Meta-Analisis

Regulasi Autonom Berbasis Nervus Vagus terhadap Fungsi Jantung, Inflamasi, dan Kualitas Hidup Penderita Gagal Jantung

Bima D. Alparisi,[1*] Teuku A.B. Muzhaffar,[1] Nindy P. Amalia,[1] Haryadi,[2] Rosmaliana,[2] Samira Amanda[3]

[1]Program Pendidikan Profesi Dokter, RSUD Arifin Achmad, Pekanbaru, Indonesia
[2]Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, RSUD Arifin Achmad, Pekanbaru, Indonesia
[3]Program Pendidikan Dokter, Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

*Penulis korespondensi: bimadiokta21@gmail.com
Diterima 03 Maret 2025; Disetujui 07 November 2025
https://doi.org/10.23886/ejki.13.1092.1

Abstrak

Gagal jantung dapat disebabkan oleh disregulasi saraf autonom yang berkontribusi terhadap remodelling ventrikel. Meta-analisis ini bertujuan untuk menganalisis dan membuktikan secara statistik efektivitas regulasi autonom berbasis nervus vagus dalam memengaruhi fungsi jantung, inflamasi, dan kualitas hidup sebagai terapi alternatif non-farmakologi pada gagal jantung. Tinjauan pustaka dilakukan sesuai pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) dengan penyesuaian terhadap kriteria inklusi dan eksklusi ydengan kerangka People, Intervention, Comparison, Outcome (PICO). Pencarian literatur dilakukan pada bulan Maret 2024. Penilaian risiko bias melalui risk of bias tool 2.0 (RoB 2.0) dan analisis statistik melalui RevMan 5.4. Sebanyak 7 artikel Randomize Controlled Trial dengan total 1028 subjek dianalisis. Metode ini signifikan terhadap fungsi jantung yaitu Left Ventricular End-Systolic Volume (LVESV, p=0,04), global longitudinal (p=0,0002) dan global sirkumstansial (p = 0,002); inflamasi (IL-8 p<0,00001 dan TNF-α p=0,0001), serta kualitas hidup MLHFQ score(Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire,p=0,006) dan NYHA (New York Heart Association, p=0,02). Namun, tidak signifikan terhadap komponen denyut jantung (p=0,41), tekanan darah sistol (p=0,73) dan diastol (p=0,35), BNP (B-type Natriuretic Peptide, p=0,47), LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction, p=0,59), LVEDV (Left Ventricular End-Diastolic Volume, p=0,92), e' (p=0,11), rasio E/A (Early diastolic filling velocity/ Atrial contraction filling velocity, p=0,74), efek samping (p=0,72) dan penurunan mortalitas (p=0,32). Regulasi autonom berbasis nervus vagus berpotensi meningkatkan beberapa aspek fungsi jantung, inflamasi, dan kualitas hidup, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai terapi non-farmakologis tambahan pada gagal jantung.
***Kata kunci**: fungsi jantung, gagal jantung, inflamasi, kualitas hidup, nervus vagus.*

Vagus Nervus-Based Autonomic Regulation in Influencing Cardiac Function, Inflammation, and Quality Life of Heart Failure

Abstract

Heart failure can be caused by autonomic nervous system dysregulation, which contributes to ventricular remodeling. This meta-analysis aims to statistically analyze and demonstrate the effectiveness of vagus nerve–based autonomic regulation in influencing cardiac function, inflammation, and quality of life as a non-pharmacological alternative therapy for heart failure. The literature review was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines, with adjustments to inclusion and exclusion criteria using the People, Intervention, Comparison, Outcome (PICO) framework. Literature searches were carried out in March 2024. Risk of bias was assessed using the Risk of Bias Tool 2.0 (RoB 2.0), and statistical analysis was performed with RevMan 5.4. Seven randomized controlled trial articles with 1,028 subjects were analyzed. This method had significant effects on cardiac function, specifically Left Ventricular End-Systolic Volume (LVESV, p=0.04), global longitudinal strain (p=0.0002), and global circumferential strain (p=0.002); inflammation markers (IL-8 p<0.00001 and TNF-α p=0.0001); as well as quality of life measured by MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, p=0.006) and NYHA (New York Heart Association, p=0.02). However, it was not significant for heart rate (p=0.41), systolic blood pressure (p=0.73) and diastolic blood pressure (p=0.35), BNP (B-type Natriuretic Peptide, p=0.47), LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction, p=0.59), LVEDV (Left Ventricular End-Diastolic Volume, p=0.92), e' (p=0.11), E/A ratio (Early diastolic filling velocity/Atrial contraction filling velocity, p=0.74), adverse effects (p=0.72), and mortality reduction (p=0.32). Vagus nerve–based autonomic regulation has the potential to improve certain aspects of cardiac function, inflammation, and quality of life, and therefore may be considered as an additional non-pharmacological therapy for heart failure.
***Keywords:** heart function, heart failure, inflammation, quality of life, vagus nerve.*

Copyright©2025 The Authors retain the copyrights of this article, with first publication rights granted to FMUI as publisher of eJKI. This is an open access journal, and articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Share Alike (CC BY-SA) 4.0 License.

Pendahuluan

Gagal jantung ialah gangguan fungsional atau struktural jantung yang memengaruhi pengisian atau pengeluaran darah oleh ventrikel. Hingga saat ini gagal jantung masih menjadi masalahan kesehatan bagi masyakarat baik negara maju maupun berkembang karena menjadi penyebab utama mortalitas dan morbiditas (rawat inap berulang dan kualitas hidup buruk).[1] Prevalensi gagal jantung meningkat pada tahun 2019 hingga 2023 sebesar 6,76% berjumlah 60 juta jiwa di seluruh dunia. Dilaporkan bahwa prevalensi tertinggi terdapat di Eropa, Afrika, dan Timur Tengah dengan jumlah 1133−1196 per 100.000.[2] Berdasarkan hasil *Journal American College of Cardiology* (JACC) pada tahun 2024 prevalensi kejadian gagal jantung berada pada rentang 211,86 hingga 1032,84 per 100.000 jiwa. Indonesia menjadi negara nomor dua tertinggi di Asia dan nomor satu di Asia Tenggara dengan kasus gagal jantung. Bahkan angka mortalitas tertinggi di Asia merupakan negara Indonesia dengan persentase 34,1%.[3]

Salah satu penyebab terjadinya gagal jantung dikarenakan ada gangguan sistem saraf autonom yang berkaitan dengan peningkatan kerja saraf simpatis dan penurun saraf parasimpatis. Permasalahan ini menciptakan siklus yang mematikan karena kelebihan aktivasi saraf simpatis berkontribusi terhadap perkembangan *remodeling* ventrikel sehingga mengakibatkan perburukan.[4] Pencegahan kelebihan aktivasi saraf simpatis dapat dilakukan melalui pemanfaatan obat blokade beta-adrenergik atau penghambatan sistem renin-angiotensin-aldosteron. Akan tetapi, efektivitas penggunaan obat ini bergantung pada kepatuhan dalam mengonsumsi obat, masih menimbulkan beberapa efek samping, serta memiliki efek *rebound*.[5]

Beberapa terapi nonfarmakologi yang relatif baru dan bersifat eksperimental telah diterapkan dalam regulasi autonom berbasis nervus vagus dan masih diteliti hingga saat ini. Terapi tersebut berpotensi untuk diterapkan sebagai alternatif penanganan gagal jantung.[6] Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemanfaatan metode ini dapat memengaruhi fungsi jantung, proses inflamasi, serta kualitas hidup pasien dengan gagal jantung.[7] Artikel ini bertujuan melakukan tinjauan sistematis dan meta-analisis terhadap metode regulasi autonom berbasis nervus vagus pada penyakit gagal jantung untuk menganalisis dan membuktikan secara statistik efek penggunaannya terhadap fungsi jantung, inflamasi, dan kualitas hidup. Dengan demikian, metode ini berpotensi bermanfaat sebagai terapi alternatif nonfarmakologi bagi penderita gagal jantung.

Metode

Sumber dan Strategi Pencarian

Pencarian literatur dilakukan secara independen oleh tiga reviewer melalui enam mesin pencarian elektronik utama (Pubmed, Science Direct, Google Schoolar, Cochraine, Taylor & Francis, dan MEDLINE), mencakup publikasi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (Maret 2014−Maret 2024). Pencarian literatur dilakukan pada Maret 2024. Kata kunci yang digunakan ialah *"Autonomic Regulation Therapy*" OR "*Autonomic Neuromodulation*" *AND* "*Vagus Nerve"* AND *"Cardiac Function"* OR *"Echocardiography"* OR *"Heart Rate"* OR "*Blood Pressure"* AND *"Inflammation Factor"* OR *"Infllamation"* AND *"Quality of Life"* OR *"MLHFQ Score"* OR *"NYHA*".

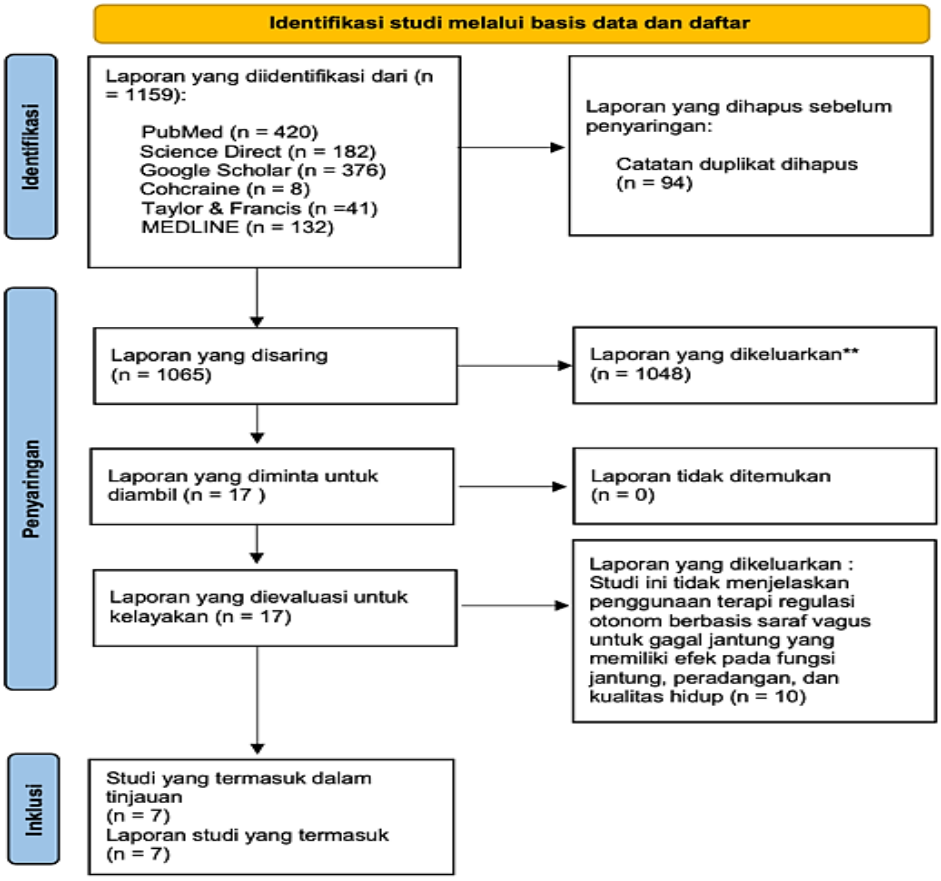
Kriteria Studi

Studi yang disertakan dalam kajian ini disaring berdasarkan sejumlah kriteria, meliputi jenis studi, karakteristik peserta, teks indeks, dan standar referensi yang digunakan. Semua studi yang dianalisis merupakan *randomized control trial* (RCT). Kriteria inklusi mencakup: artikel yang ditulis dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia, tersedia dalam format *full-text*, dilakukan diseluruh dunia, subjek penelitian berusia ≥18 tahun, berjenis kelamin laki-laki dan perempuan, didiagnosis gagal jantung berdasarkan hasil ekokardiografi dan kadar *brain natriutic peptide* (BNP) >35 pg/ml atau *N-terminal-prohormone of brain natriuretic peptide* (NT-pro BNP) >125 pg/ml.

Standar referensi yang digunakan dalam kajian ini mencakup literatur yang mengevaluasi efek terapi regulasi otonom berbasis stimulasi nervus vagus terhadap berbagai aspek klinis. Luaran yang dinilai adalah pengaruh terapi terhadap fungsi jantung (denyut jantung, tekanan darah biomarker atau ekokardiografi), inflamasi, dan kualitas hidup yang diukur berdasarkan klasifikasi *New York Heart Association* (NYHA) dan *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLHFQ) *score*. Selain itu juga dinilai aspek keamanan penggunaan dengan memasukkan data efek samping dan mortalitas.

Seleksi Studi

Tiga orang reviewer (BDA, TAB dan NPA) melakukan proses identifikasi dan seleksi artikel melalui tahap duplikasi, skrining judul, dan peninjauan abstrak berdasarkan kriteria telah ditentukan. Alur pencarian dan seleksi studi secara keseluruhan dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur Pencarian Literatur

Ekstraksi Data dan Akses Risk of Bias

Proses ekstraksi data dilakukan secara independen oleh tiga orang reviewer (BDA, TBM, dan NPA). Setiap reviewer meninjau artikel yang lolos seleksi untuk memastikan kesesuaian dengan kriteria inklusi, kemudian hasil ekstraksi dibandingkan dan disepakati bersama guna meminimalkan potensi bias. Data yang dikumpulkan meliputi informasi dasar studi, antara lain nama penulis, tahun publikasi, asal negara, fase uji klinis, jumlah sampel, rentang usia subjek, dan klasifikasi gagal jantung berdasarkan fraksi ejeksi ventrikel kiri dan derajat fungsional menurut kelas NYHA (I–IV). Selain itu, dicatat pula pembagian kelompok intervensi dan kontrol, durasi intervensi, serta riwayat pengobatan yang sedang dijalani pasien sesuai pedoman tata laksana gagal jantung.

Parameter hasil yang diekstraksi mencakup perbaikan kelas NYHA, denyut jantung, tekanan darah sistolik dan diastolik, kadar biomarker jantung seperti BNP atau NT-proBNP, dan parameter ekokardiografi yang meliputi *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF), *Left Ventricular End-Systolic Volume* (LVESV), *Left Ventricular End-Diastolic Volume* (LVEDV), *Global Longitudinal Strain* (GLS), *Global Circumferential Strain* (GCS), *early diastolic mitral annular velocity* (e'), dan rasio E/A (*early diastolic filling velocity*/*E* dan *atrial contraction filling velocity*/*A).* Aspek inflamasi juga dianalisis melalui penilaian kadar sitokin seperti IL-6, IL-8, dan TNF-α. Kualitas hidup pasien dinilai menggunakan *MLHFQ score* dan keamanan terapi diukur melalui laporan efek samping dan angka mortalitas.

Untuk menilai kualitas metodologis dan kemungkinan bias dalam setiap penelitian, digunakan *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trial*s versi 2.0 (RoB 2.0) yang mencakup lima domain penilaian, yaitu bias dari proses randomisasi, deviasi dari intervensi yang direncanakan, data hasil yang hilang, pengukuran luaran, serta pelaporan hasil. Hasil penilaian ini kemudian divisualisasikan dalam bentuk grafik untuk memberikan gambaran tingkat keandalan dan validitas studi yang dianalisis.

Data Sintesis

Analisis kuantitatif dilakukan melalui aplikasi *Review Manager* 5.4 (*The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, Denmark*) dengan *inverse variance, fixed-effect model* ($I^2 < 50\%$) dan *random-effect* ($I^2 \geq 50\%$). Data yang disintesis yaitu *mean difference* serta *standard deviation* (berdasarkan hasil ukur), *Events* (berdasaran kejadian). Hasil diinterpretasikan dari nilai *p-value* dan 95% *confidence intervals* (CI). Apabila terdapat data yang tidak lengkap atau hilang dalam studi yang disertakan, maka dilakukan upaya klarifikasi dengan menghubungi penulis asli. Evaluasi terhadap heterogenitas statistik dilakukan menggunakan uji Q Cochrane dan statistik I^2. Nilai I^2 digunakan untuk mengukur tingkat heterogenitas antar studi, dengan interpretasi sebagai berikut: 0% menunjukkan heterogenitas tidak signifikan, 25% rendah, 50% sedang, dan 75% tinggi.

Gambar 2. Asesmen Menggunakan *Cohrane Risk of Bias Tool* 2.0 (RoB 2.0)

Hasil

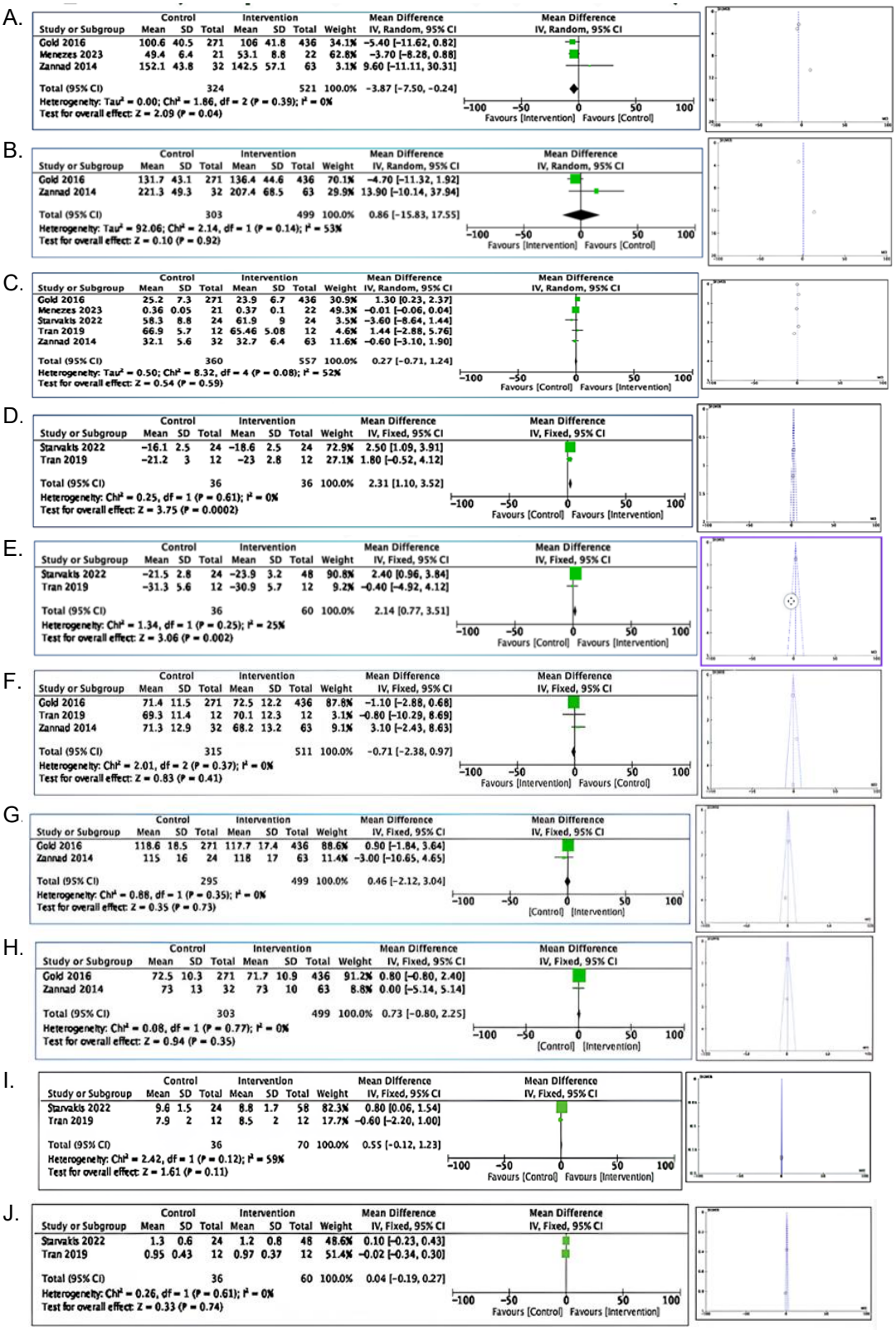
Studi yang dianalisis berasal dari berbagai negara seperti Amerika Serikat, Brazil, Italia, dan Eropa (Tabel 1). Fase penelitian bervariasi yaitu fase 1 dan 2. Mayoritas studi melibatkan subjek berusia ≥18 tahun, dengan total jumlah sampel mencapai 1.028 orang. Pembagian kelompok didasarkan dari plasebo dan penggunaan terapi regulasi autonom berbasis nervus vagus dengan durasi yang berbeda-beda. Riwayat pengobatan pasien pada umumnya seragam dan sesuai dengan pedoman tata laksana gagal jantung. Kelompok intervensi merupakan pasien gagal jantung dengan kategori NYHA II-IV. Menezes et al[9] memanfaatkan *transauricular vagus nerve stimulation* (taVNS) dan mengalami perubahan nilai median kelas NYHA dari kelas II menjadi I pada kelompok intervensi.[9] Perbaikan kelas NYHA juga ditemukan pada kelompok intervensi VNS pada penelitian Gold et al[13] ketika dilakukan evaluasi dalam 6–12 bulan ($p<0.01$).[13]

Tabel 1. Karakteristik Studi Inklusi

Penulis, tahun publikasi	Asal Negara	Fase	Usia	Total Sampel	Ejeksi Fraksi	NYHA I/II/III/IV	Pembagian Kelompok Intervensi	Durasi	Riwayat Pengobatan
Dasari, et al. 2023[8]	Amerika Serikat	1	>18 tahun	n=20 (LLTS n=9; kontrol n=11)	HFrEF	TD	LLTS 20 Hz, 1 mA dan kontrol	4 jam dua kali setiap hari selama masuk rumah sakit	ACEi-ARB-ARNi, beta blockers, dan MRA
Menezes, et al. 2023[9]	Brazil	1	>18 tahun	n=43 (taVNS n=22; kontrol n=21)	HFrEF	taVNS= 3/10/7/2; kontrol= 9/7/4/1	taVNS (frekuensi 2/15 Hz) dan kontrol	5 kali dalam seminggu selama 4 minggu	Menerima pengobatan optimal selama 3 minggu terakhir
Stavrakis, et al. 2022[10]	Amerika Serikat	1	69-80 tahun	n=48 (LLTS n=24; kontrol= 24)	HFpEF	Aktif: kelas I & II/III= 12/12; kontrol: I & II/III= 13/11	LLTS dan kontrol (daun telinga) LLTS (20 Hz, 1 mA)	1 jam setiap hari selama 3 bulan	Menjalani pengobatan Beta Bloker, ACE inhibitors/ARBSs, Calcium channel blockers, Statin, Spironolactone
Tran, et al. 2019[11]	Amerika Serikat	1	68 tahun	n=24 (LLTS = 12 ; kontrol = 12)	HFpEF	NYHA I/II/III/IV = 3/5/1/0	LLTS 20 Hz, 1 mA dan kontrol	1 jam setiap hari selama 7 hari	TD
Ferrari, et al. 2017[12]	Italia	2	>18 tahun	n=91 (tVNS n=61; kontrol n=30)	HFrEF	Intervensi = 4/42/15/0; kontrol = 2/21/7/0	taVNS + standar medis dan kontrol + standar medis (20 Hz)	90 menit setiap hari selama 6 bulan	ACEi-ARB-ARNi, beta blockers, dan MRA
Gold, et al. 2016[13]	Amerika Serikat	2	>18 tahun	n=707 (VNS n=436; kontrol n=271)	HFrEF	NYHA III= 707	VNS dan kontrol	16 minggu	TD
Zannad, et al. 2014[14]	Eropa	Fase 1	60-70 tahun	n = 95 (VNS = 63; kontrol = 32)	HFrEF	VNS = 0/7/51/0; kontrol = 0/7/22/0	VNS dan kontrol	24 minggu	Beta bloker, ACE-I, atau ARBs, diuretik, dan spironolactone

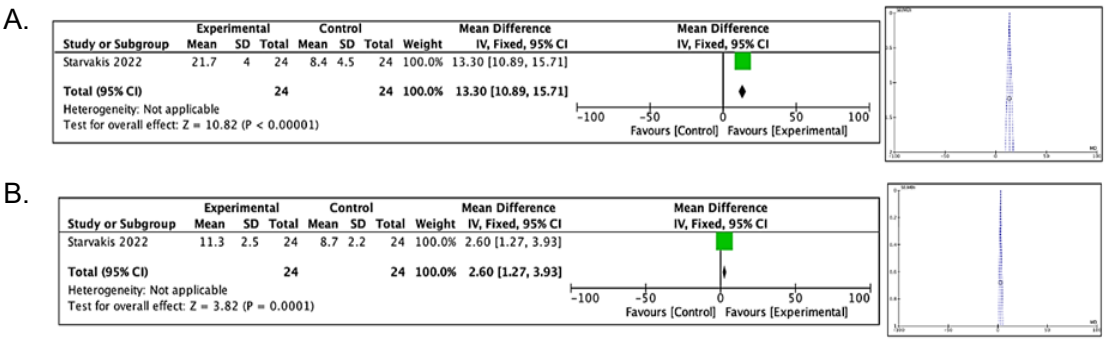
Ket : ACEi, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*; ARB, *angiotensin receptor blockers*; ARNi, *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*; HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*; HfrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*; LLTS, *low-level tragus stimulation*; MRA, *mineralocorticoid receptor antagonist*; NYHA, *new york heart association*; taVNS, *transcutaneous auricular vagus nerve stimulation*; TD, *tidak dilaporkan*; tVNS, *transcutaneous vagus nerve stimulation*; VNS, *vagus nerve stimulatio*

Nilai tekanan darah sistolik pada kelompok intervensi dengan taVNS dalam penelitian yang dilakukan oleh Gold et al[13] menunjukkan adanya perubahan pada evaluasi bulan ke-6 dan ke-12 (p=0,38 dan p=0,49). Sementara itu, nilai tekanan darah diastolik juga mengalami perubahan dari nilai awal pada penelitian yang dilakukan oleh Zannad et al.[14] Kelompok intervensi VNS menunjukkan tren penurunan dibandingkan kelompok kontrol (p=0,60). Pemanfaatan *Low-Level Tragus Stimulation* (LLTS) pada penelitian Dasari et al[8] memberikan hasil yang bermakna signifikan terhadap penurunan kadar IL-6 sebagai penanda inflamasi (p=0,012), dan hal ini diperkuat oleh penelitian Stavrakis et al.[10] yang juga menunjukkan perubahan signifikan pada kadarIL-8 setelah penerapan LLTS (p=0,001). Perbaikan parameter inflamasi tersebut berhubungan erat dengan peningkatan kualitas hidup pasien gagal jantung, sebagaimana dilaporkan oleh Stavrakis et al.[10] Hal ini menunjukkan perbaikan bermakna pada *MLHFQ score* setelah intervensi LLTS (p=0,01). Selain itu, penelitian Ferrari et al[12] juga melaporkan penggunaan taVNS[12] mampu meningkatkan kualitas hidup pasien secara signifikan (p<0,001).



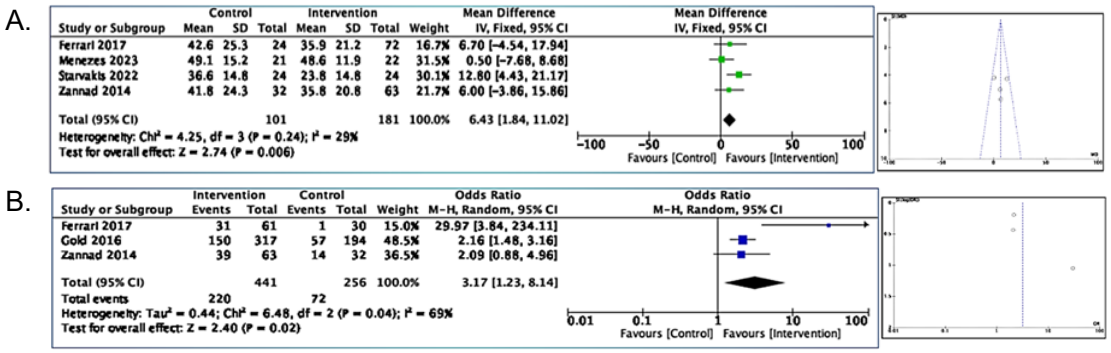
Gambar 3. Pengaruh Regulasi Saraf Autonom Berbasis Nervus Vagus terhadap Hasil Ekokardiografi. A. *Left Ventricular End-Systolic Volume*; B. *Left Ventricular End-Diastolic Volume*; C. *Left Ventricular Ejection Fraction*; D. *Global Longitudinal Strain;* E. *Global Circumstansial Strain*; F. Denyut Jantung; G. Sistolik. H. Diastolik; I. e'; J. E/A Ratio

Pada aspek fungsi jantung, terapi regulasi autonom berbasis nervus vagus menunjukkan efek yang bermakna secara statistik terhadap beberapa parameter utama fungsi sistolik ventrikel kiri. Hasil meta-analisis memperlihatkan adanya penurunan signifikan LVESV (p=0,04; 95% CI: −7,40 hingga −0,24; I^2=0%) yang menandakan peningkatan efisiensi pengosongan ventrikel kiri, serta peningkatan *global longitudinal strain* (p=0,0002; 95% CI: 1,10–3,52; I^2=0%) dan *global circumferential* strain (p=0,002; 95% CI: 0,77–3,51; I^2=25%) yang menggambarkan perbaikan kontraktilitas miokardium. Nilai heterogenitas yang sangat rendah hingga rendah (I^2<25%) menunjukkan bahwa hasil antar penelitian stabil, seragam, dan bebas dari bias publikasi, sehingga memperkuat keyakinan bahwa stimulasi nervus vagus berkontribusi nyata terhadap perbaikan fungsi sistolik jantung. Sebaliknya, beberapa parameter fungsi jantung lainnya tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik, seperti denyut jantung (p=0,41; I^2=0%), tekanan darah sistolik (p=0,73; I^2=0%), diastolik (p=0,35; I^2=0%). Demikian pula, parameter LVEF% (p=0,59; I^2=52%) dan LVEDV (p=0,92; I^2=53%) tidak memperlihatkan perubahan bermakna, dengan heterogenitas sedang yang kemungkinan disebabkan oleh perbedaan durasi intervensi dan variasi teknik stimulasi antar studi. Parameter fungsi diastolik, seperti e' (p=0,11; I^2=59%) dan E/A ratio (p=0,74; I^2=0%), juga tidak menunjukkan perbaikan signifikan, mengindikasikan bahwa efek stimulasi nervus vagus lebih dominan memperbaiki fungsi sistolik daripada diastolik. Secara keseluruhan, hasil ini menegaskan bahwa aktivasi nervus vagus berperan penting dalam meningkatkan efisiensi kontraksi ventrikel kiri dan memperbaiki fungsi sistolik jantung, namun belum memberikan dampak yang berarti terhadap fungsi diastolik maupun parameter hemodinamik global, dengan tingkat heterogenitas yang umumnya rendah hingga sedang dan arah efek yang konsisten antar penelitian (Gambar 3).



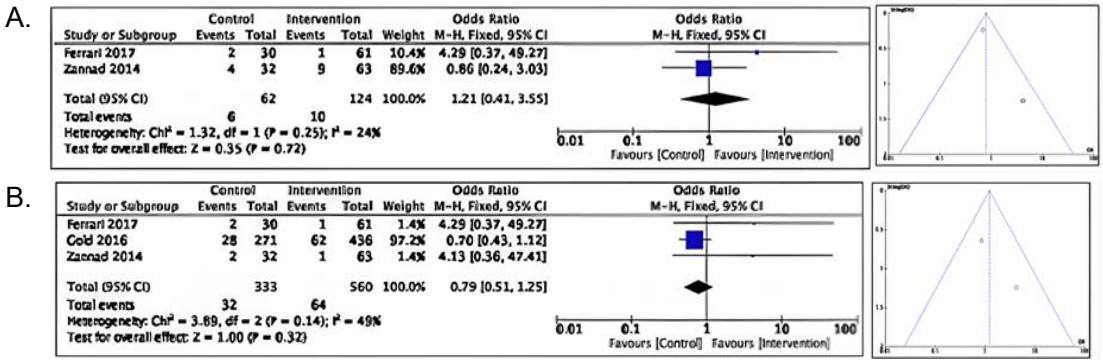
Gambar 4. Pengaruh Regulasi Saraf Autonom Berbasis Nervus Vagus terhadap Faktor Inflamasi. A. IL-8; B. TNF-α

Pada aspek inflamasi, terapi regulasi autonom berbasis nervus vagus menunjukkan efek bermakna secara statistik terhadap dua penanda utama, yaitu IL-8 dan TNF-α, yang keduanya menurun signifikan masing-masing dengan nilai p<0,00001 (95% CI: 10,89–15,71) dan p=0,0001 (95% CI: 1,27–3,93). Penurunan kadar kedua sitokin ini menunjukkan adanya aktivasi jalur antiinflamasi kolinergik, di mana stimulasi vagus berperan dalam menekan pelepasan mediator proinflamasi melalui peningkatan aktivitas asetilkolin pada reseptor nikotinik makrofag. Meskipun nilai heterogenitas dan funnel plot tidak dapat diestimasi karena keterbatasan jumlah studi, arah efek yang konsisten antar penelitian mengindikasikan bahwa hasil ini andal dan memiliki kecenderungan homogen, memperkuat bukti bahwa stimulasi nervus vagus berpotensi menekan inflamasi sistemik pada gagal jantung (Gambar 4).



Gambar 5. Pengaruh Regulasi Saraf Autonom Berbasis Nervus Vagus terhadap Kualitas Hidup. A. *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.* B; *New York Heart Association*

Selain itu, terapi ini juga berpengaruh signifikan terhadap peningkatan kualitas hidup pasien, sebagaimana ditunjukkan oleh penurunan *MLHFQ score* (p=0,006; 95% CI: 1,84–11,02; I²=29%) yang merefleksikan heterogenitas rendah dan hasil yang stabil, serta perbaikan kelas fungsional NYHA (p=0,02; 95% CI: 1,23–8,14; I²=69%) dengan heterogenitas sedang, kemungkinan akibat variasi desain penelitian, karakteristik populasi, dan durasi terapi. Kedua hasil ini menunjukkan bahwa perbaikan inflamasi yang dicapai melalui stimulasi nervus vagus secara fisiologis berkontribusi terhadap peningkatan fungsi jantung dan kapasitas fungsional pasien. Secara keseluruhan, temuan ini menegaskan bahwa aktivasi nervus vagus tidak hanya memperbaiki aspek sistolik jantung, tetapi juga secara signifikan menurunkan respons inflamasi dan meningkatkan kualitas hidup, dengan tingkat heterogenitas yang umumnya rendah hingga sedang, menandakan bahwa efek terapinya konsisten (Gambar 5).



Gambar 6. Pengaruh Regulasi Autonom Berbasis Nervus Vagus terhadap Efek Samping dan Angka Mortalitas Regulasi Saraf Autonom Berbasis Nervus Vagus. A. Efek samping; B. Angka Mortalitas

Pada aspek keamanan dan mortalitas, terapi regulasi autonom berbasis nervus vagus menunjukkan hasil yang tidak bermakna secara statistik, menandakan bahwa intervensi ini relatif aman namun belum terbukti menurunkan angka kematian secara signifikan pada pasien gagal jantung (Gambar 6).

Analisis efek samping menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok intervensi dan kontrol (p=0,72; 95% CI: 0,41–

3,55) dengan heterogenitas rendah (I^2=24%) serta tampilan funnel plot yang simetris. Hal ini mengindikasikan bahwa efek samping yang muncul bersifat minimal, terkontrol, dan konsisten antar studi, sehingga dapat disimpulkan bahwa stimulasi nervus vagus memiliki profil keamanan yang baik. Sementara itu, hasil analisis terhadap penurunan angka mortalitas menunjukkan nilai (p=0,32; 95% CI: 0,51–1,25) dengan heterogenitas rendah hingga sedang (I^2=49%) dan funnel plot asimetris, yang menandakan adanya variasi moderat antar penelitian, kemungkinan akibat perbedaan durasi tindak lanjut, karakteristik pasien, serta jenis perangkat stimulasi yang digunakan. Dengan demikian, meskipun terapi ini belum memberikan dampak signifikan terhadap penurunan kematian, hasilnya tetap menunjukkan arah efek yang konsisten tanpa peningkatan risiko, sehingga dapat dianggap aman dan berpotensi bermanfaat jika diterapkan sebagai terapi tambahan jangka panjang pada pasien gagal jantung.

Diskusi

Hasil meta-analisis ini menunjukkan bahwa terapi regulasi autonom berbasis *Vagus Nerve Stimulation* (VNS) memiliki efek bermakna secara statistik terhadap beberapa parameter klinis utama yaitu fungsi sistolik jantung, penurunan inflamasi, dan peningkatan kualitas hidup pada pasien gagal jantung. Aktivasi sistem parasimpatis melalui stimulasi nervus vagus terbukti mampu menekan aktivitas simpatis berlebih, yang berperan penting dalam memperburuk kondisi gagal jantung melalui peningkatan *afterload*, takikardia kronik, serta *ventricular remodeling* yang bersifat maladaptif. Ketidakseimbangan antara sistem simpatis dan parasimpatis diketahui menjadi salah satu mekanisme sentral yang mempercepat progresivitas gagal jantung melalui peningkatan kadar norepinefrin dan sitokin proinflamasi.[15]

Secara spesifik, hasil meta-analisis menunjukkan adanya penurunan signifikan pada LVESV (p=0,04) serta peningkatan *global longitudinal strain* dan global circumferential strain (GCS) (p<0,01), yang mengindikasikan perbaikan fungsi sistolik ventrikel kiri dan peningkatan efisiensi kontraktil miokardium. Nilai heterogenitas yang rendah (I^2<25%) menegaskan bahwa hasil antar penelitian relatif konsisten dan replikatif. Efek ini diduga muncul melalui aktivasi refleks kardio-vagal. Impuls aferen vagal dari jantung diteruskan ke *nucleus tractus solitarius* (NTS) di medula oblongata, kemudian menekan aktivitas simpatis di pusat vasomotor, sehingga terjadi penurunan resistensi vaskuler perifer dan peningkatan stroke volume jantung tanpa meningkatkan beban kerja miokard.[16] Penelitian Garamendi-Ruiz dan Gómez-Esteban menunjukkan bahwa stimulasi nervus vagus dapat meningkatkan kontraktilitas dan mengoptimalkan curah jantung tanpa meningkatkan konsumsi oksigen miokard.[17]

Selain memperbaiki kontraktilitas, efek antiinflamasi yang ditemukan juga memiliki implikasi fisiologis penting. Penurunan signifikan kadar IL-8 (p<0,00001) dan TNF-α (p=0,0001) menegaskan bahwa stimulasi nervus vagus mampu mengaktivasi jalur antiinflamasi kolinergik (cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP). Jalur ini bekerja melalui aktivasi reseptor nikotinik α7 pada permukaan makrofag, yang menghambat transduksi sinyal NF-κB dan mengurangi pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF-α, IL-1β, dan IL-6.[18] Efek tersebut berkontribusi terhadap penurunan stres oksidatif, apoptosis kardiomiosit, dan fibrosis interstisial, sehingga memperlambat proses remodeling ventrikel kiri yang menjadi dasar progresivitas gagal jantung. Hasil ini sejalan dengan studi Dasari et al.[8], yang melaporkan bahwa stimulasi LLTS menurunkan biomarker inflamasi dan meningkatkan kapasitas endotel,[8] serta penelitian Stavrakis et al.[10] yang menunjukkan bahwa neuromodulasi vagus memperbaiki diastolic relaxation dan menurunkan kadar sitokin inflamasi pada pasien HFpEF.[10]

Namun, tidak semua parameter menunjukkan hasil yang bermakna secara statistik. Beberapa variabel makroskopik seperti denyut jantung, tekanan darah sistolik dan diastolik, BNP, LVEF, LVEDV, e', dan rasio E/A memiliki nilai p>0,05. Ketidaksignifikanan ini menunjukkan bahwa stimulasi vagus tidak secara langsung memengaruhi fungsi hemodinamik

global, melainkan bekerja di level mikroregulasi otonomik dan seluler. LVEF, misalnya, dapat tetap stabil meskipun terjadi perbaikan strain ventrikel, karena parameter ini lebih sensitif terhadap perubahan global volume daripada terhadap peningkatan kontraktilitas segmental.[19] Heterogenitas sedang pada LVEF dan LVEDV (I^2 50–60%) mencerminkan perbedaan durasi terapi, intensitas stimulasi, dan jenis perangkat (VNS invasif vs LLTS), namun arah efek tetap menunjukkan tren positif.

Secara klinis, hasil ini mendukung bahwa stimulasi nervus vagus dapat berfungsi sebagai terapi adjuvan non-farmakologis yang menyeimbangkan sistem saraf autonom dan mengurangi inflamasi kronik. Dengan meningkatkan tonus parasimpatis, terapi ini menurunkan kadar norepinefrin, menekan aktivasi renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), serta memperbaiki sensitivitas baroreseptor, sehingga meningkatkan stabilitas hemodinamik dan memperbaiki kualitas hidup pasien gagal jantung kronis.[20] Efek positif pada *MLHFQ score* (p=0,006) dan perbaikan kelas fungsional NYHA (p=0,02) menguatkan manfaat klinis tersebut.Secara keseluruhan, hasil ini memperkuat teori bahwa aktivasi nervus vagus menekan hiperaktivitas simpatis, menurunkan inflamasi sistemik, dan meningkatkan kontraktilitas jantung melalui jalur antiinflamasi kolinergik serta regulasi baroreseptor sentral. Aktivasi saraf vagus menurunkan aktivitas sistem renin-angiotensin melalui umpan balik meduler, mengurangi *afterload*, dan memperbaiki sensitivitas barorefleks.[21]

Meskipun demikian, penelitian ini memiliki keterbatasan. Pertama, jumlah studi masih terbatas (7 RCT) dengan ukuran sampel yang kecil dan durasi terapi pendek (≤6 bulan), sehingga belum mampu menggambarkan efek jangka panjang terhadap mortalitas. Kedua, perbedaan metode stimulasi dan populasi antar studi menimbulkan heterogenitas sedang pada beberapa parameter. Ketiga, sebagian besar penelitian dilakukan di Amerika dan Eropa, sehingga validitas eksternal terhadap populasi Asia masih perlu dikaji lebih lanjut. Penelitian selanjutnya disarankan dilakukan dengan sampel yang lebih besar dan cakupan multisentris, khususnya di Asia dan Indonesia, untuk memperkuat validitas eksternal. Pemeriksaan penunjang perlu diperluas meliputi fungsi sistolik dan diastolik, biomarker inflamasi, serta kualitas hidup pasien. Diperlukan pula studi jangka panjang untuk menilai efek terhadap remodeling ventrikel, progresi gagal jantung, dan mortalitas, serta perbandingan berbagai teknik stimulasi (taVNS, LLTS, dan VNS invasif) guna menentukan pendekatan paling efektif dan aman.

Penutup

Terapi regulasi autonom berbasis VNS terbukti memberikan efek signifikan terhadap fungsi sistolik jantung, penurunan inflamasi, dan peningkatan kualitas hidup pasien gagal jantung. Hasil meta-analisis menunjukkan penurunan LVESV serta peningkatan GLS dan GCS, yang menandakan perbaikan kontraktilitas ventrikel kiri. Penurunan kadar IL-8 dan TNF-α mendukung aktivasi jalur antiinflamasi kolinergik, sedangkan peningkatan skor NYHA dan penurunan *MLHFQ score* menunjukkan perbaikan klinis yang nyata. Meskipun tidak ditemukan efek signifikan terhadap denyut jantung, tekanan darah, BNP, LVEF, LVEDV, dan fungsi diastolik, hasil ini menegaskan bahwa stimulasi vagus lebih dominan bekerja pada regulasi autonom dan fungsi mikromekanik jantung. Terapi ini dinilai aman dan berpotensi menjadi terapi adjuvan non-farmakologis pada gagal jantung kronik.

Pernyataan Etik

Penelitian ini tidak melibatkan partisipan manusia, hewan uji, maupun penggunaan data individu. Oleh karena itu, persetujuan etik dan nomor registrasi tidak diperlukan.

Persetujuan Publikasi

Tidak terdapat data pribadi, identitas, ataupun gambar individu dalam penelitian ini. Dengan demikian, tidak diperlukan persetujuan publikasi individu.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak memiliki konflik kepentingan, baik finansial maupun non-

finansial, yang dapat memengaruhi hasil maupun interpretasi penelitian ini.

Penulis

BDA merancang desain penelitian, metodologi, serta melakukan analisis statistik dan interpretasi hasil. TAB mengumpulkan data, menelaah literatur sistematik, serta mengekstraksi dan memvalidasi data meta-analisis. NPA menyusun hasil dan menulis naskah utama termasuk diskusi klinis. H.R., R.O., dan S.A. berperan dalam penelaahan kritis, verifikasi isi, serta penyempurnaan struktur dan format akhir naskah.

Pendanaan

Tidak ada hibah pendanaan dalam penelitian ini.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala atas dukungan fasilitas dan pendampingan akademik selama penelitian berlangsung. Apresiasi juga diberikan kepada tim pustakawan, unit penelitian klinik, serta asisten penelitian dan rekan sejawat atas kontribusi dalam pencarian literatur, ekstraksi data, dan validasi analisis.

Ketersediaan Data dan Materi

Data yang digunakan dalam studi ini tidak tersedia untuk publik, karena penelitian ini merupakan studi tinjauan sistematik dan meta-analisis yang sepenuhnya menggunakan data sekunder dari artikel yang telah dipublikasikan sebelumnya. Tidak ada data mentah baru yang dihasilkan atau dikumpulkan secara langsung oleh penulis. Seluruh data yang dianalisis dapat diakses melalui sumber publikasi asli yang tercantum dalam daftar pustaka.

Daftar Pustaka

1. Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, Metra M. Highlights in heart failure. ESC Heart Fail. 2019;6:1105–27. doi: 10.1002/ehf2.12555
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2022;118:3272–87. doi: 10.1093/cvr/cvab330
3. Feng J, Zhang Y, Zhang J. Epidemiology and burden of heart failure in Asia. JACC Asia. 2024;4:249–64. doi: 10.1016/j.jacasi.2024.01.013
4. Kishi T. Deep and future insights into neuromodulation therapies for heart failure. J Cardiol. 2016;68:368–72. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.05.010
5. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, et al. Determinants and clinical outcomes of ACE-inhibitor and beta-blocker dose escalation in patients with heart failure: a European prospective study. Eur Heart J. 2017;38:1883–90. doi: 10.1093/eurheartj/ehx026
6. Garamendi-Ruiz I, Gomez-Esteban JC. Cardiovascular autonomic effects of vagus nerve stimulation. Clin Auton Res. 2019;29:183–94. doi: 10.1007/s10286-017-0477-8
7. Gentile F, Orlando G, Montuoro S, Ferrari YF, Macefield V, Passino C, et al. Treating heart failure by targeting the vagus nerve. Heart Fail Rev. 2024;29:1201-15. doi: 0.1007/s10741-024-10430-w
8. Dasari TW, Chakraborty P, Mukli P, Akhtar K, Yabluchanskiy A, Cunningham MW, et al. Noninvasive low-level tragus stimulation attenuates inflammation and oxidative stress in acute heart failure. Clin Auton Res. 2023;33:767–75. doi: 10.1007/s10286-023-00997-z
9. Couceiro SM, Sant'Anna LB, Sant'Anna MB, Matos RS, Mesquita ET, Sant'Anna FM. Auricular vagal neuromodulation and its application in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Arq Bras Cardiol. 2023;120:e20220581. doi: 10.36660/abc.20220581
10. Stavrakis S, Elkholey K, Morris L, Niewiadomska M, Asad ZUA, Humphrey MB, et al. Neuromodulation of inflammation to treat heart failure with preserved ejection fraction: a pilot randomized clinical trial. J Am Heart Assoc. 2022;11:e023582. doi: 10.1161/JAHA.121.023582
11. Tran N, Asad Z, Elkholey K, Scherlag BJ, Po SS, Stavrakis S. Autonomic neuromodulation acutely ameliorates left ventricular strain in humans. J Cardiovasc Transl Res. 2019;12:221–30. doi: 10.1007/s12265-018-9853-6
12. Premchand RK, Sharma K, Mittal S, Monteiro R, Dixit S, Libbus I, et al. Autonomic regulation therapy via left or right cervical vagus nerve stimulation in patients with chronic heart failure: results of the ANTHEM-HF trial. J Card Fail. 2014;20:808–16. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.08.009
13. Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ, Borggrefe M, Kubo SH, Lieberman RA, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of heart failure. J Am Coll Cardiol. 2016;68:149–58. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.525
14. Zannad F, De Ferrari GM, Tuinenburg AE, Wright D, Brugada J, Butter C, et al. Chronic vagal stimulation for the treatment of low ejection fraction heart failure: results of the NECTAR-HF randomized controlled trial. Eur Heart J. 2015;36:425–33. doi: 10.1093/eurheartj/ehu345
15. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. Circ Res. 2014;114:1815–26. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302589.

16. Ardell JL, Armour JA, Verberne AJ, Cardinal R, Shivkumar K, Zucker IH, et al. Neurocardiology: the benefits of vagus nerve stimulation in heart failure. Curr Opin Cardiol. 2017;32:238–43. doi:10.1097/HCO.0000000000000377.
17. Garamendi-Ruiz I, Gomez-Esteban JC. Electrical stimulation of the vagus nerve for the treatment of heart failure. Front Neurosci. 2019;13:771. doi:10.3389/fnins.2019.00771.
18. Tracey KJ. Reflex control of immunity. Nat Rev Immunol. 2021;21:613–28. doi:10.1038/s41577-021-00549-7.
19. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42:3599–726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
20. Gentile F, Borrelli C, Fudim M, Passino C, Emdin M. Autonomic dysfunction in heart failure: mechanisms and therapeutic implications. Heart Fail Rev. 2024;29:1159–72. doi:10.1007/s10741-023-10365-6.
21. Owens AP, Verberne AJM, O'Callaghan EL. Neurocardiology and autonomic regulation of the failing heart. Front Neurosci. 2024;18:1349112. doi:10.3389/fnins.2024.1349112.