

**BAHAN KULIAH KEPANITERAAN KLINIK
KOMPLIKASI KARDIOLOGI PADA PENDERITA PENYAKIT GINJAL KRONIK**



Semester Genap 2025/2026

Dosen:

**dr. Daniel Reinaldo Parsaoran Situmorang, Sp.PD.,M.Ked.Klin
NUPTK: 1451764665130193**

**KEPANITERAAN KLINIK ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA
JAKARTA
2026**

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	1
BAB I PENDAHULUAN	2
1.1 Latar Belakang	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Penyakit Ginjal Kronik (PGK)	4
2.2 Konsep Sindrom Kardioresenal (Cardioresenal Syndrome)	7
2.3 Faktor Risiko Komplikasi Kardiovaskular pada PGK	12
2.4 Patofisiologi Kerusakan Kardiovaskular akibat PGK	12
2.5 Manifestasi Klinis Komplikasi Kardiovaskular	18
2.6 Pendekatan Diagnosis dan Skrining	20
2.7 Tatalaksana dan Pencegahan	22
BAB III KESIMPULAN	27
DAFTAR PUSTAKA	29

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kronis merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Salah satu penyakit kronis yang terus mengalami peningkatan adalah penyakit ginjal kronik (PGK). Meningkatnya kejadian PGK secara global, termasuk di negara berkembang, berkaitan dengan pergeseran pola penyakit dari penyakit menular menjadi penyakit kronis. Meningkatnya prevalensi faktor risiko seperti obesitas, diabetes melitus, dan hipertensi turut berkontribusi terhadap bertambahnya jumlah pasien PGK di berbagai negara. Penelitian berupa tinjauan sistematis dan meta-analisis terhadap 100 studi yang melibatkan 6.908.440 subjek melaporkan bahwa prevalensi global PGK stadium 1–5 mencapai 13,4%, sedangkan prevalensi PGK stadium 3–5 sebesar 10,6%. Berdasarkan masing-masing stadium, prevalensi PGK adalah sebesar 3,5% untuk stadium 1, 3,9% stadium 2, 7,6% stadium 3, 0,4% stadium 4, dan 0,1% stadium 5, sehingga diperkirakan sekitar 843,6 juta penduduk dunia hidup dengan PGK.¹ Menurut *Global Burden of Disease* (GBD), pada tahun 2019 terdapat 18.986.903 kasus baru PGK, dan pada tahun 2021 penyakit ini menempati peringkat ke-11 sebagai penyebab kematian yang telah distandardisasi berdasarkan usia di dunia.²

Prevalensi penyakit ginjal kronik (PGK) di Indonesia pada tahun 2023 dilaporkan sebesar 0,38% berdasarkan data Ikatan Nefrologi Indonesia. Angka tersebut diperkirakan masih lebih rendah dibandingkan prevalensi sebenarnya karena sebagian besar kasus, terutama pada stadium awal, berlangsung tanpa gejala yang khas sehingga sering tidak terdeteksi. Diperkirakan sekitar 90% penderita tidak menyadari bahwa mereka mengalami PGK hingga penyakit berkembang ke stadium lanjut atau mencapai penyakit ginjal stadium akhir (*end-stage renal disease*/ESRD). Seiring dengan meningkatnya jumlah pasien yang mengalami progresivitas penyakit menuju ESRD, kebutuhan terhadap terapi pengganti ginjal, khususnya dialisis, juga terus meningkat. Insidensi PGK yang

memerlukan dialisis di Indonesia dilaporkan mencapai sekitar 499 kasus per 1.000.000 penduduk, menunjukkan semakin besarnya beban penyakit ini terhadap sistem pelayanan kesehatan di Indonesia.³

Selain menyebabkan penurunan fungsi ginjal secara progresif, PGK juga merupakan faktor risiko independen terhadap terjadinya penyakit kardiovaskular. Berbagai studi menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien PGK, risikonya telah meningkat sejak stadium awal penyakit dan terus bertambah seiring penurunan laju filtrasi glomerulus (*glomerular filtration rate*, GFR) serta peningkatan derajat albuminuria. Sebagian besar pasien PGK memiliki kemungkinan lebih besar meninggal akibat komplikasi kardiovaskular dibandingkan berkembang menjadi penyakit ginjal stadium akhir yang membutuhkan dialisis. Tingginya risiko tersebut disebabkan oleh interaksi kompleks antara faktor risiko kardiovaskular tradisional, seperti hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, dan usia lanjut, dengan faktor risiko nontradisional yang khas pada PGK, termasuk retensi cairan, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron, hiperaktivitas sistem saraf simpatis, anemia, inflamasi kronis, stres oksidatif, akumulasi toksin uremik, serta gangguan metabolisme mineral dan tulang yang menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri, disfungsi endotel, kalsifikasi vaskular, dan aterosklerosis yang lebih cepat.⁴

Pengenalan dini terhadap komplikasi kardiovaskular pada pasien PGK menjadi bagian penting dalam tata laksana penyakit secara menyeluruh. Identifikasi faktor risiko, skrining kelainan kardiovaskular, serta pengendalian komorbiditas secara optimal dapat memperlambat progresivitas penyakit, menurunkan angka rawat inap, dan mengurangi risiko kematian. Pendekatan multidisiplin yang mencakup modifikasi gaya hidup, pengendalian tekanan darah dan glikemik, tata laksana dislipidemia, anemia, serta gangguan metabolisme mineral dan tulang sesuai rekomendasi terkini diharapkan mampu memperbaiki luaran klinis dan kualitas hidup pasien PGK.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Ginjal Kronik (PGK)

Penyakit ginjal kronik berdasarkan Kidney Disease Improving Global Outcomes 2024 (KDIGO 2024) didefinisikan sebagai kelainan struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung selama minimal 3 bulan dan memiliki implikasi terhadap kesehatan. PGK diklasifikasikan berdasarkan penyebab (Cause), kategori laju filtrasi glomerulus (Glomerular Filtration Rate/GFR; G1–G5), serta kategori albuminuria (A1–A3), yang disingkat sebagai klasifikasi CGA.⁵

Laju filtrasi glomerulus (LFG) diklasifikasikan menjadi lima kategori, yaitu G1 hingga G5, dengan kategori G3 dibagi menjadi G3a dan G3b. Kategori G1 menunjukkan fungsi ginjal normal dengan nilai LFG ≥ 90 mL/menit/1,73 m². Nilai LFG pada kategori ini masih dalam batas normal, diagnosis penyakit ginjal kronik (PGK) tetap harus ditegakkan dengan bukti terdapat kerusakan ginjal, seperti albuminuria atau kelainan struktur. Kategori G2 ditandai oleh penurunan fungsi ginjal ringan dengan nilai LFG 60–89 mL/menit/1,73 m². Kategori G3a dan G3b masing-masing menggambarkan penurunan fungsi ginjal derajat ringan hingga sedang dan sedang hingga berat, dengan nilai LFG berturut-turut 45–59 mL/menit/1,73 m² dan 30–44 mL/menit/1,73 m². Kategori G4 menunjukkan penurunan fungsi ginjal berat dengan nilai LFG 15–29 mL/menit/1,73 m². Kategori G5 merupakan tahap gagal ginjal terminal, yang ditandai dengan nilai LFG < 15 mL/menit/1,73 m².

Table 1. Kategori LFG

Kategori LFG	LFG (ml/min per 1.73 m ²)	Interpretasi
G1	≥ 90	Normal
G2	60-89	Penurunan ringan
G3a	45-59	Penurunan ringan-sedang
G3b	30-44	Penurunan sedang-berat

G4	15-29	Penurunan Berat
G5	<15	Gagal ginjal akhir

Peningkatan kadar albumin dalam urin juga dapat menandakan risiko terjadinya PGK. Derajat Albuminuria dibagi menjadi tiga kategori, yaitu A1, A2, dan A3. Kategori A1 menunjukkan albuminuria normal hingga sedikit meningkat (*normal to mildly increased*), dengan laju ekskresi albumin (*Albumin Excretion Rate/AER*) <30 mg/24 jam atau rasio albumin-kreatinin urin (*Albumin-to-Creatinine Ratio/ACR*) <3 mg/mmol atau <30 mg/g. Kategori A2 menggambarkan albuminuria yang meningkat sedang (*moderately increased*), ditandai dengan nilai AER sebesar 30–300 mg/24 jam atau ACR sebesar 3–30 mg/mmol (setara dengan 30–300 mg/g). Kategori A3 menunjukkan albuminuria yang meningkat berat (*severely increased*), dengan nilai AER >300 mg/24 jam atau ACR >30 mg/mmol (setara dengan >300 mg/g).

Tabel 2. Derajat Albuminuria

Kategori	AER (mg/24 h)	ACR equivalent)	(approximately	Interpretasi
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal hingga sedikit meningkat
A2	30-300	3-30	30-300	Meningkat sedang
A3	>300	>30	>300	Meningkat berat

Penentuan prognosis pada penyakit ginjal kronik (PGK) tidak hanya bergantung pada tingkat penurunan laju filtrasi glomerulus (*glomerular filtration rate*, GFR), tetapi juga mempertimbangkan derajat albuminuria sebagai indikator kerusakan ginjal. Menurut klasifikasi *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), kombinasi kedua parameter tersebut memberikan gambaran risiko yang lebih komprehensif terhadap progresivitas penyakit, kejadian kardiovaskular, dan mortalitas. Hubungan antara kategori GFR dan albuminuria divisualisasikan dalam bentuk *heat map*, warna hijau menunjukkan risiko rendah, kuning risiko sedang, oranye risiko tinggi, dan merah risiko sangat tinggi.⁵

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories

				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red: very high risk. GFR, glomerular filtration rate.

Gambar 1. Prognosis PGK Berdasarkan Kategori LFG dan Albuminuria⁵

Pada pasien dengan kategori G1 (≥ 90 mL/menit/1,73 m²) dan G2 (60–89 mL/menit/1,73 m²), prognosis umumnya masih baik apabila albuminuria berada pada kategori A1 (<30 mg/g), sehingga termasuk kelompok dengan risiko rendah. Peningkatan albuminuria ke kategori A2 (30–300 mg/g) menandakan meningkatnya risiko progresivitas penyakit ginjal dan komplikasi kardiovaskular menjadi kategori sedang. Albuminuria yang telah mencapai kategori A3 (>300 mg/g), risiko meningkat menjadi tinggi meskipun nilai GFR masih relatif normal, karena albuminuria merupakan penanda kerusakan glomerulus yang signifikan.

Seiring penurunan fungsi ginjal ke kategori G3a (45–59 mL/menit/1,73 m²), risiko klinis menjadi semakin besar. Pada kelompok ini, pasien dengan albuminuria A1 termasuk dalam kategori risiko sedang, sedangkan albuminuria A2 meningkatkan risiko menjadi tinggi, dan albuminuria A3 dikaitkan dengan risiko yang sangat tinggi. Hal tersebut menunjukkan bahwa penurunan GFR yang disertai peningkatan albuminuria mempercepat progresivitas PGK serta meningkatkan kemungkinan terjadinya komplikasi sistemik.

Risiko prognosis semakin meningkat pada kategori G3b (30–44 mL/menit/1,73 m²). Pasien dengan albuminuria A1 telah diklasifikasikan sebagai kelompok berisiko tinggi, sementara albuminuria A2 maupun A3 menempatkan pasien pada kategori risiko

sangat tinggi. Pada tahap ini umumnya mulai dijumpai berbagai komplikasi akibat penurunan fungsi ginjal, seperti gangguan metabolisme, anemia, serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular.

Pada pasien dengan GFR kategori G4 (15–29 mL/menit/1,73 m²) dan G5 (<15 mL/menit/1,73 m²), seluruh kombinasi albuminuria termasuk dalam kelompok risiko sangat tinggi. Peningkatan derajat albuminuria tetap mencerminkan tingkat kerusakan ginjal yang lebih berat dan berhubungan dengan penurunan fungsi ginjal yang lebih cepat. Pasien pada stadium ini memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk mengalami penyakit ginjal stadium akhir (*end-stage kidney disease*), sehingga memerlukan terapi pengganti ginjal berupa dialisis atau transplantasi ginjal, serta memiliki risiko yang tinggi terhadap kejadian kardiovaskular dan kematian.

Klasifikasi prognosis menurut KDIGO menekankan bahwa GFR dan albuminuria merupakan parameter yang saling melengkapi dalam menilai perjalanan penyakit. GFR menggambarkan kapasitas filtrasi ginjal, sedangkan albuminuria mencerminkan derajat kerusakan glomerulus. Penggunaan kedua parameter secara bersamaan memberikan stratifikasi risiko yang lebih akurat dibandingkan penggunaan salah satu parameter saja. Pendekatan ini menjadi dasar dalam menentukan intensitas pemantauan, pemilihan terapi yang sesuai, serta strategi pencegahan untuk memperlambat progresivitas PGK dan menurunkan risiko komplikasi kardiovaskular.

2.2 Konsep Sindrom Kardiorrenal (Cardiorenal Syndrome)

Sindrom kardiorrenal merupakan suatu kondisi yang menggambarkan hubungan timbal balik antara gangguan fungsi jantung dan ginjal. Disfungsi pada salah satu organ dapat memicu atau memperberat gangguan pada organ lainnya. Kondisi tersebut melibatkan interaksi dua arah yang kompleks. Kerusakan pada salah satu organ memicu mekanisme umpan balik yang merugikan pada organ lainnya melalui perubahan hemodinamik, proses inflamasi, serta aktivasi sistem neurohormonal.⁶ Berdasarkan organ yang pertama kali mengalami gangguan serta perjalanan penyakitnya, sindrom kardiorrenal dibagi menjadi lima tipe, yaitu tipe 1 hingga tipe 5. Tipe 1 dan tipe 2 termasuk dalam kelompok sindrom kardiorrenal, sedangkan tipe 3 dan tipe 4

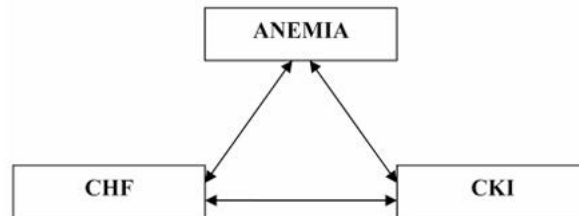
dikategorikan sebagai sindrom renokardiak. Tipe 5 merupakan sindrom kardioresenal sekunder yang disebabkan oleh penyakit sistemik. Sindrom kardioresenal tipe 1 ditandai oleh gangguan jantung akut yang menyebabkan terjadinya cedera ginjal akut. Sindrom kardioresenal tipe 2 terjadi ketika penyakit jantung kronis mengakibatkan penurunan fungsi ginjal secara progresif. Sindrom kardioresenal tipe 3 merupakan kondisi ketika cedera ginjal akut memicu gangguan fungsi jantung secara akut. Sindrom kardioresenal tipe 4 ditandai oleh penyakit ginjal kronis yang menyebabkan penurunan fungsi jantung secara kronis.^{7,8} Sindrom kardioresenal tipe 5 terjadi akibat penyakit atau kondisi sistemik yang menimbulkan kerusakan pada jantung dan ginjal secara bersamaan, sehingga kedua organ mengalami disfungsi secara simultan.

Sindrom kardioresenal tipe 4 merupakan kondisi ketika penyakit ginjal kronis menjadi penyebab utama terjadinya gangguan struktur dan fungsi jantung. Berbagai etiologi penyakit ginjal kronis, seperti nefropati diabetik, penyakit glomerulus kronis, dan penyakit ginjal polistik autosomal dominan, dapat memicu terjadinya gagal jantung kronis, baik dengan fraksi ejeksi yang dipertahankan maupun fraksi ejeksi yang menurun. Penyakit ginjal kronis juga berkontribusi terhadap terjadinya hipertrofi ventrikel kiri, disfungsi diastolik, serta peningkatan risiko berbagai kejadian kardiovaskular yang merugikan. Keberadaan penyakit kardiovaskular pada pasien penyakit ginjal kronis juga berhubungan dengan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas.

Patogenesis sindrom kardioresenal tipe 4 melibatkan berbagai mekanisme yang kompleks. Salah satu mekanisme yang berperan adalah inflamasi kronis yang ditandai dengan peningkatan produksi sitokin proinflamasi, seperti interleukin-1 (IL-1) dan interleukin-6 (IL-6). Peningkatan sitokin tersebut menyebabkan disfungsi endotel yang berkontribusi terhadap perkembangan penyakit kardiovaskular. Kondisi inflamasi kronis juga ditandai dengan peningkatan berbagai biomarker, antara lain troponin, homosistein, *B-type natriuretic peptide* (BNP), *C-reactive protein* (CRP), dan serum amyloid A. Peningkatan biomarker tersebut mencerminkan proses inflamasi yang berkelanjutan dan berperan dalam mempercepat pembentukan aterosklerosis, sehingga semakin meningkatkan risiko terjadinya komplikasi kardiovaskular pada pasien penyakit ginjal kronis.⁹

Sindrom kardioresenal sering kali disertai dengan anemia sebagai komorbid, terutama pada pasien dengan penyakit ginjal kronis dan gagal jantung. Kehadiran anemia berkontribusi terhadap terjadinya perburukan fungsi jantung dan ginjal secara progresif melalui mekanisme yang bersifat timbal balik. Kombinasi gagal jantung, penyakit ginjal

CARDIO – RENAL ANEMIA SYNDROME

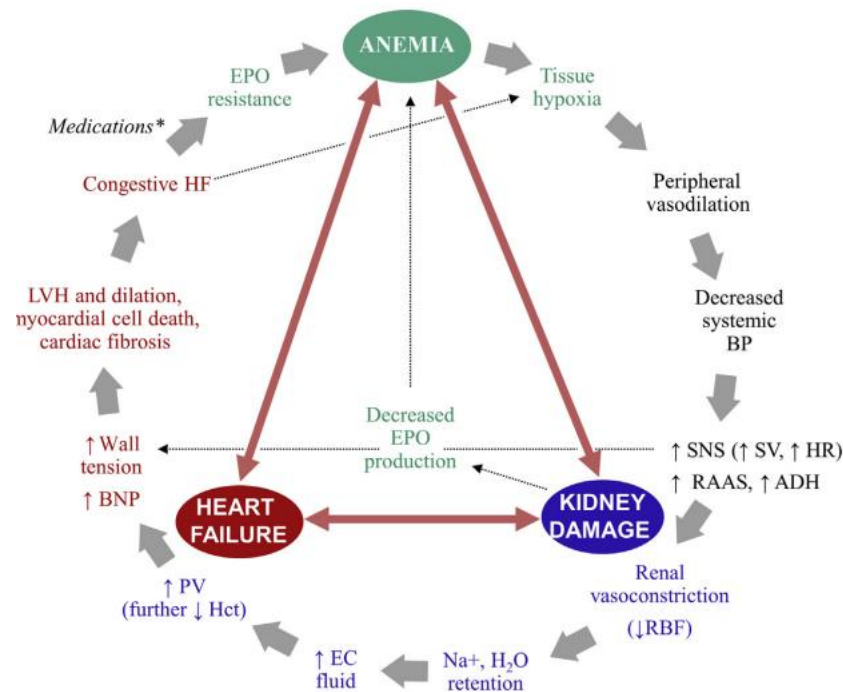


Gambar 2. Segitiga Sindrom Kardiorenal-Anemia

kronis, dan anemia dikenal sebagai sindrom anemia kardioresenal (*cardioresenal anemia syndrome*, CRAS), suatu kondisi yang dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas akibat saling memperberatnya disfungsi ketiga komponen tersebut.

Anemia pada *cardioresenal anemia syndrome* (CRAS) terjadi melalui mekanisme patofisiologis yang kompleks akibat interaksi timbal balik antara penyakit ginjal kronik (PGK), penyakit kardiovaskular, dan anemia. Pada PGK, retensi cairan, *pressure overload*, *volume overload*, serta kardiomiopati berkontribusi terhadap terjadinya gagal jantung kongestif, yang selanjutnya memperburuk fungsi ginjal dan memicu anemia. Anemia mempercepat progresivitas penyakit ginjal dan kardiovaskular melalui penurunan produksi eritropoietin (EPO), berkurangnya kapasitas pengangkutan oksigen, dan terjadinya hipoksia jaringan. Hipoksia tersebut memicu vasodilatasi perifer serta aktivasi sistem saraf simpatis dan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), sehingga menurunkan perfusi ginjal, meningkatkan beban kerja jantung, dan membentuk suatu *vicious cycle* yang memperburuk ketiga kondisi tersebut secara simultan.

Pada pasien dengan PGK dan penyakit kardiovaskular, kerusakan ginjal menyebabkan penurunan produksi EPO sehingga eritropoiesis menjadi tidak adekuat. Inflamasi kronik juga meningkatkan pelepasan sitokin proinflamasi, seperti interleukin-6 (IL-6) dan tumor necrosis factor- α (TNF- α), yang menghambat sekresi EPO di ginjal serta menurunkan sensitivitas reseptor EPO pada sumsum tulang sehingga terjadi resistensi eritropoietin. Penggunaan *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACE inhibitor) dan *angiotensin receptor blockers* (ARB), yang merupakan terapi utama pada penyakit ginjal dan gagal jantung, juga dapat berkontribusi terhadap penurunan kadar hemoglobin melalui penurunan ekspresi EPO dan hambatan proliferasi progenitor eritroid



dini.¹⁰

Gambar 3. Siklus Kerusakan pada Sindrom Kardiorenal-Anemia¹⁰

Inflamasi kronik dapat meningkatkan kadar hepcidin, suatu hormon utama pengatur metabolisme besi, yang menyebabkan defisiensi besi fungsional dengan menghambat absorpsi besi di usus dan pelepasan besi dari cadangan tubuh. Sintesis hemoglobin dan eritropoiesis menjadi terganggu. Defisiensi besi pada pasien PGK

semakin diperberat oleh kehilangan darah selama hemodialisis, flebotomi berulang, asupan nutrisi yang kurang adekuat, maupun gangguan absorpsi besi akibat obat-obatan atau penyakit inflamasi saluran cerna.¹⁰

Gangguan homeostasis fosfat pada PGK berperan dalam terjadinya anemia. Penurunan ekskresi fosfat menyebabkan hiperfosfatemia, penurunan aktivasi vitamin D, hipokalsemia, dan hiperparatiroidisme sekunder. Peningkatan kadar hormon paratiroid (PTH) diketahui dapat menghambat sintesis EPO serta memperpendek usia hidup eritrosit. Hiperfosfatemia merangsang peningkatan kadar *fibroblast growth factor-23* (FGF-23), yang secara langsung menghambat produksi EPO di ginjal, meningkatkan pelepasan sitokin proinflamasi, serta berkontribusi terhadap hipertrofi dan fibrosis miokard. Inflamasi sistemik selanjutnya meningkatkan produksi FGF-23 sehingga terbentuk mekanisme umpan balik positif yang memperberat anemia, inflamasi, dan gangguan metabolisme besi.¹¹

Stres oksidatif merupakan mekanisme lain yang berperan penting dalam patogenesis CRAS. Disfungsi ginjal menyebabkan peningkatan aktivitas NADPH oksidase dan akumulasi toksin uremik yang memicu pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) secara berlebihan. Bersama dengan inflamasi kronik, peningkatan ROS menyebabkan kerusakan membran eritrosit sehingga mempercepat destruksi eritrosit di limpa dan memperpendek usia sel darah merah. Defisiensi besi maupun kelebihan besi akibat terapi besi intravena juga dapat meningkatkan stres oksidatif sehingga semakin memperburuk anemia dan kerusakan jaringan.

Beberapa kondisi komorbid juga meningkatkan risiko anemia pada pasien PGK dan penyakit kardiovaskular. Diabetes melitus merupakan salah satu faktor risiko utama karena nefropati diabetik, fibrosis interstisial, lesi vaskular, dan hiperglikemia kronik dapat menurunkan produksi EPO maupun mengganggu fungsi reseptor EPO. Selain itu, defisiensi testosteron pada laki-laki maupun perempuan berhubungan dengan penurunan kadar hemoglobin dan peningkatan prevalensi anemia, sehingga semakin memperburuk perjalanan penyakit pada pasien dengan sindrom kardioresenal.

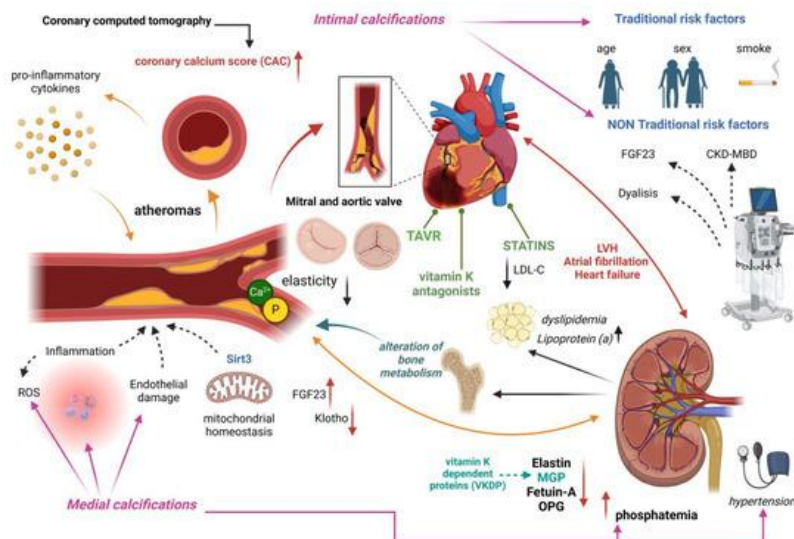
2.3 Faktor Risiko Komplikasi Kardiovaskular pada PGK

Perkembangan komplikasi kardiovaskular pada penyakit ginjal kronis dipengaruhi oleh kombinasi faktor risiko tradisional dan faktor risiko non-tradisional yang berkaitan saling berkaitans. Faktor risiko tradisional meliputi usia lanjut, hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, obesitas, dan kebiasaan merokok , yang merupakan faktor risiko klasik penyakit kardiovaskular pada populasi umum. Pasien penyakit ginjal kronis memiliki faktor risiko non-tradisional yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko kardiovaskular, antara lain anemia, inflamasi sistemik, stres oksidatif, gangguan metabolisme mineral dan tulang (*chronic kidney disease–mineral and bone disorder* [CKD-MBD]), retensi toksin uremik, serta overload cairan. Interaksi antara faktor risiko tradisional dan non-tradisional tersebut menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada sistem kardiovaskular, sehingga meningkatkan kejadian penyakit kardiovaskular serta memperburuk morbiditas dan mortalitas pada pasien penyakit ginjal kronis.^{12,13}

2.4 Patofisiologi Kerusakan Kardiovaskular akibat PGK

a. Kalsifikasi Vaskuler dan Katup

Kalsifikasi kardiovaskular merupakan salah satu komplikasi yang sangat sering dijumpai pada penyakit ginjal kronik (PGK) dan berperan penting dalam meningkatkan kekakuan arteri, hipertrofi ventrikel kiri, serta mortalitas kardiovaskular. Berbeda dengan populasi umum yang lebih sering mengalami kalsifikasi pada lapisan intima akibat proses aterosklerosis, pasien PGK umumnya mengalami kalsifikasi pada lapisan media pembuluh darah (*medial vascular calcification* atau sklerosis Monckeberg), yang tidak selalu berkaitan dengan deposisi lipid. Proses ini merupakan mekanisme aktif yang menyerupai pembentukan tulang (*osteogenesis*), bukan hanya pengendapan kalsium secara pasif.



Gambar 4. Kalsifikasi Vaskular

Patogenesis kalsifikasi vaskular melibatkan transformasi osteogenik sel otot polos vaskular (*vascular smooth muscle cells*, VSMCs) yang dipicu oleh hiperfosfatemia, hiperkalsemia, serta inflamasi kronik. Pada kondisi hiperfosfatemia, fosfat masuk ke dalam VSMCs melalui transporter PiT-1 sehingga mengaktifkan ekspresi gen-gen osteokondrogenik. Proses tersebut diperantarai oleh berbagai regulator osteogenesis, seperti *bone morphogenetic proteins* (BMPs), *runt-related transcription factor 2* (Runx2), dan enzim *alkaline phosphatase*, yang mendorong perubahan fenotipe VSMCs menjadi menyerupai osteoblas. Inflamasi kronik dan stres oksidatif semakin memperkuat transformasi ini dengan merangsang pelepasan *matrix vesicles*, yang menjadi tempat awal terjadinya mineralisasi matriks ekstraseluler.¹³

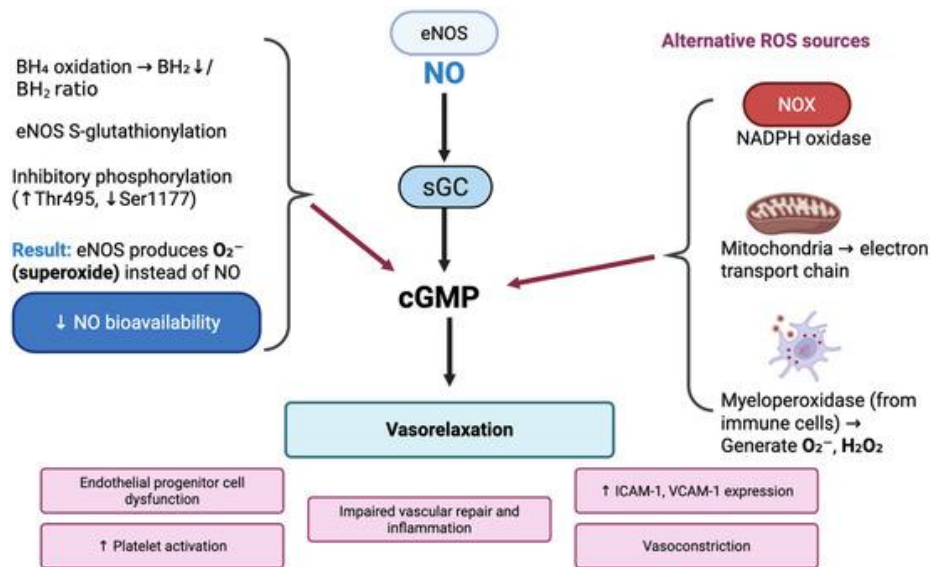
Gangguan metabolisme mineral pada PGK juga berkontribusi terhadap percepatan kalsifikasi vaskular. Defisiensi vitamin K yang sering ditemukan pada pasien PGK menyebabkan berkurangnya aktivasi *matrix Gla protein* (MGP), yaitu protein inhibitor utama kalsifikasi vaskular. Akumulasi toksin uremik serta gangguan homeostasis kalsium-fosfat menghambat mekanisme fisiologis antikalsifikasi sehingga mempercepat deposisi kalsium pada dinding pembuluh

darah. Kombinasi berbagai mekanisme tersebut menyebabkan progresivitas kalsifikasi vaskular yang lebih cepat dibandingkan populasi tanpa PGK.¹³

Kalsifikasi kardiovaskular pada PGK berhubungan erat dengan berbagai komplikasi klinis, termasuk iskemia miokard, gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang dipertahankan (*heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF), aritmia, hingga kematian jantung mendadak. Kehadiran kalsifikasi vaskular juga merupakan prediktor independen terhadap kejadian kardiovaskular mayor dan mortalitas pada seluruh stadium PGK, termasuk pasien yang menjalani hemodialisis. Meskipun memiliki dampak klinis yang besar, hingga saat ini belum tersedia terapi yang terbukti mampu membalikkan proses kalsifikasi vaskular.¹³

b. Disfungsi Endotel dan Aterosklerosis

Disfungsi endotel merupakan salah satu mekanisme awal yang berperan dalam perkembangan penyakit kardiovaskular pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK) dan terjadi bahkan sebelum terbentuk aterosklerosis. Akumulasi toksin uremik, inflamasi kronis, dan stres oksidatif menyebabkan endotel berubah menjadi fenotipe yang bersifat proinflamasi, protrombotik, dan vasokonstriktif. Salah satu mekanisme utamanya adalah penurunan bioavailabilitas *nitric oxide* (NO) akibat berkurangnya aktivitas *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) serta peningkatan kadar *asymmetric dimethylarginine* (ADMA), yang merupakan inhibitor endogen eNOS. Kondisi ini diperberat oleh peningkatan kadar endotelin-1 (ET-1) yang meningkatkan vasokonstriksi dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Selain itu, inflamasi kronis mengaktifasi jalur *nuclear factor-kappa B* (NF-κB) sehingga meningkatkan produksi sitokin proinflamasi dan ekspresi molekul adhesi, seperti *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), dan E-selectin. Molekul-molekul tersebut memfasilitasi adhesi serta migrasi leukosit ke dinding pembuluh darah sehingga memicu inflamasi dan remodeling vaskular. Toksin uremik, seperti indoksil sulfat (*indoxyl sulfate*) dan *p*-kresil sulfat (*p-cresyl sulfate*), juga menyebabkan disfungsi mitokondria, meningkatkan stres oksidatif, dan mempercepat penuaan sel endotel.¹⁴



Gambar 5. Mekanisme Disfungsi Endotel

Disfungsi endotel yang berlangsung kronis selanjutnya mempercepat proses aterosklerosis dan meningkatkan risiko berbagai komplikasi kardiovaskular pada pasien PGK. Penurunan ekspresi protein Klotho menyebabkan peningkatan kadar *fibroblast growth factor-23* (FGF-23), gangguan metabolisme fosfat, peningkatan pembentukan ROS, serta penurunan sintesis NO sehingga fungsi vasodilatasi pembuluh darah semakin terganggu. Berkurangnya kadar Klotho juga diikuti oleh penurunan aktivitas *sirtuin-1* (SIRT1), suatu protein yang memiliki efek antioksidan dan antiapoptosis, sehingga memperberat inflamasi, disfungsi endotel, dan kalsifikasi vaskular. Selain berperan dalam pembentukan plak aterosklerosis, endotel yang mengalami disfungsi juga meningkatkan aktivitas protrombotik melalui peningkatan ekspresi *tissue factor* dan penurunan trombomodulin, sehingga meningkatkan risiko trombosis pada pembuluh darah besar maupun kecil. Keseluruhan perubahan tersebut menyebabkan peningkatan kekakuan arteri, gangguan perfusi miokard, hipertrofi ventrikel kiri, serta memperbesar risiko terjadinya kejadian kardiovaskular pada pasien penyakit ginjal kronik.^{14,15}

c. Hipertrofi Ventrikel Kiri dan Remodelling Miokard

Hipertrofi ventrikel kiri (left ventricular hypertrophy/LVH) dan remodeling miokard pada penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan konsekuensi dari interaksi kompleks antara hipertensi kronis, hiperaktivasi sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAAS), anemia, serta proses inflamasi dan fibrosis miokard. Hipertensi kronis menyebabkan peningkatan *afterload* sehingga ventrikel kiri harus menghasilkan tekanan yang lebih besar untuk mempertahankan curah jantung. Sebagai respons adaptif, kardiomyosit mengalami hipertrofi melalui penambahan ukuran sel dan sintesis protein kontraktil, yang awalnya bertujuan mempertahankan fungsi pompa jantung. Rangsangan tekanan yang berlangsung terus-menerus menyebabkan hipertrofi berubah menjadi proses patologis disertai peningkatan massa ventrikel kiri, penebalan dinding miokard, serta penurunan kepatuhan (compliance) ventrikel. Hiperaktivasi RAAS memperberat proses tersebut melalui peningkatan produksi angiotensin II dan aldosteron. Angiotensin II yang berikatan dengan reseptor AT1 menyebabkan vasokonstriksi sistemik, retensi natrium dan air, serta peningkatan tekanan darah sehingga semakin meningkatkan beban kerja jantung. Selain efek hemodinamik tersebut, angiotensin II juga mengaktifasi NADPH oksidase yang meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), menginduksi stres oksidatif, serta merangsang pelepasan sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) dan tumor necrosis factor- α (TNF- α). Aktivasi jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *transforming growth factor- β* (TGF- β)/Smad selanjutnya menstimulasi proliferasi fibroblas, transformasi menjadi miofibroblas, serta meningkatkan sintesis kolagen tipe I dan III sehingga terjadi deposisi matriks ekstraseluler yang berlebihan. Bersamaan dengan itu, aldosteron melalui aktivasi reseptor mineralokortikoid memperkuat proses inflamasi, stres oksidatif, dan sintesis kolagen sehingga fibrosis interstisial miokard semakin progresif.¹⁶

Anemia yang sering menyertai PGK semakin mempercepat perkembangan LVH dan remodeling miokard melalui mekanisme kompensasi terhadap hipoksia jaringan. Penurunan produksi eritropoietin oleh ginjal menyebabkan berkurangnya kapasitas pengangkutan oksigen sehingga tubuh meningkatkan curah jantung melalui peningkatan frekuensi denyut jantung dan volume

sekuncup untuk mempertahankan suplai oksigen ke jaringan. Keadaan *high-output circulation* yang berlangsung kronis meningkatkan beban volume (*preload*) ventrikel kiri, memicu dilatasi ventrikel, dan memperberat hipertrofi yang telah dipicu oleh hipertensi. Selain itu, hipoksia kronis juga mengaktivasi sistem saraf simpatis dan RAAS sehingga membentuk lingkaran setan yang semakin meningkatkan tekanan darah, retensi cairan, dan stres miokard. Fibrosis yang dihasilkan akibat aktivasi RAAS menyebabkan penurunan elastisitas miokard, gangguan relaksasi ventrikel (disfungsi diastolik), serta mengganggu hantaran listrik jantung sehingga meningkatkan risiko aritmia. Seiring progresivitas penyakit, peningkatan stres dinding ventrikel akan mempertahankan aktivasi RAAS yang berkelanjutan, memicu hipertrofi kardiomyosit, apoptosis sel miokard, fibrosis interstisial, dan dilatasi ventrikel secara progresif. Proses remodeling maladaptif tersebut pada akhirnya menyebabkan penurunan fungsi sistolik maupun diastolik, meningkatkan risiko gagal jantung, serta berkontribusi terhadap tingginya morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada pasien penyakit ginjal kronik.¹⁶

d. Disfungsi Otonom

Disfungsi otonom pada penyakit ginjal kronik (PGK) ditandai oleh peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis (*sympathetic overactivity*) yang telah dapat ditemukan sejak stadium awal penyakit dan semakin meningkat seiring progresivitas penurunan fungsi ginjal. Aktivasi simpatis ini dipicu oleh kerusakan parenkim ginjal yang merangsang serabut saraf aferen di sekitar glomerulus, tubulus, pembuluh darah, dan pelvis renalis. Impuls aferen tersebut diteruskan ke pusat regulasi kardiovaskular di batang otak sehingga meningkatkan keluaran simpatis sentral. Peran saraf aferen ginjal dalam mempertahankan hiperaktivitas simpatis telah dibuktikan pada pasien penyakit ginjal stadium akhir (*end-stage renal disease*, ESRD), di mana aktivitas simpatis tetap meningkat meskipun telah menjalani hemodialisis maupun transplantasi ginjal. Kondisi ini disebabkan karena ginjal asli (*native kidneys*) yang masih mengalami kerusakan tetap mengirimkan impuls aferen

ke sistem saraf pusat. Menariknya, beberapa penelitian menunjukkan bahwa tekanan darah dan aktivitas saraf simpatis, yang diukur melalui *muscle sympathetic nerve activity* (MSNA), dapat kembali mendekati normal setelah dilakukan nefrektomi bilateral terhadap ginjal asli. Temuan tersebut menunjukkan bahwa ginjal yang mengalami kerusakan merupakan sumber utama aktivasi simpatis pada PGK dan menjadi dasar berkembangnya konsep modulasi saraf simpatis ginjal sebagai salah satu target terapi hipertensi dan perlambatan progresivitas penyakit ginjal.¹⁷

Peningkatan impuls simpatis kemudian diteruskan melalui serabut saraf eferen menuju ginjal sehingga menyebabkan vasokonstriksi arteriol ginjal, peningkatan reabsorpsi natrium dan air pada tubulus, penurunan aliran darah ginjal, serta stimulasi sekresi renin oleh aparatus jukstaglomerulus. Aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) meningkatkan pembentukan angiotensin II dan aldosteron yang memperberat vasokonstriksi sistemik, retensi natrium dan cairan, serta hipertensi. Interaksi timbal balik antara hiperaktivitas simpatis dan RAAS membentuk suatu lingkaran umpan balik (*positive feedback loop*) yang mempertahankan aktivasi neurohormonal dan mempercepat progresivitas penyakit ginjal maupun komplikasi kardiovaskular. Hiperaktivitas sistem saraf simpatis juga meningkatkan pelepasan norepinefrin yang menyebabkan peningkatan frekuensi denyut jantung, kontraktilitas miokard, dan resistensi vaskular perifer. Aktivasi adrenergik kronis selanjutnya menginduksi hipertrofi kardiomiosit, proliferasi fibroblas, deposisi matriks ekstraseluler, dan fibrosis miokard yang berujung pada hipertrofi ventrikel kiri, remodeling jantung, serta peningkatan risiko gagal jantung, aritmia ventrikel, dan kematian jantung mendadak pada pasien PGK.¹⁷

2.5 Manifestasi Klinis Komplikasi Kardiovaskular

Manifestasi klinis komplikasi kardiovaskular pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK) sangat beragam dan umumnya semakin nyata seiring progresivitas penurunan fungsi ginjal. Salah satu komplikasi yang paling sering dijumpai adalah penyakit arteri koroner (*coronary artery disease*, CAD), terutama pada pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir (*end-stage renal disease*, ESRD). Manifestasi klinis CAD pada kelompok ini sering kali bersifat atipikal sehingga menyulitkan diagnosis. Gejala angina tidak selalu

mencerminkan adanya iskemia miokard yang bermakna karena tingginya prevalensi *silent myocardial ischemia*, terutama akibat neuropati diabetik maupun neuropati uremik yang menurunkan persepsi nyeri. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa sekitar 30–75% pasien ESRD tanpa gejala tetap memiliki stenosis arteri koroner yang signifikan pada pemeriksaan angiografi. Sekitar seperempat pasien ESRD yang mengeluhkan nyeri dada tidak ditemukan stenosis koroner obstruktif yang bermakna. Kondisi tersebut berkaitan dengan penyakit mikrovaskular koroner (*microvascular disease*), disfungsi mikrosirkulasi, serta anemia yang menyebabkan ketidakseimbangan antara kebutuhan dan suplai oksigen miokard. Selain nyeri dada, dispnea saat aktivitas (*dyspnea on exertion*) sering dianggap sebagai ekuivalen angina, namun gejala ini memiliki spesifisitas yang rendah pada pasien PGK karena juga dapat disebabkan oleh anemia, overload cairan, maupun asidosis metabolik. Gejala klinis berupa nyeri dada maupun sesak napas memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang terbatas dalam memprediksi CAD pada pasien PGK sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang dan evaluasi kardiovaskular yang lebih komprehensif untuk menegaskan diagnosis.¹⁸

Selain penyakit arteri koroner, gagal jantung merupakan komplikasi yang sangat sering ditemukan pada pasien PGK, baik berupa *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) maupun *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF). HFrEF ditandai dengan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (<40%) akibat gangguan fungsi sistolik sehingga kemampuan jantung memompa darah berkurang. HFpEF ditandai oleh fraksi ejeksi yang tetap normal atau hampir normal ($\geq 50\%$), namun disertai gangguan relaksasi dan peningkatan kekakuan ventrikel kiri sehingga pengisian diastolik menjadi terganggu.¹⁹ Pada pasien PGK, HFpEF lebih sering dijumpai karena hipertensi kronis, hipertrofi ventrikel kiri, fibrosis miokard, serta peningkatan kekakuan arteri, sedangkan HFrEF lebih banyak berkaitan dengan penyakit arteri koroner, infark miokard, dan proses remodeling ventrikel.¹⁹ Manifestasi klinis keduanya umumnya serupa, yaitu sesak napas saat aktivitas yang dapat berkembang menjadi ortopnea dan *paroxysmal nocturnal dyspnea*, mudah lelah, edema perifer, peningkatan tekanan vena jugularis, serta penurunan toleransi aktivitas akibat berkurangnya curah jantung dan retensi cairan.²⁰ Gejala-gejala tersebut sering kali semakin berat karena adanya overload volume dan anemia yang menyertai PGK.

Pasien PGK juga memiliki risiko tinggi mengalami aritmia, terutama fibrilasi atrium (*atrial fibrillation*, AF) dan aritmia ventrikel. Kondisi ini dipengaruhi oleh berbagai perubahan struktural dan elektrofisiologis pada jantung, seperti hipertrofi ventrikel kiri, fibrosis miokard, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron, peningkatan aktivitas saraf simpatis, inflamasi kronis, serta gangguan elektrolit yang sering terjadi akibat penurunan fungsi ginjal. Hiperkalemia berperan penting dalam terjadinya aritmia karena meningkatkan kadar kalium ekstraseluler sehingga menurunkan potensial membran sel miokard, memperlambat konduksi impuls listrik, serta mengganggu proses depolarisasi dan repolarisasi. Perubahan tersebut meningkatkan risiko timbulnya aritmia ventrikel yang berpotensi fatal. Secara klinis, fibrilasi atrium dapat menimbulkan palpitasi, denyut nadi yang tidak teratur, mudah lelah, penurunan toleransi aktivitas, hingga meningkatkan risiko tromboemboli seperti stroke. Aritmia ventrikel akibat hiperkalemia dapat bermanifestasi sebagai palpitasi berat, presinkop, sinkop, bahkan kolaps akibat gangguan irama jantung yang mengancam jiwa.²¹

Henti jantung mendadak (*sudden cardiac death*, SCD) merupakan penyebab utama kematian kardiovaskular pada pasien PGK stadium akhir yang menjalani hemodialisis. Kondisi ini umumnya terjadi secara mendadak tanpa gejala prodromal yang jelas, meskipun sebagian pasien dapat mengeluhkan palpitasi, nyeri dada, sesak napas, atau penurunan kesadaran sesaat sebelum mengalami henti jantung. Tingginya kejadian SCD pada pasien PGK dipengaruhi oleh kombinasi penyakit jantung struktural, hipertrofi ventrikel kiri, fibrosis miokard, fluktuasi elektrolit selama proses dialisis, serta tingginya insiden aritmia ventrikel.^{21,22} Pasien PGK juga berisiko mengalami penyakit arteri perifer (*peripheral artery disease*, PAD), yang secara klinis ditandai dengan klaudikasio intermiten berupa nyeri atau kram pada tungkai saat berjalan yang membaik dengan istirahat, penurunan suhu ekstremitas, nadi perifer yang melemah, luka kaki yang sulit sembuh, hingga ulkus diabetik maupun ulkus uremik yang pada stadium lanjut dapat berkembang menjadi iskemia tungkai kritis dan meningkatkan risiko amputasi.

2.6 Pendekatan Diagnosis dan Skrining

Pemeriksaan penunjang berperan penting dalam evaluasi komplikasi kardiovaskular pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK), karena gejala klinis sering kali tidak khas dan

beberapa biomarker dapat sulit diinterpretasikan. Troponin dapat meningkat pada pasien PGK meskipun tidak spesifik mencerminkan infark miokard akut. Hal ini berkaitan dengan penurunan klirens ginjal, cedera miokard kronik, hipertrofi ventrikel kiri, fibrosis miokard, penyakit mikrovaskular, serta kondisi overload volume yang sering menyertai PGK. Interpretasi troponin pada pasien PGK tidak cukup hanya berdasarkan satu nilai absolut, tetapi perlu memperhatikan perubahan serial, gejala klinis, gambaran elektrokardiografi, dan temuan pencitraan jantung. BNP dan NT-proBNP sering memiliki nilai dasar yang lebih tinggi pada pasien PGK, terutama pada stadium lanjut, karena penurunan fungsi ginjal dapat mengurangi eliminasi peptida natriuretik dan pasien PGK sering mengalami peningkatan tekanan pengisian ventrikel akibat overload cairan atau disfungsi jantung. Peningkatan BNP/NT-proBNP pada pasien PGK tetap dapat menjadi penanda risiko dan membantu evaluasi gagal jantung, tetapi nilai tersebut harus ditafsirkan secara hati-hati sesuai derajat penurunan eGFR, status volume, serta hasil pemeriksaan klinis lainnya.²³

Elektrokardiografi (EKG) dan ekokardiografi menjadi pemeriksaan penting dalam skrining dan evaluasi keterlibatan jantung pada pasien PGK. EKG dapat digunakan sebagai pemeriksaan awal untuk menilai gangguan irama, tanda iskemia, gangguan konduksi, perubahan akibat hiperkalemia, serta kemungkinan hipertrofi ventrikel kiri. Sensitivitas EKG dalam mendeteksi hipertrofi ventrikel kiri tidak selalu tinggi, sehingga ekokardiografi tetap menjadi pemeriksaan yang lebih informatif untuk menilai struktur dan fungsi jantung. Massa ventrikel kiri, hipertrofi ventrikel kiri, fungsi sistolik melalui fraksi ejeksi, fungsi diastolik, ukuran atrium kiri, kelainan katup, serta tanda peningkatan tekanan pengisian jantung dapat dilihat melalui ekokardiografi. Pemeriksaan ini penting karena hipertrofi ventrikel kiri merupakan kelainan jantung yang sering ditemukan pada PGK dan berhubungan dengan peningkatan risiko gagal jantung, aritmia, serta mortalitas kardiovaskular.²⁴

Pencitraan vaskular memiliki peran dalam menilai risiko kardiovaskular pada pasien PGK, salah satunya melalui pemeriksaan *coronary artery calcium* (CAC) score. Pemeriksaan ini menggunakan CT nonkontras untuk menilai derajat kalsifikasi arteri koroner, yang merupakan salah satu penanda aterosklerosis subklinis dan beban kalsifikasi vaskular. Kalsifikasi vaskular terjadi lebih sering, lebih berat, dan lebih cepat

progresif dibandingkan populasi umum karena dipengaruhi oleh gangguan metabolisme mineral-tulang, hiperfosfatemia, inflamasi kronik, stres oksidatif, serta perubahan fenotipe sel otot polos vaskular menjadi menyerupai sel osteoblastik pada pasien PGK. Nilai CAC yang tinggi pada pasien PGK berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular dan dapat membantu stratifikasi risiko, meskipun hasilnya tetap harus diinterpretasikan bersama faktor klinis lain karena kalsifikasi pada PGK tidak hanya mencerminkan aterosklerosis intimal, tetapi juga dapat berkaitan dengan kalsifikasi medial yang khas pada gangguan ginjal kronik.²⁵

2.7 Tatalaksana dan Pencegahan

Upaya pencegahan dan tatalaksana komplikasi kardiovaskular pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK) berdasarkan KDIGO 2024, memerlukan pendekatan yang komprehensif dengan mengendalikan faktor risiko tradisional maupun nontradisional. Modifikasi gaya hidup merupakan bagian penting dalam tata laksana penyakit ginjal kronik (PGK) untuk memperlambat progresivitas penyakit sekaligus menurunkan risiko komplikasi kardiovaskular. Pasien PGK dianjurkan untuk menghentikan kebiasaan merokok, mempertahankan berat badan ideal, serta melakukan aktivitas fisik yang disesuaikan dengan kondisi kardiovaskular, kapasitas fungsional, dan tingkat frailty masing-masing individu. Aktivitas fisik dengan intensitas sedang direkomendasikan selama sedikitnya 150 menit setiap minggu atau disesuaikan dengan toleransi pasien. Selain itu, pendekatan multidisiplin perlu dipertimbangkan sesuai kebutuhan, misalnya melalui konsultasi dengan ahli gizi, psikolog, apoteker, fisioterapis, terapis okupasi, maupun program berhenti merokok, sehingga pengelolaan pasien dapat berlangsung secara lebih komprehensif.

Intervensi nutrisi juga memiliki peran penting dalam pengelolaan PGK. Pada pasien dewasa dengan PGK stadium G3–G5, asupan protein dianjurkan sekitar 0,8 g/kg berat badan per hari untuk membantu mempertahankan status gizi sekaligus mengurangi beban kerja ginjal. Pada pasien yang berisiko mengalami gagal ginjal dan mampu menjalani pembatasan protein secara ketat, dapat dipertimbangkan pemberian diet sangat rendah protein, yaitu sekitar 0,3–0,4 g/kg berat badan per hari, dengan suplementasi asam amino esensial atau analog ketoasam sehingga total asupan protein mencapai sekitar 0,6

g/kg berat badan per hari. Konsumsi natrium sebaiknya dibatasi hingga kurang dari 2 g per hari, setara dengan kurang dari 5 g garam dapur, karena pembatasan natrium terbukti membantu mengendalikan tekanan darah, mengurangi retensi cairan, serta menurunkan risiko kejadian kardiovaskular pada pasien PGK.

Kontrol tekanan darah merupakan salah satu strategi utama untuk memperlambat progresivitas PGK sekaligus menurunkan risiko penyakit kardiovaskular. Pada pasien dewasa dengan hipertensi dan PGK, target tekanan darah sistolik yang dianjurkan adalah <120 mmHg apabila dapat ditoleransi oleh pasien, dengan pengukuran menggunakan metode tekanan darah di klinik yang terstandarisasi. Penghambat sistem renin-angiotensin (renin-angiotensin system inhibitor/RASi), baik berupa *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACE inhibitor) maupun *angiotensin II receptor blocker* (ARB), direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada pasien PGK dengan albuminuria. Terapi RASi direkomendasikan pada albuminuria berat (A3) dan disarankan pula pada albuminuria sedang (A2) pada pasien tanpa diabetes. Penggunaan ACE inhibitor atau ARB dianjurkan pada albuminuria sedang hingga berat (A2–A3) karena terbukti memberikan efek renoprotektif melalui penurunan tekanan intraglomerulus, pengurangan albuminuria, serta perlambatan progresivitas kerusakan ginjal pada pasien PGK dengan diabetes. Kombinasi ACE inhibitor dan ARB tidak dianjurkan, baik pada pasien dengan maupun tanpa diabetes, karena tidak memberikan manfaat klinis tambahan dan justru meningkatkan risiko efek samping, seperti hiperkalemia dan hipotensi.

Inhibitor *sodium-glucose cotransporter-2* (SGLT2i) saat ini menjadi salah satu terapi utama pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK), terutama pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 maupun pasien dengan risiko tinggi kejadian kardiovaskular. KDIGO 2024 merekomendasikan pemberian SGLT2i pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan PGK yang memiliki laju filtrasi glomerulus estimasi (eGFR) ≥ 20 mL/menit/1,73 m². Selain itu, terapi ini juga direkomendasikan pada pasien PGK dengan eGFR ≥ 20 mL/menit/1,73 m² disertai albuminuria ≥ 200 mg/g atau gagal jantung, tanpa memandang derajat albuminuria. Pada pasien dengan eGFR 20–45 mL/menit/1,73 m² dan albuminuria yang lebih rendah, penggunaan SGLT2i masih dapat dipertimbangkan karena tetap memberikan manfaat terhadap perlambatan progresivitas penyakit ginjal dan penurunan risiko kejadian kardiovaskular.

Efek protektif SGLT2i tidak hanya berasal dari kemampuannya menurunkan kadar glukosa darah, tetapi juga melalui berbagai mekanisme hemodinamik dan metabolik. Inhibisi transporter SGLT2 di tubulus proksimal mengurangi reabsorpsi glukosa dan natrium sehingga meningkatkan natriuresis dan glukosuria. Peningkatan penghantaran natrium ke makula densa mengaktifkan mekanisme *tubuloglomerular feedback* yang menyebabkan vasokonstriksi arteriol aferen, menurunkan tekanan intraglomerulus, serta memperlambat kerusakan ginjal. SGLT2i juga menurunkan preload melalui peningkatan ekskresi natrium dan cairan, mengurangi afterload dengan menurunkan tekanan darah dan kekakuan arteri, serta memperbaiki remodeling ventrikel kiri. Selain itu, obat ini diketahui menekan aktivitas sistem saraf simpatis dan menghambat reabsorpsi natrium melalui *Na⁺/H⁺ exchanger 3* (NHE3), sehingga membantu mengurangi retensi cairan. Dari sisi metabolik, SGLT2i meningkatkan oksidasi asam lemak dan ketogenesis, mengaktifkan *AMP-activated protein kinase* (AMPK), menghambat jalur *mechanistic target of rapamycin* (mTOR), serta mengurangi akumulasi lemak visceral dan epikardial yang berperan dalam aktivasi sistem renin–angiotensin–aldosteron (RAAS). Kombinasi mekanisme tersebut menjadikan SGLT2i mampu memberikan perlindungan ginjal dan kardiovaskular secara independen dari efek penurunan glukosa darah, bahkan manfaatnya tetap dipertahankan pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal maupun tanpa hiperglikemia yang bermakna.

Terapi penurunan lipid merupakan salah satu strategi penting dalam mengurangi risiko kejadian kardiovaskular pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK). KDIGO merekomendasikan pemberian statin atau kombinasi statin dengan ezetimibe pada pasien berusia ≥ 50 tahun dengan laju filtrasi glomerulus estimasi (eGFR) < 60 mL/menit/1,73 m² (stadium G3a–G5) yang belum menjalani dialisis jangka panjang maupun transplantasi ginjal. Pada kelompok pasien berusia ≥ 50 tahun dengan eGFR ≥ 60 mL/menit/1,73 m² (stadium G1–G2), terapi statin tetap dianjurkan sebagai upaya pencegahan penyakit kardiovaskular. Pada pasien berusia 18–49 tahun yang belum menjalani dialisis atau transplantasi ginjal, pemberian statin dipertimbangkan apabila terdapat faktor risiko kardiovaskular yang bermakna, seperti riwayat penyakit arteri koroner, infark miokard, tindakan revaskularisasi koroner, diabetes melitus, riwayat stroke iskemik, atau estimasi risiko kematian akibat penyakit arteri koroner maupun infark miokard nonfatal dalam 10

tahun melebihi 10%. Rekomendasi tersebut didasarkan pada tingginya risiko aterosklerosis dan kejadian kardiovaskular pada pasien PGK, sehingga terapi statin diharapkan dapat menurunkan kadar kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL), memperlambat progresivitas penyakit aterosklerotik, serta mengurangi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular.

Penatalaksanaan *chronic kidney disease–mineral and bone disorder* (CKD-MBD) pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK) bertujuan mempertahankan homeostasis mineral serta mencegah komplikasi skeletal dan kardiovaskular yang berkontribusi terhadap tingginya morbiditas dan mortalitas. Pada pasien PGK stadium G3a–G5, tata laksana CKD-MBD dianjurkan berdasarkan evaluasi serial kadar fosfat, kalsium, dan hormon paratiroid (*parathyroid hormone* [PTH]) secara terpadu karena ketiga parameter tersebut saling berkaitan dalam menentukan derajat gangguan metabolisme mineral. Peningkatan kadar fosfat serum berhubungan dengan peningkatan mortalitas serta berperan dalam patogenesis penyakit tulang, kalsifikasi vaskular, dan penyakit kardiovaskular melalui proses transformasi osteogenik sel otot polos vaskular yang memicu deposisi kalsium pada dinding pembuluh darah. Pengendalian hiperfosfatemia dilakukan melalui pembatasan asupan fosfor dan pemberian *phosphate binder* untuk menurunkan kadar fosfat serum sehingga diharapkan dapat mengurangi komplikasi jangka panjang akibat CKD-MBD. Terapi pengganti vitamin D dan kalsimimetik digunakan untuk mengendalikan hiperparatiroidisme sekunder serta mempertahankan kadar kalsium dalam rentang normal.

Anemia merupakan komplikasi yang hampir selalu ditemukan pada PGK stadium lanjut dan berkontribusi terhadap hipertrofi ventrikel kiri serta gagal jantung akibat peningkatan beban kerja miokard. Tata laksana anemia meliputi koreksi defisiensi besi melalui suplementasi besi oral atau intravena sesuai indikasi, diikuti pemberian *erythropoiesis-stimulating agents* (ESA) apabila kadar hemoglobin tetap rendah setelah status besi adekuat. Target terapi tidak diarahkan untuk menormalkan kadar hemoglobin sepenuhnya karena peningkatan hemoglobin yang terlalu tinggi justru dikaitkan dengan meningkatnya risiko tromboemboli dan kejadian kardiovaskular.

Meskipun berbagai terapi telah terbukti memberikan manfaat, penatalaksanaan komplikasi kardiovaskular pada pasien PGK tetap menghadapi sejumlah tantangan. Pada

pasien dengan fibrilasi atrium, penggunaan antikoagulan memerlukan pertimbangan yang cermat karena risiko stroke meningkat bersamaan dengan tingginya risiko perdarahan akibat disfungsi trombosit uremik dan perubahan farmakokinetik obat. Pemilihan strategi revaskularisasi koroner pada pasien yang menjalani dialisis masih menjadi perdebatan. *Percutaneous coronary intervention* (PCI) memberikan keuntungan berupa tindakan yang lebih minimal invasif dengan masa pemulihan yang lebih singkat, namun memiliki angka restenosis dan kebutuhan revaskularisasi ulang yang lebih tinggi. Sebaliknya, *coronary artery bypass grafting* (CABG) cenderung memberikan luaran jangka panjang yang lebih baik pada penyakit multivessel, tetapi disertai risiko komplikasi perioperatif yang lebih besar.

BAB III

KESIMPULAN

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan faktor risiko independen terjadinya berbagai komplikasi kardiovaskular dan menjadi salah satu penyebab utama morbiditas serta mortalitas pada pasien. Hubungan antara ginjal dan jantung bersifat dua arah dan saling memperberat melalui mekanisme sindrom kardioresenal, terutama sindrom kardioresenal tipe 4, di mana kerusakan ginjal kronik memicu perubahan struktural dan fungsional pada sistem kardiovaskular. Patofisiologi yang mendasari proses tersebut melibatkan retensi cairan dan natrium, hiperaktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) dan sistem saraf simpatis, inflamasi kronis, stres oksidatif, disfungsi endotel, anemia, gangguan metabolisme mineral tulang pada PGK (CKD-MBD), akumulasi toksin uremik, serta fibrosis dan remodeling miokard. Interaksi berbagai mekanisme tersebut menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri, aterosklerosis yang dipercepat, kalsifikasi vaskular, penyakit arteri koroner, gagal jantung, aritmia, hingga henti jantung mendadak.

Pencegahan dan penatalaksanaan komplikasi kardiovaskular pada pasien PGK memerlukan pendekatan yang komprehensif. Selain mengendalikan faktor risiko kardiovaskular tradisional seperti hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, dan merokok, perhatian juga harus diberikan terhadap faktor risiko spesifik uremia yang berperan besar dalam progresivitas penyakit, termasuk CKD-MBD, anemia, overload cairan, gangguan elektrolit, inflamasi kronis, serta akumulasi toksin uremik. Pendekatan multidisiplin yang mencakup optimalisasi terapi farmakologis sesuai pedoman, pengendalian tekanan darah dan glikemia, koreksi anemia dan gangguan metabolisme mineral, pengaturan status volume, serta modifikasi gaya hidup diharapkan dapat memperlambat progresivitas penyakit ginjal sekaligus menurunkan risiko kejadian kardiovaskular.

Dalam praktik klinis, deteksi dini komplikasi kardiovaskular pada pasien PGK sangat penting mengingat manifestasi klinis sering kali tidak khas dan biomarker jantung seperti troponin maupun NT-proBNP dapat mengalami peningkatan kronis akibat perubahan patofisiologis pada PGK. Oleh karena itu, interpretasi temuan klinis harus dilakukan secara menyeluruh melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, elektrokardiografi, ekokardiografi, serta pencitraan sesuai indikasi. Penerapan skrining risiko kardiovaskular secara rutin dan penatalaksanaan yang

terintegrasi diharapkan mampu meningkatkan kualitas hidup pasien, mengurangi angka rawat inap, serta menurunkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada penyakit ginjal kronik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765
2. Mark PB, Stafford LK, Grams ME, Aalruz H, Abd ElHafeez S, Abdelgalil AA, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990–2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet*. 2025 Nov 22;406(10518):2461–82. doi:10.1016/S0140-6736(25)01853-7 PubMed PMID: 41213283.
3. Della C, Ade A, Mukti I, Girsang E, Kedokteran F, Gigi K, et al. Prevalensi Penyakit Gagal Ginjal Kronik di Kalangan Usia Produktif Akibat Gaya Hidup di Rumah Sakit Royal Prima Medan. *Syntax Literate*. 2025;10(8).
4. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2023. p. 1606–35. doi:10.1161/CIR.0000000000001184 PubMed PMID: 37807924.
5. KDIGO 2024. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4):A1. doi:10.1016/s0085-2538(24)00110-8
6. 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 Apr 16;139(16):E840–78. doi:10.1161/CIR.0000000000000664 PubMed PMID: 30852913.
7. Wikananda IMF, Widiana IGR, Sindhughosa DA. Cardiorenal Syndrome: revisiting its pathophysiology and classification. *Indonesia Journal of Biomedical Science*. 2023 Apr 7;17(1):47–50. doi:10.15562/ijbs.v17i1.441
8. Cardiorenal+Syndrome-Patofisiologi-Diagnosis+dan+Tatalaksana.
9. Clementi A, Virzì GM, Goh CY, Cruz DN, Granata A, Vescovo G, et al. Cardiorenal syndrome type 4: A review. *CardioRenal Medicine*. S. Karger AG; 2013. p. 63–70. doi:10.1159/000350397
10. McCullough PA. Anemia of cardiorenal syndrome. *Kidney Int Suppl* (2011). 2021 Apr 1;11(1):35–45. doi:10.1016/j.kisu.2020.12.001

11. Figurek A, Rroji M, Spasovski G. FGF23 in Chronic Kidney Disease: Bridging the Heart and Anemia. *Cells*. 2023 Feb 1;12(4). doi:10.3390/cells12040609 PubMed PMID: 36831276.
12. Marx-Schütt K, Cherney DZI, Jankowski J, Matsushita K, Nardone M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2025 Jun 14;46(23):2148–60. doi:10.1093/eurheartj/ehaf167 PubMed PMID: 40196891.
13. Schunk SJ, Zimmermann P. Cardiovascular Risk and Its Presentation in Chronic Kidney Disease. *J Clin Med*. 2025 Jul 1;14(13). doi:10.3390/JCM14134567
14. Siracusa C, Carabetta N, Morano MB, Manica M, Strangio A, Sabatino J, et al. Understanding Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024. doi:10.3390/ijms252313096 PubMed PMID: 39684805.
15. Schunk SJ, Zimmermann P. Cardiovascular Risk and Its Presentation in Chronic Kidney Disease. *J Clin Med*. 2025 Jul 1;14(13). doi:10.3390/JCM14134567
16. Zhao G, Wang T, Luan Y, Xu Y, Qin N, Chen W, et al. Research progress on the correlation between renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and cardiovascular and cerebrovascular diseases. *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. SAGE Publications Ltd; 2025. doi:10.1177/14703203251351194
17. Kiuchi MG, Ho JK, Nolde JM, Gavidia LML, Carnagarin R, Matthews VB, et al. Sympathetic Activation in Hypertensive Chronic Kidney Disease – A Stimulus for Cardiac Arrhythmias and Sudden Cardiac Death? *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2020. doi:10.3389/fphys.2019.01546
18. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev*. 2015 May 1;20(3):259–72. doi:10.1007/s10741-014-9460-9 PubMed PMID: 25344016.
19. Patel RN, Sharma A, Prasad A, Bansal S. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction With CKD: A Narrative Review of a Multispecialty Disorder. *Kidney Medicine*. Elsevier Inc.; 2023. doi:10.1016/j.xkme.2023.100705
20. Ryan DK, Banerjee D, Jouhra F. Management of Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease. *European Cardiology Review*. Radcliffe Medical Media; 2022. doi:10.15420/ecr.2021.33

21. Pun PH. The interplay between CKD, sudden cardiac death, and ventricular arrhythmias. *Advances in Chronic Kidney Disease*. W.B. Saunders; 2014. p. 480–8. doi:10.1053/j.ackd.2014.06.007 PubMed PMID: 25443573.
22. Whitman IR, Feldman HI, Deo R. CKD and sudden cardiac death: Epidemiology, mechanisms, and therapeutic approaches. *Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2012. p. 1929–39. doi:10.1681/ASN.2012010037 PubMed PMID: 23100219.
23. Bansal N, Katz R, Dalrymple L, De Boer I, Defilippi C, Kestenbaum B, et al. NT-ProBNP and troponin T and risk of rapid kidney function decline and incident CKD in elderly adults. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(2):205–14. doi:10.2215/CJN.04910514 PubMed PMID: 25605700.
24. Kumar Panigrahi S, Routa B, Tripathy N, Jena S, Ray S. *European Journal of Cardiovascular Medicine (EJCM) Electrocardiographic Changes in Chronic Kidney Disease Patients: A Descriptive Cross-Sectional Study* [Internet]. Available from: <https://www.healthcare-bulletin.co.uk/>
25. Gupta A, Bera K, Kikano E, Pierce JD, Gan J, Rajdev M, et al. Coronary Artery Calcium Scoring: Current Status and Future Directions. *Radiographics*. 2022 Jul 1;42(4):947–67. doi:10.1148/rg.210122 PubMed PMID: 35657766.