA berhubungan dengan perburukan gejala dan perburukan prognosis. Meskipun hormon-hormon ini meningkat pada gagal jantung yang terkompensasi, namun akan menjadi faktor presipitasi timbulnya episode gagal jantung akut, bila tidak disupresi dengan obat-obatan atau tubuh menjadi toleran terhadap efek obat untuk mengatasi hal tersebut.<sup>2</sup>

### Aktifitas neurohormonal pada GJA

Pada pasien GJA, terjadi aktivasi sistem saraf simpatis yang mencegah berkurangnya pengisian arterial, dengan cara menambah curah jantung. Upaya ini didapat melalui 2 mekanisme, yaitu: 1) reseptor  $\beta_1$  miokard dijauhkan dari protein *messenger* kedua yang akan mengurangi jumlah cAMP, 2) mekanisme defosforilasi yang menginternalisasi reseptor  $\beta_1$  sepanjang vesikel sitoplasma di miosit.

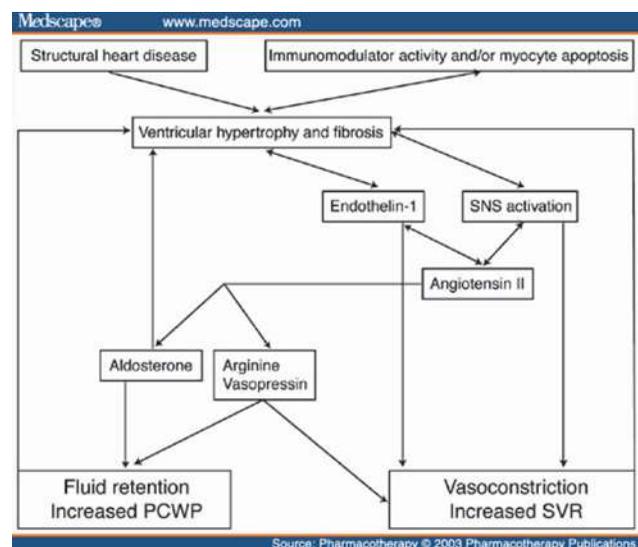
Pada tingkat yang masih dapat ditoleransi, peningkatan tajam katekolamin pada pasien GJA tetap akan meningkatkan c-AMP miokard, menambah konsentrasi kalsium intraselular dan meningkatkan metabolisme anaerob. Kondisi ini meningkatkan risiko ventrikular takiaritmia dan apoptosis. Sebagai tambahan *overdrive* simpatis, akan menyebabkan peningkatan stimulasi reseptor  $\alpha_1$  dan menyebabkan vasokonstriksi.

Peningkatan vasokonstriksi sistemik berakibat penurunan laju filtrasi glomerular yang berperan dalam aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron.<sup>1,2</sup> Aktivasi lebih lanjut pada sistem tersebut mengakibatkan peningkatan angiotensin II, aldosteron, endotelin -1 dan arginin vasopressin. Seperti yang terjadi pada sistem saraf simpatis, peningkatan angiotensin II pada penderita GJA menyebabkan vasokonstriksi sehingga menambah stress dinding miokard. Aktivasi angiotensin II akan lebih meningkatkan

pelepasan katekolamin, retensi natrium dan pelepasan aldosteron.<sup>1,2</sup> Pada individu normal, respons retensi cairan oleh aldosteron dapat menambah volume plasma sekitar 1,5-2 liter. Sedangkan pada pasien GJ proses retensi cairan dan natrium akan terus berlangsung, disertai penurunan kadar kalium. Akumulasi cairan yang hebat pada GJA menimbulkan bendungan vena, dan penurunan kadar kalium yang bisa berakibat henti jantung mendadak.<sup>2</sup> Pelepasan angiotensin II juga menyebabkan kenaikan konsentrasi endotelin-1 dan arginin vasopressin, suatu vasokonstriktor paling kuat pada manusia. Keadaan ini akan lebih meningkatkan beban kerja jantung. Peningkatan endotelin - 1 pada GJA menyebabkan umpan balik positif yang merusak sehingga memperburuk derajat dekomposisi.<sup>2</sup>

Secara keseluruhan, peningkatan aktifitas sistem saraf simpatis, renin plasma dan endotelin-1 akan meningkatkan risiko progresifitas dan mortalitas pasien GJ. Peningkatan kadar aldosteron juga memberikan dampak negatif terhadap survival pasien GJ.<sup>1,2</sup>

Tidak seperti mekanisme neurohormon sebelumnya yang berdampak negatif, BNP endogen menstimulasi natriuresis sebagai respons terhadap tekanan berlebihan pada miokard ventrikel. Mekanisme kompensasi ini teraktifasi pada pasien GJA, sehingga dipakai sebagai petanda klinis terjadinya GJA. Tetapi BNP masih belum dapat mengatasi akumulasi cairan akibat stimulasi arginin vasopressin. Peningkatan kadar BNP endogen juga dikaitkan dengan perburukan penyakit.<sup>1-2</sup>



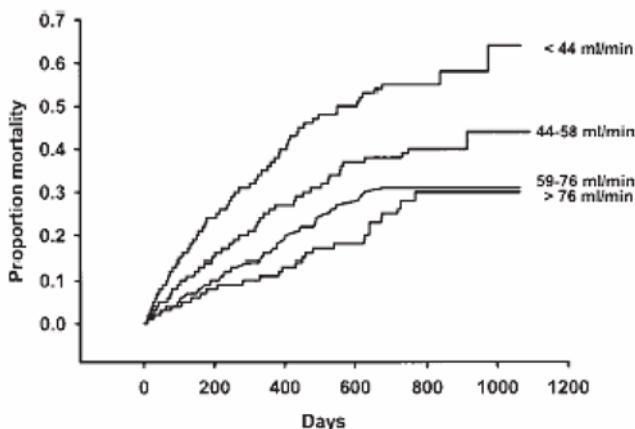
Gambar 2. Pengaruh mediator patofisiologis terhadap hemodinamik pada penderita gagal jantung.

## Aktivitas imunomodulator pada GJA

Peran sistem imun dalam kaitannya dengan GJA dan disfungsi ventrikel kiri kini semakin menjadi perhatian.

*TNF (tumor necrosis factor) -  $\alpha$*  diketahui berperan dalam koagulasi mikrovaskular, pembentukan radikal super-oksida, bersifat inotropik negatif dan meningkatkan aktifitas sistem saraf simpatis. Pada pasien penyakit autoimun yang disertai GJ, konsentrasi *TNF* ber-korelasi langsung dengan kelas fungsional NYHA dan fraksi ejeksi, serta mortalitas. Konsentrasi *TNF- $\alpha$*  paling tinggi pada pasien GJ fungsional kelas NYHA III (kelompok dengan insiden kematian jantung mendadak tertinggi). Terdapat korelasi negatif antara fraksi ejeksi dan konsentrasi *TNF- $\alpha$* . Pada miokard yang mengalami hibernasi, kadar *TNF - $\alpha$*  juga meningkat.<sup>2</sup>

Pada GJ juga terjadi peningkatan *interleukin (IL)-6*, aktivasi komplemen dan petanda intraselular. Semua faktor ini meningkatkan aktifitas autoimun yang menyebabkan kenaikan resistensi pulmonal dan sistemik, induksi *remodeling* ventrikel melalui peningkatan sintesis c-GMP. Meskipun belum ada bukti sinergisme aktivasi neurohormonal dan imunomodulator, dikatakan bahwa hipertrofi dan fibrosis ventrikel akibat apoptosis diinduksi oleh aktifitas imunomodulator yang meningkatkan aktivasi sistem neurohormonal, hal ini dapat menjelaskan hubungan antara konsentrasi *IL-6* dan beratnya penyakit.<sup>2</sup>



Gambar 3. Kurva mortalitas Kaplan - Meier pada berbagai laju filtrasi glomerular yang berbeda

## Disfungsi renal, disfungsi jantung dan aktivasi neurohormonal

Laju filtrasi glomerular merupakan prediktor kuat mortalitas pasien GJ. Semakin buruk fungsi ginjal, semakin tinggi angka mortalitas pasien GJ. Pada tahap awal GJ, laju filtrasi glomerular dapat dipertahankan dengan kompensasi peningkatan fraksi filtrasi. Sedangkan pada GJ berat, laju filtrasi glomerular semakin tergantung pada aliran arteriolar, stimulasi pada fungsi hemodinamik dan jalur hormonal. Bahkan kini sudah terbukti bahwa, fungsi cadangan hemodinamik ginjal sudah terganggu pada penderita disfungsi ventrikel kiri yang asimtomatik.<sup>13</sup>

Jadi, kontribusi ginjal terhadap kondisi GJ diketahui sebagai mekanisme respons adaptif yang membangkitkan serentetan perubahan kompensasi neurohormonal. Perubahan ini terutama menyangkut peningkatan pengaturan adrenergik dan aktivasi sistem *renin - angio-tensi - aldosteron (RAAS)*, guna mempertahankan perfusi organ vital dan meningkatkan volume darah yang tidak adekuat.<sup>1,13</sup> Aktivasi *RAAS* tidak hanya sebagai suatu respons untuk mempertahankan volume sirkulasi sistemik, tetapi juga untuk mempertahankan laju filtrasi glomerular pada saat terjadi penurunan aliran darah renal dan tekanan perfusi ginjal. Hubungan antara fungsi renal dan aktivasi neurohormonal secara bermakna lebih kuat daripada hubungan fraksi ejeksi ventrikel kiri dan aktivasi neurohormonal. Hubungan yang kuat antara fungsi neurohormon vasoaktif diperlihatkan dengan peningkatan konsentrasi *ANP N-terminal* yang merupakan salah satu dari neurohormon vasoaktif. Oleh karenanya, peningkatan konsentrasi *ANP N-terminal* dapat dipakai sebagai prediktor prognosis GJ tingkat lanjut. Sebagian besar neurohormon vasoaktif lain termasuk yang berhubungan dengan *RAAS* sangat lemah bila dihubungkan sebagai prediktor prognostis GJ<sup>13</sup>

### Faktor presipitasi GJA<sup>10</sup>

1. Kardiak
  - iskemia/infark
  - takiaritmia/bradikardia
2. Pengobatan
  - inotropik negatif (*beta-blocker, Calcium channel blocker*)
  - NSAID
  - steroid
  - tidak patuh

3. Diet
    - Diet natrium berlebih
  4. Curah jantung tinggi (*high output*)
    - anemia
    - infeksi
    - kehamilan
    - AV fistula
    - hiperthyroidisme
  5. Lain-lain
    - gagal ginjal
    - emboli paru
- Stenosis aorta
  - HOCM
  - g. Gangguan pengisian ventrikel kiri
    - Stenosis mitral
    - Miksoma atrium kirih
    - Regurgitasi mitral akut (akibat ruptur chorda)
  - i. Insufisiensi aorta akut.

## Tatalaksana GJA dan pengaruhnya pada fungsi ginjal

### Tujuan tatalaksana

Farmakoterapi pada pasien GJA bertujuan untuk meningkatkan kualitas dan harapan hidup. Sedangkan untuk pasien dengan GJ tahap D yang akan menjalani transplantasi jantung, tujuan tatalaksana adalah untuk memperbaiki hemodinamik dan mengurangi lama perawatan di rumah sakit. Terapi ideal untuk pasien GJA adalah: obat yang dapat mengurangi gejala dan mengoptimalkan hemodinamik, tanpa menambah kebutuhan oksigen otot jantung dan konsentrasi kalsium intrasel. Beberapa obat yang sering digunakan untuk pengobatan GJ yaitu : diuretik, nitrat, milrinon, nesiritid dan katekolamin. Beberapa obat lain belum dipakai secara luas dan masih dalam tahap uji coba, misalnya tezosentan, antagonis vasopressin dan levosimendan.<sup>2</sup>

### Diuretik

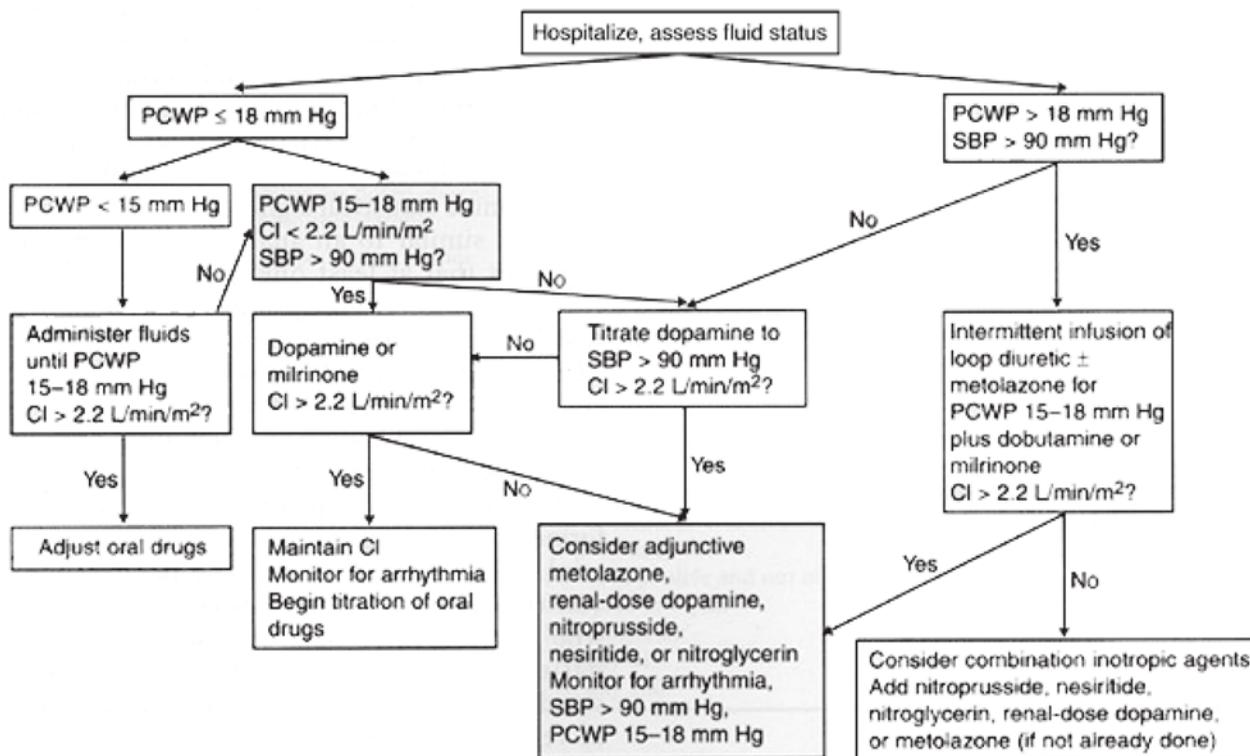
Loop diuretik (bumetanide, furosemid, torsemid dan asam etakrinat) mempunyai efek menghambat kerja natrium, kalium dan klorida di loop asending dari ansa Henle. Dengan mengurangi reabsorpsi maka pe-

### Etiologi GJA.<sup>11</sup>

1. Infark miokard akut
  - a. Kegagalan pompa jantung
    - Infark luas
    - Infark kecil dengan disfungsi ventrikel kiri yang sudah ada sebelumnya.
    - Perluasan infark
    - Infark ulang
  - b. Komplikasi mekanik
    - Regurgitasi mitral akut disebabkan ruptur muskulus papillaris
    - Defek septum ventrikel
    - Ruptur *freewall*.
    - Tamponade
  - c. Infark ventrikel kanan
2. Kondisi lain
  - a. Kardiomiopati stadium lanjut
  - b. Miokarditisc
    - Kontusio miokard
  - d. Bypass jantung-paru yang lama
  - e. Syok septik dengan depresi miokard berat
  - f. Obtruksi LVOT

Tabel 4. Hubungan antara neurohormon, fraksi ejeksi dan laju filtrasi glomerular

	GFR <sub>e</sub>			LVEF		
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
Norepinephrine	-0.28	<0.001	0.001	-0.15	0.004	NS
Epinephrine	-0.05	0.365	NS	-0.15	0.004	0.007
Dopamine	-0.23	<0.001	0.001	-0.08	0.143	NS
Renin	-0.13	0.013	0.005	-0.22	<0.001	NS
Aldosterone	-0.15	0.005	0.006	-0.04	0.501	NS
ANP	-0.35	<0.001	<0.001	-0.27	<0.001	0.002
N-feminal ANP	-0.53	<0.001	<0.001	-0.33	<0.001	<0.001
Endothelin	-0.10	0.069	NS	-0.18	0.001	0.046
Epinine	-0.07	0.201	NS	-0.01	0.899	NS



Source: Pharmacotherapy © 2003 Pharmacotherapy Publications

Gambar 4. Bagan penatalaksanaan Gagal Jantung akut berdasarkan presentasi hemodinamik.

ngeluaran cairan dan natrium meningkat, sehingga *preload* berkurang. Hasil penelitian menyatakan bahwa, semua jenis loop diuretik mempunyai efek yang sama. Pada pasien GJA usus juga mengalami edema, sehingga mengganggu penyerapan obat diuretik yang diberikan per oral, akibatnya konsentrasi dalam serum tidak cukup untuk melampaui ambang efek natriuretik; jadi sebaiknya diberikan secara intra-vena, agar dapat segera mengurangi *preload* dan gejala-gejala kongestif. Loop diuretik (furosemid) diberikan intra-vena pada pasien GJA dengan dosis maksimum 100 mg bolus. Dapat pula diberikan secara intermiten, dengan dosis tidak melebihi 4 mg/menit untuk mengurangi efek ototoksik. Hasil penelitian menyatakan bahwa pemberian infus intermiten lebih baik daripada bolus, karena efek terhadap pengeluaran natrium dan urin lebih besar. Hal ini terjadi karena infus intermiten dapat mempertahankan ambang natriuretik lebih baik dibanding bolus.<sup>2</sup> Peningkatan kadar natrium di tubulus distal mengakibatkan *thiazide-sensitive trans-*

*porter*, sehingga terjadi hipertrofi dan hiperplasi tubulus distal. Diduga toleransi lebih cepat terjadi pada pemberian secara bolus dibanding dengan cara infus intermiten.<sup>2</sup>

Penambahan terapi dengan tiazid atau *thiazide-like diuretics* sering digunakan pada pasien yang berespons buruk dengan loop diuretik. Diuretik tiazid seperti hidroklorotiazid tidak boleh dipakai bila CCT < 30 ml/menit, karena memerlukan filtrasi glomerulus untuk meningkatkan aksesnya ke tubulus. Karena GJ dan penyakit ginjal sering terjadi bersamaan, pemberian diuretik tiazid pada pasien GJA tidak dianjurkan. Akan tetapi *thiazide-like diuretic* seperti metolazon dapat mengaktifkan sekresi tubular, dan tidak tergantung pada filtrasi glomerulus. Sampai sekarang data klinik mengenai pemberian tiazid atau *thiazide-like diuretic* bersamaan dengan loop diuretik pada tatalaksana GJA masih terbatas. Tiazid dan metolazon memberikan efek penurunan berat badan yang sama, respons klinik yang lambat dan kekerapan hipokalemia yang lebih tinggi. Terapi tiazid juga tidak

dapat diberikan dalam waktu lama, karena reseptor tiazid akan mengalami *down regulation* yang menyebabkan resistensi.<sup>2</sup>

Sesuai data-data klinik, pasien dengan GJA sebaiknya diberikan infus intermiten loop diuretik, mulai dengan dosis yang sama dengan dosis oral yang dipakai sebelumnya, dan dititrasi untuk mencapai PCWP 16 mmHg. Pemberian infus intermiten setelah bolus dosis tinggi mungkin tidak memberikan efek diuresis, jadi sebaik digunakan infus intermiten sejak awal. Penambahan terapi dengan *thiazide like diuretic* harus dipertimbangkan bila pasien menunjukkan penurunan produksi urin atau gagal mencapai PCWP yang optimum. Jika pengobatan dengan diuretik tidak memperbaiki gejala kongesti, perlu dipikirkan penambahan obat lain untuk mengurangi preload.

### Nitrat

Nitrat mempunyai efek vasodilator, dan sering digunakan pada pasien GJ disertai penyakit jantung koroner, atau telah refrakter dengan diuretik. Nitroglicerol menstimulasi produksi c-GMP melalui aktivasi *guanyl cyclase*. Peningkatan c-GMP menyebabkan vasorelaksasi melalui stimulasi enzim protein kinase yang meningkatkan fosforilasi miosin pada otot pem-buluh darah. Nitroglicerol mengurangi *preload* tanpa pengaruh banyak terhadap *afterload*. Berbeda dengan sodium nitroprusid yang bekerja setelah mengalami perubahan menjadi nitroglicerol melalui *guanyl pathway* yang berbeda, dan mempunyai efek mengurangi preload dan afterload dengan vasorelaksasi pada vena dan arteri. Penggunaan sodium nitroprusid harus berhati-hati pada pasien iskemik kardiomiopati, karena dapat menimbulkan sindroma *coronary steal*, yaitu vasorelaksasi arteri yang menyebabkan beralihnya darah dari pembuluh darah kolateral yang bertanggung jawab untuk mensuplai nutrisi miokardium. Walaupun data klinik mengenai efektifitas vasodilator nitrat pada GJ masih kurang, tetapi obat tersebut telah dipakai sebagai prosedur standar dalam tatalaksana GJA.

### Nesiritide

Rekombinan BNP (nesiritide) adalah terapi baru untuk GJA. Meskipun konsentrasi BNP endogen meningkat pada pasien GJ, namun tetap tak dapat mengatasi mekanisme patofisiologi dari retensi cairan. Pemberian BNP eksogen misalnya nesiritide, dapat meningkatkan konsentrasi BNP yang mempunyai efek mengurangi retensi cairan. Obat

ini juga mengurangi sirkulasi neurohormonal sistemik. Nesiritide pada dosis tertentu dapat menyebabkan vasorelaksasi arteri dan vena. Efek ini diperoleh dengan cara menstimulus *natriuretic peptide reseptor (NPR-A dan NPR-B)* yang mengaktifkan enzim *guanylate cyclase* untuk menghasilkan cGMP. Hingga kini belum ada laporan memuaskan tentang penggunaan klinis obat ini, sehingga hanya diindikasikan bila terapi nitroglicerol infus selama 24 jam gagal dan refrakter terhadap dosis maksimal diuretik per-infus kontinu atau kombinasi terapi diuretik.<sup>2</sup>

### Katekolamin

#### Dopamin

Dopamin adalah obat yang mempengaruhi tiga jenis reseptor, sesuai dosis pemberiannya. Pada dosis rendah, dopamin bersifat agonis terhadap reseptor dopamin DA<sub>1</sub>, sehingga meningkatkan filtrasi glomerular. Pada dosis sedang dan tinggi, dopamin memperlihatkan efek pada reseptor β<sub>1</sub> (dopamin tidak mempengaruhi reseptor β<sub>2</sub> secara luas), dan reseptor α<sub>1</sub> sehingga terjadi peningkatan konsentrasi norepinefrin pada jaringan yang terkena.<sup>2</sup> Walaupun belum terbukti ada hubungan langsung antara terapi dopamin dan tingkat mortalitas, namun dopamin terbukti meningkatkan kadar *IL-6* yang berhubungan dengan beratnya GJ.<sup>2</sup> Meskipun dopamin berpotensi memberikan efek neurohormonal negatif, resimen dosis rendah tetap diberikan pada pasien GJA, untuk menghilangkan gejala. Infus dopamin dosis rendah (0.5-2.0 µg/kg/menit) digunakan untuk mengaktifkan reseptor DA<sub>1</sub> sehingga *afterload* berkurang dan filtrasi glomerular meningkat. Kombinasi terapi dopamin dengan diuretik dapat menghilangkan gejala kongestif pada dosis diuretik yang lebih rendah. Dopamin dosis sedang (3.0-10.0 µg/kg/menit) diberikan untuk meningkatkan kontraktilitas miokard melalui aktivasi reseptor β<sub>1</sub>. Mengingat dosis sedang dan tinggi (> 10.0 µg/kg/menit) cenderung berefek buruk terhadap sistem reseptor (meningkatkan *afterload* dan PCWP), maka pemakaian dopamin pada GJA umumnya terbatas pada terapi kombinasi dengan diuretik *loop*.<sup>2</sup>

#### Fenoldopam

*Fenoldopam* adalah agonis reseptor DA<sub>1</sub> selektif yang memperlihatkan afinitas lebih tinggi dibanding dopamin. Walaupun penelitian klinis memperlihatkan

perbedaan bermakna dalam parameter hemodinamik, namun penelitian komparatif gagal memperlihatkan keunggulannya dibanding vasodilator konvensional seperti nitropruside.<sup>2</sup>

### **Dobutamin**

Dobutamin adalah campuran *racemic* yang setiap isomer secara bersama-sama merupakan agonis reseptor  $\beta_1$  dan  $\beta_2$ . Melalui efek agonis reseptor  $\beta_1$ , Dobutamin meningkatkan kontraktilitas miokard. *Afterload* tidak terpengaruh, karena Dobutamin memberi efek agonis reseptor  $\alpha_1$  sehingga terjadi vasokonstriksi, sedangkan stimulasi reseptor  $\beta_2$  menyebabkan dilatasi arteriol di otot skeletal. Penelitian klinis membuktikan bahwa, Dobutamin menambah inotropik serta menurunkan tekanan arteri sistemik dan pulmonal. Dobutamin sering dipakai bersama Dopamin, keduanya meningkatkan kontraktilitas, tetapi dobutamin mencegah peningkatan *afterload* akibat pemberian dopamin.<sup>2</sup>

### **Milrinone**

Milrinone adalah obat yang mempunyai efek meningkatkan konsentrasi c-AMP miokard dengan cara menghambat fosfodiesterase II secara selektif. Akibatnya terjadi kenaikan kalsium intraselular yang kemudian meningkatkan kontraktilitas miokard dan relaksasi endotel. Milrinone juga menyebabkan waktu pengisian isometrik menjadi lebih lambat. Kemampuan milrinone untuk meningkatkan c-AMP akan menurunkan *preload* dan *afterload*, sehingga curah jantung bertambah. Selintas milrinone kelihatannya lebih menguntungkan dibanding dobutamin pada pasien yang memerlukan penurunan *preload* dan peningkatan curah jantung. Namun belum ada studi yang membandingkan secara langsung keduanya. Pemakaian Milrinone harus berhati-hati bila pasien berisiko mengalami hipotensi, karena kemampuannya untuk menurunkan *preload* dan *afterload*.<sup>2</sup> Hingga sekarang belum ada obat inotropik positif yang dapat menurunkan angka kematian, bahkan ada indikasi bahwa survival semakin buruk, sehingga pemberian obat inotropik hanya atas indikasi simtomatik dan tidak untuk terapi jangka panjang.<sup>2</sup> Meskipun milrinone dapat memberikan pengaruh negatif terhadap harapan hidup, tetapi tetap dapat diberikan pada pasien yang memerlukan peningkatan curah jantung yang tidak berespons baik terhadap dobutamin. Dosis awal milrinone adalah 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{menit}$  dan dititrasi hingga tercapai hemodinamik yang optimal.

### **Penyekat enzim konverting angiotensin**

Penyekat enzim konverting angiotensin (penyekat EKA) merupakan pilar utama tatalaksana GJ, tujuannya untuk meningkatkan survival dan memperbaiki disfungsi ventrikel kiri. Berbagai studi sudah memperlihatkan efektifitas penggunaan penyekat EKA pada semua kelas GJ yang simtomatik. Efek penyekat EKA pada pasien GJ dengan insufisiensi renal belum diketahui secara jelas, karena beberapa alasan yaitu : 1) kriteria eksklusi penelitian hanya berdasarkan konsentrasi kreatinin serum, bukan laju filtrasi glomerular, 2) sampel penelitian memakai konsentrasi kreatinin serum > 2,0 mg/dL masih sangat sedikit, 3) banyak studi yang tidak melaporkan fungsi renal sebagai suatu subgroup. Penggunaan penyekat EKA pada penderita insufisiensi renal harus hati-hati, karena dapat memperburuk fungsi renal dan risiko hiperkalemia. Pada penderita GJ ringan dan sedang, terapi harus dimulai dengan dosis kecil, dosis dapat ditingkatkan secara bertahap dengan monitor ketat fungsi ginjal dan elektrolit. Studi *CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)* melaporkan bahwa 35% pasien GJ yang diterapi dengan enalapril akan mengalami kenaikan konsentrasi kalium > 30%, namun akan kembali normal setelah beberapa saat, meskipun dosisnya tidak dikurangi. Studi *SOLVD* pada pasien GJ berat, memperlihatkan insiden perburukan fungsi renal (ditandai dengan peningkatan kreatinin serum > 0,5 mg/dL) sebesar 16% dibanding 12% pada plasebo. Tetapi studi *ATLAS (Assessment of Lisinopril and Survival)* membuktikan bahwa lisinopril dapat ditoleransi oleh penderita insufisiensi renal. Studi ini menghilangkan kekhawatiran terhadap gangguan ireversibel akibat terapi penyekat EKA. Perburukan fungsi ginjal yang ireversibel biasanya terjadi pada penderita usia lanjut, diduga akibat penyakit renovaskular sebelumnya.<sup>3</sup> Penggunaan penyekat EKA yang dikombinasi dengan anti inflamasi non steroid (NSAID) harus dihindari, sehubungan dengan risiko perburukan fungsi renal.<sup>3,12</sup> Meskipun sejumlah studi menemukan adanya interaksi negatif antara penggunaan aspirin dan penyekat EKA pada penderita GJ, studi meta-analisis dari 4 studi besar menyimpulkan bahwa, survival pada kelompok yang menerima penyekat EKA tanpa aspirin sama dengan yang diberi penyekat EKA dengan aspirin. Pada pasien yang tidak toleran terhadap aspirin, golongan antiplatelet lain seperti clopidogrel dapat digunakan.<sup>2,3,12</sup> Pedoman *ACC/AHA* untuk evaluasi dan tatalaksana GJ kronik pada pasien dewasa menye-

butkan bahwa pemberian penyekat EKA harus hati-hati pada penderita dengan : tekanan darah sistolik < 80 mmHg, kadar kreatinin serum > 3 mg/dL, stenosis arteri bilateral, dan konsentrasi kalium > 5,5 mmol/L. Terapi harus dihentikan bila terjadi angio-edema atau gagal ginjal anuria.<sup>7</sup>

### **Penghambat Reseptor Angiotensin II (Angiotensin Reseptor Blocker, ARB)**

Studi *ELITE (Evaluation of Losartan in the Elderly)* yang membandingkan penyekat EKA dan ARB, mendapatkan efek penurunan mortalitas lebih besar dengan losartan dibanding dengan captopril. Tetapi studi *ELITE II* tidak dapat mengkonfirmasi perbedaan ini. Pada kedua studi tersebut angka perburukan fungsi ginjal tidak berbeda bermakna. Studi *Val - HeFT (Valsartan in Chronic Heart Failure Trial)* membandingkan penggunaan valsartan dengan placebo pada penderita GJ. Sebagian besar pasien juga menerima penyekat EKA, ternyata mortalitas pada kedua kelompok tersebut tidak berbeda bermakna. Disimpulkan bahwa ARB dapat meningkatkan survival pasien yang tidak toleran terhadap penyekat EKA. Tetapi pasien yang mengalami hiperkalemia atau perburukan fungsi renal setelah terapi penyekat EKA, ternyata akan mengalami gangguan yang sama dengan terapi ARB.<sup>3</sup>

### **Penyekat Beta (Beta Blocker)**

Penelitian klinis bisoprolol, carvedilol dan metoprolol pada pasien GJ yang disertai disfungsi ventrikular kiri membuktikan bahwa, penyekat beta mengurangi mortalitas hingga 35%. Satu penelitian tidak memasukkan fungsi renal dalam kriteria eksklusi, tiga penelitian lainnya mengeksklusi pasien dengan kadar kreatinin > 250-300 mol/L (2,8-3,4 mg/dL), dan satu lagi penelitian mengeksklusi pasien dengan penyakit ginjal yang secara klinis penting. Tidak satupun penelitian klinis tentang penyekat beta pada GJ yang melaporkan analisa subgroup berdasarkan fungsi ginjal. Suatu studi yang mengevaluasi hubungan antara penyekat beta dengan survival setelah infark miokard pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri menemukan angka survival yang sama diantara pasien-pasien dengan kadar kreatinin serum  $\leq 175$  mol/L (2.0 mg/dL). Berbeda dengan terapi penyekat EKA, sedikit sekali perbedaan fisiologik akibat efek klinis penyekat beta pada pasien GJ dengan dan tanpa insufisiensi renal. Efek samping pada ginjal dilaporkan dalam beberapa penelitian klinis. Penurunan curah jantung

dan aliran darah ginjal dapat terjadi pada awal pemberian penyekat beta, sehingga menimbulkan hipotensi dan perburukan fungsi ginjal. Selanjutnya, fraksi ejeksi akan meningkat dan aliran darah ginjal membaik, bahkan lebih baik daripada sebelumnya. Pada semua pasien GJ, efek samping penyekat beta dapat dihindari dengan dosis serendah mungkin, yang kemudian ditambah secara bertahap tiap 2 minggu. Penyekat beta perlu digunakan pada pasien GJ, baik dengan atau tanpa disfungsi ginjal. Karena metoprolol dan carvedilol sebagian besar diekskresi melalui hepar, obat-obat ini mungkin lebih aman digunakan pada pasien dengan insufisiensi ginjal, daripada nadolol dan atenolol, yang sebagian diekskresi melalui ginjal.<sup>3</sup>

### **Spirolakton**

Studi *RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)*, membuktikan bahwa spironolakton menurunkan mortalitas pasien GJ berat sebesar 30%. Penelitian ini mengeksklusi pasien dengan kadar kreatinin serum  $\geq 221$  mol/L (2,5 mg/dL). Hiperkalemia berat (kadar kalium > 6.0 mmol/L) terjadi pada 2% pasien namun studi ini tidak melaporkan hubungan antara fungsi ginjal dengan timbulnya hiperkalemia. Dalam studi ini pasien juga mendapat furosemid dosis rata-rata 80 mg, inilah yang mungkin dapat mencegah terjadinya hiperkalemia. Angka kejadian hiperkalemia berat meningkat setelah temuan studi *RALES* disebarluaskan. Schepkens dkk melaporkan analisis terhadap 25 kasus hiperkalemia berat (kadar kalium rerata 7.7 mmol/L) yang terjadi selama terapi kombinasi penyekat EKA dan spironolakton. Sedangkan Obialo dkk menemukan 18 kasus, mereka usia tua dengan GJ dan insufisiensi ginjal (estimasi GFR 60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>), kadar kreatinin masih normal. Satu kesimpulan sama yang diambil dari kasus-kasus ini adalah: hiperkalemia pada terapi spironolakton terjadi pada pasien GJ yang disertai insufisiensi ginjal. Karenanya kemudian dibuat rekomendasi pemberian spironolakton sebagai berikut:

- ♥ jangan diberikan bila GFR < 30 mL/min.
- ♥ batasi dosis tidak lebih dari 25 mg/hari bila GFR 30-60 mL/min,
- ♥ sebaiknya tidak diberikan pada pasien GJ dengan insufisiensi ginjal yang disertai penyakit penyerta berisiko hiperkalemia, misalnya diare (karena dehidrasi dapat menyebabkan hiperkalemia).

## INFO ACARA ILMIAH KARDIOVASKULAR

TANGGAL	LOKASI	ACARA ILMIAH	INFORMASI
13 – 14 Jan 07	Jakarta, Indonesia	Scientific Meeting Indonesian Society of Hypertention	inaheart@indosat.net.id
2 - 4 Feb 07	Hong Kong SAR	Cardiorhythm	www.cardiorhythm.com
23 – 24 Feb 07	Palembang, Indonesia	Kongres Nasional PERKI XI & The Regional Cardiology Update II	inaheart@indosat.net.id
10 – 13 Mar 07	Kyoto, Japan	1st International Congress of Cardio-myopathies and Heart Failure	www.apafs06.umin .jp
24 – 27 Mar 07	New Orleans, Louisiana	56th Annual Scientific Sessions American College of Cardiology	
18 – 21 Apr 07	Bali, Indonesia	16th ASEAN Congress of Cardiology	www.16thacc.org
9 – 12 May 07	Denver - CO, USA	Heart Rhythm Society Scientific Sessions	
9 – 12 Jun 07	Hamburg, Germany	Heart Failure 2007	
22 – 26 Jun 07	Bologna, Italy	XIX ISHR World Congress	
24 – 27 Jun 07	Lisbon, Portugal	EuroPace 2007	
28 – 31 Jun 07	Vancouver Canada	World Congress on Heart Disease	
2 – 4 Agust 07	Jakarta, Indonesia	16th Annual Scientific Meeting of Indonesian Heart Association	inaheart@indosat.net.id
1 – 5 Sept 07	Vienna, Austria	ESC Congress 2007	
16 – 19 Sept 07	Washington - DC, USA	Heart Failure Society of America	
7 – 10 Oct 07	Venice, Italy	Venice Arrhythmias 2007	
4 – 7 Nov 07	Orlando - FL, USA	AHA Scientific Sessions	
13 – 16 Des 07	Taipei, Taiwan ROC	16th Asia Pacific Congress of Cardiology	
31 Jan-3Feb 07	Melbourne, Australia	4th Asian Pacific Congress of Heart Failure	

### Kombinasi Hidralazin - Nitrat

Studi *V-HeFT (Vasodilator - Heart Failure Trial)* membuktikan bahwa kombinasi hidralazin dengan nitrat memberikan survival lebih tinggi dibanding dengan penggunaan prazosin atau plasebo. Pengaruh hidralazin-nitrat terhadap fungsi ginjal tidak disebut-sebut dalam studi ini. Studi *V-HeFT II* mencantumkan kelebihan enalapril dibanding hidralazin-nitrat dalam meningkatkan survival. Terapi kombinasi Hidralazin-Nitrat diindikasikan bagi pasien yang tidak toleran terhadap penyekat EKA atau ARB.

### Digoksin

Digitalis merupakan obat GJ paling tua dan hingga sekarang masih merupakan obat yang paling sering diresepkan untuk terapi GJ. Karena klirens digoksin tergantung pada laju filtrasi glomerular, fungsi ginjal sangat berperan terhadap tingkat keamanan penggunaan digoksin. Studi *DIG (Digitalis Investigation Group)* mengevaluasi efektifitas digoksin. Ternyata digoksin tidak berpengaruh terhadap survival, tetapi mengurangi angka rawat inap hingga 28%. Belum ada studi yang meneliti efek digoksin pada berbagai tingkat fungsi renal. Untuk keamanan, digoksin diberikan tanpa dosis pembebanan (*loading dose*), dan dosis pemeliharaan yang rendah (0,125 mg).<sup>2</sup>

### Kesimpulan

1. Insufisiensi renal berkaitan erat dengan gagal jantung, baik dalam patofisiologi maupun tatalaksana.
2. Fungsi ginjal sangat penting dalam tatalaksana gagal jantung akut, dikaitkan dengan beberapa jenis obat yang dipakai. Obat-obat untuk gagal jantung akut dapat memperburuk fungsi ginjal, sebaliknya fungsi ginjal yang terganggu dapat mempengaruhi keberhasilan tatalaksana gagal jantung akut.
3. Pedoman tatalaksana gagal jantung harus disusun dengan memperhatikan pengaruhnya terhadap fungsi ginjal.

### Daftar Pustaka

1. Epstein FH, Chrier RW, Abraham WT. Hormones And Hemodynamics In Heart Failure. *N Engl J Med* 2003; 341: 577-85.
2. McBride BF, White CM. Acute Decompensated Heart Failure: A Contemporary Approach to Pharmacotherapeutic Management. *Pharmacotherapy* 2003; 23 (8) : 997-1020.
3. Shlipak MG. Pharmacotherapy for Heart Failure in Patients with Renal Insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138 : 917-23.
4. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 555-62.
5. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Intern Med* 2002 ; 137:563-70.
6. Ritz, E. Minor renal dysfunction: an emerging independent cardiovascular risk factor. *Jour Med Gen* 2003 ; 40 : 141-145.
7. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
8. Gottlieb SS, Khata M, Wentworth D, Roffman D, Fisher ML, Kramer WG. The effect of diuresis on the pharmacokinetics of the loop diuretics furosemide and torsemide in patients with heart failure. *Am J Med* 1998;104:533-8.
9. Stevenson LW, Massie BM, Francis GS. Optimizing therapy for complex or refractory heart failure: a management algorithm. *Am Heart J* 1998;135:S293-309.
10. Shelton D. Acute Congestive Heart Failure. Available at [www.emergencytoronto.com/clerks%20manual/18%20CHF%2099.pdf](http://www.emergencytoronto.com/clerks%20manual/18%20CHF%2099.pdf)
11. Hollenberg SM., Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic Shock *Ann Intern Med.* 1999;131 : 47-59.
12. Dietz R, Nagel F, Osterziel KJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and renal function in heart failure *Am J Cardiol.* 1992 Oct 8;70(10):119C-125C.
13. Hillege HL et al. Renal Function, Neurohormonal Activation, and Survival in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2000;102:203-210.