

## **Sindroma Kardioresenal**

### ***Cardioresenal Syndrome***

Shirly Lucas

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

✉ Korespondensi: [anesthesiashirlylucas@gmail.com](mailto:anesthesiashirlylucas@gmail.com)

#### **ABSTRACT**

*Cardioresenal syndrome (CRS) is a condition in which kidney disease and heart disease occur simultaneously, which progresses rapidly. In cases where heart disease is the primary disease, there are disturbances in cardiovascular dynamics, neurohormonal activation and inflammatory factors involved in the initial deterioration of renal function and progressive renal disease.*

*Sepsis is “a systemic response to a documented or suspected infection and one organ dysfunction occurs”; consists of hypothermia/hyperthermia, tachycardia, tachypnea, infection, and end-organ dysfunction due to hypoperfusion. More modern sepsis is based on the concept of SIRS, a term that describes immune complexes in response to infection and is used to describe the clinical features associated with that response. The clinical use of SIRS describes a disorder of respiratory rate, heart rate, temperature, and leukocyte count. If there are 2 of the 4 criteria below, SIRS can be established: breaths > 20 breaths per minute or PaCo<sub>2</sub> <32 mmHg, pulse rate >90 beats per minute, temperature >38oC or <36oC, and leukocytes >12,000/mm<sup>3</sup> or <4,000/mm<sup>3</sup>.*

*Septic CRS is a concurrent renal and cardiac dysfunction in a primary systemic condition affecting both organs. The cardiac “ischemic demands” are based on the rationale that increased oxygen demand is associated with a septic response (eg tachycardia, increased cardiac output) leading to ischemic injury. Renal dysfunction can be seen during severe sepsis and is part of the clinical picture of septic shock and multi-organ failure.*

**Keywords:** *cardioresenal syndrome; renal dysfunction; sepsis; septic shock; SIRS*

## ABSTRAK

Cardiorenal syndrome (CRS) atau sindroma kardiorenal merupakan suatu kondisi dimana terjadi penyakit ginjal dan penyakit jantung secara bersamaan yang progresifitasnya terjadi dengan cepat. Pada kasus dimana penyakit jantung merupakan penyakit primer, yang terjadi adalah gangguan dinamika kardiovaskular, aktivasi neurohormonal dan faktor inflamasi yang terlibat dalam awal-mulanya perburukan fungsi ginjal dan penyakit ginjal yang progresif.

Sepsis adalah “respons sistemik terhadap infeksi yang telah terdokumentasi atau masih dicurigai dan terjadi disfungsi satu organ”; terdiri dari hipotermia/hipertermia, takikardia, takipnea, infeksi, dan disfungsi organ akibat hipoperfusi. Sepsis yang lebih modern didasari konsep SIRS, sebuah istilah yang mendeskripsikan kompleks imun sebagai respons infeksi dan digunakan untuk menggambarkan ciri klinis yang berkaitan dengan respons tersebut. Penggunaan klinis SIRS menggambarkan kekacauan laju nafas, frekuensi denyut jantung, temperature, dan jumlah leukosit. Jika ada 2 dari 4 kriteria di bawah ini, SIRS bisa ditegakkan: nafas > 20 kali per menit atau PaCo<sub>2</sub> <32 mmHg, frekuensi nadi >90 kali per menit, suhu >38° C atau <36° C, dan leukosit >12,000/mm<sup>3</sup> atau <4,000/mm<sup>3</sup>.

CRS sepsis adalah disfungsi renal dan kardiak yang terjadi bersamaan dalam sebuah kondisi sistemik primer yang mempengaruhi kedua organ. “Tuntutan iskemik” jantung didasarkan pada alasan meningkatnya kebutuhan oksigen berkaitan dengan respons sepsis (misalnya takikardia, peningkatan curah jantung) yang mengarah kepada cedera iskemik. Disfungsi renal dapat dilihat selama sepsis berat dan merupakan bagian dari gambaran klinis syok septik dan kegagalan multi organ.

**Kata Kunci:** disfungsi renal; sepsis; sindroma kardiorenal; SIRS; syok septik

## PENDAHULUAN

*Cardiorenal syndrome* (CRS) merupakan kondisi dimana penyakit ginjal dan penyakit jantung terjadi bersamaan dan mengalami progresivitas yang cepat. Kelainannya sendiri dapat diawali dari jantung maupun ginjal. Apabila penyakit ginjal adalah penyebabnya, penyakit seperti atherosklerosis, arteriosklerosis, disfungsi endotel, dan kardiomiopati uremik yang merupakan manifestasi patologis kardiovaskular. Pada kasus dimana penyakit jantung merupakan penyakit primer, terjadi gangguan kardiovaskular, aktivasi neurohormonal dan faktor inflamasi yang terlibat dalam perburukan fungsi ginjal dan penyakit ginjal yang progresif.<sup>1,2</sup> Gambar 1 menunjukkan bagaimana kedua organ tersebut mempengaruhi.

Berdasarkan Klasifikasi Ronco, Ada 5 Jenis *Cardiorenal Syndrome* yang akan dibahas<sup>3</sup>:

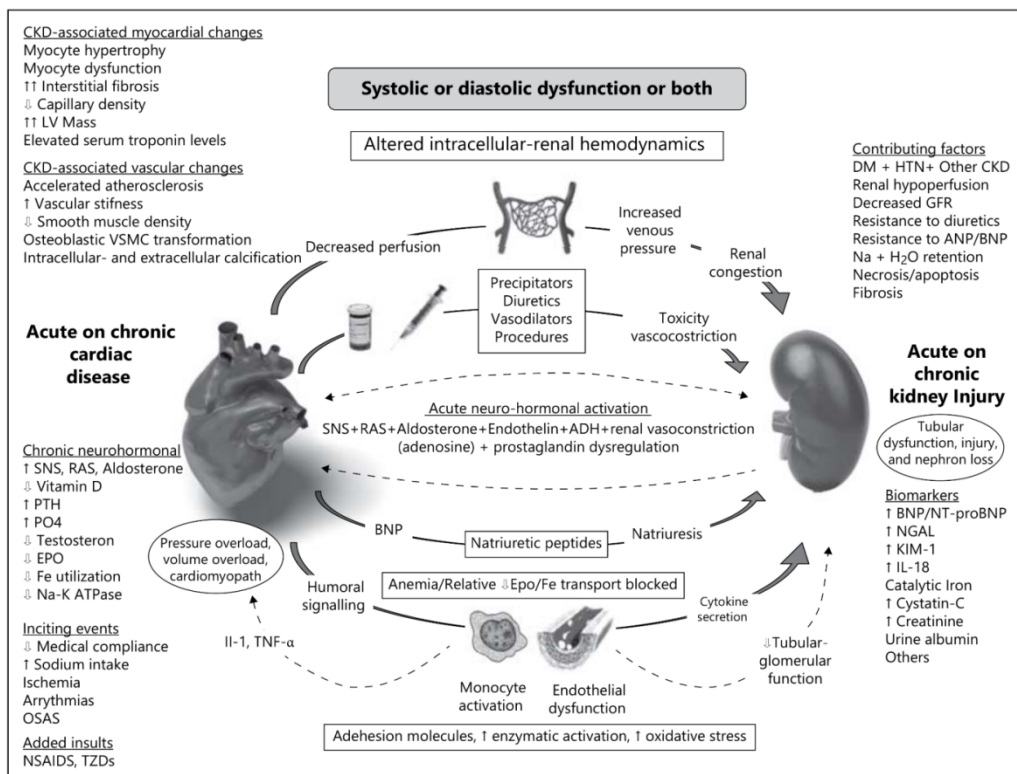
1. CRS tipe 1 (sindrom kardiorrenal akut), yaitu perburukan fungsi jantung akut yang berujung pada disfungsi ginjal. Pada CRS tipe 1, biasanya pasien datang dengan gagal jantung akut.<sup>4</sup> Pada pasien ini, disfungsi ginjal pre-morbid sering terjadi dan merupakan faktor predisposisi cedera ginjal akut (*acute kidney injury/AKI*). AKI terjadi lebih berat pada pasien dengan ejeksi fraksi ventrikel kiri yang lemah.<sup>5,6</sup> Mekanisme patofisiologi yang diperkirakan terjadi pada CRS tipe 1 adalah berkurangnya tekanan transglomerular, peningkatan tekanan interstisial renal, refleksi miogenik dan neural, stimulasi baroreseptor, aktivasi saraf simpatis dan sistem renin angiotensin aldosterone, pelepasan non-osmotik vasopressin arginine, dan produksi lokal endothelin. AKI juga dapat

diperburuk oleh pemberian diuretik dosis tinggi, sehingga lebih baik diberikan pada pasien gagal jantung akut yang mengalami kelebihan cairan sistemik.<sup>6</sup> Perburukan fungsi ginjal selama STEMI merupakan prediktor kuat untuk dirawat inap kembali dan mempunyai risiko mortalitas dalam 1 tahun.<sup>5,6</sup> (Gambar 2)

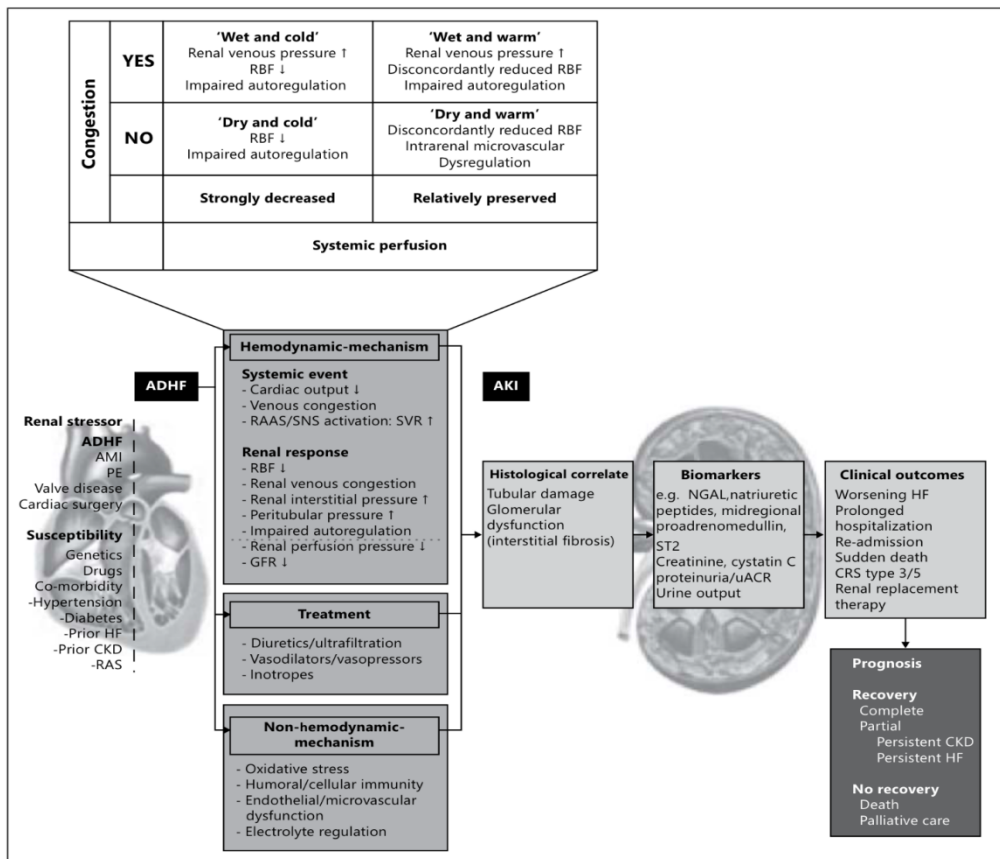
2. CRS tipe 2 (sindrom kardiorrenal kronis), merupakan kelainan kronis fungsi jantung yang berujung pada disfungsi dan/atau cedera ginjal, sebagai contoh gagal jantung kronis.<sup>7</sup> CRS tipe 2 memiliki karakteristik yaitu kelainan fungsi jantung kronik menyebabkan penyakit gagal ginjal yang progresif. Prevalensinya mencapai sekitar 25%. Prediktor independen memburuknya fungsi ginjal termasuk usia tua, hipertensi, diabetes mellitus, dan sindrom koroner akut.<sup>7</sup> Terdapat bukti yang mendukung bahwa gagal jantung merupakan kondisi proinflamasi yang khas dengan peningkatan kadar *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan beberapa interleukin. Beberapa penelitian menunjukkan gagal jantung kronik menyebabkan mikroalbuminuria, yang disebabkan oleh kerusakan endotel glikokaliks yang akan menyebabkan kerusakan anatomis dan fungsional nefron secara progresif.<sup>7</sup> (Gambar 3)
3. CRS tipe 3 (sindrom renokardiak akut), merupakan perburukan secara akut fungsi ginjal yang mengarah pada disfungsi dan/atau cedera jantung, sebagai contoh gagal jantung, aritmia, dan edema paru.<sup>3</sup> CRS tipe 3 ditandai dengan adanya perburukan fungsi ginjal yang mendadak yang menyebabkan disfungsi jantung akut (misal gagal

jantung, aritmia, iskemia). AKI teridentifikasi pada 9% pasien yang dirawat inap dan terdapat pada 35% pasien kritis. Kelebihan cairan berkontribusi pada aritmia dan dapat menyebabkan henti jantung. Uremia dapat mempengaruhi kontraktilitas jantung dengan mengakumulasi faktor-faktor penekan miokard<sup>8</sup> dan dapat menyebabkan perikarditis.<sup>8</sup> Pada asidosis yang dikoreksi parsial atau tidak dikoreksi dapat menyebabkan vasokonstriksi pulmoner yang menyebabkan gagal jantung kanan. Asidosis berefek negatif pada inotropik dan, bersama dengan ketidakseimbangan elektrolit, dapat menyebabkan terjadinya aritmia.<sup>9</sup> (Gambar 4)

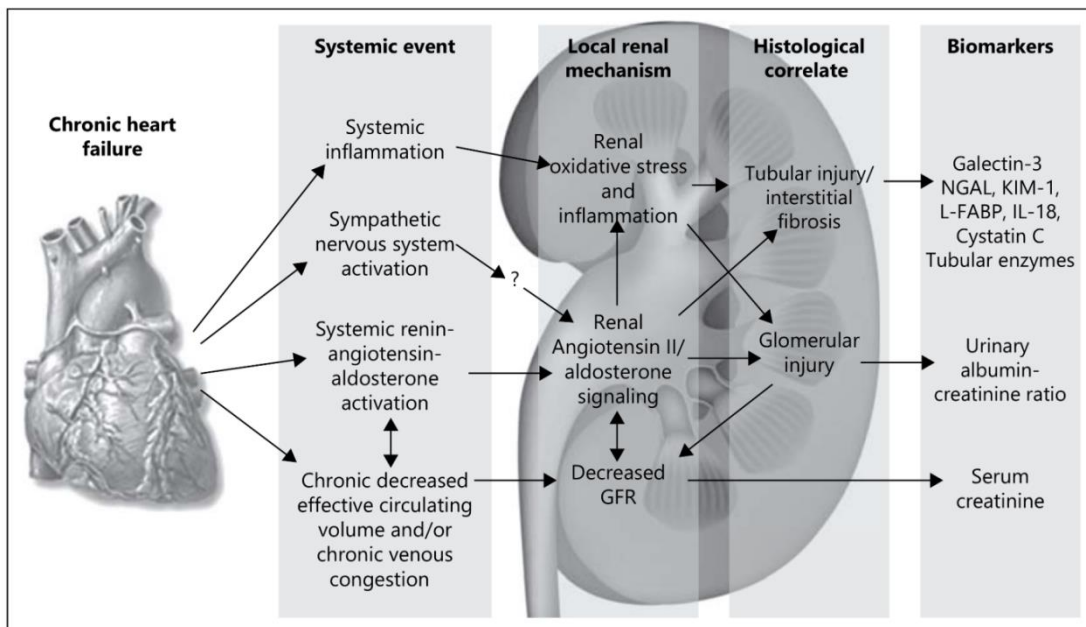
4. CRS tipe 4 (sindrom renokardiak kronik), merupakan gagal ginjal yang mengarah pada cedera, penyakit dan/atau disfungsi jantung, sebagai contoh penyakit glomerular kronis. CRS tipe 4 dikarakteristikan dengan gagal ginjal primer yang mengarah pada menurunnya fungsi jantung, hipertrofi ventrikel, disfungsi diastolik dan/atau meningkatnya risiko kardiovaskular.<sup>3</sup> Insufisiensi renal sering terjadi pada pasien dengan gagal jantung dan merupakan faktor prognostik.<sup>10</sup> Retensi kronis air dan garam meningkatkan pengisian volume ke jantung dan mengakibatkan meningkatnya tekanan dinding miokard.<sup>9</sup> (Gambar 5) Dalam tulisan ini, pembahasan yang akan dilakukan lebih mendalam adalah CRS tipe 5 yang diakibatkan oleh sepsis.<sup>3</sup>



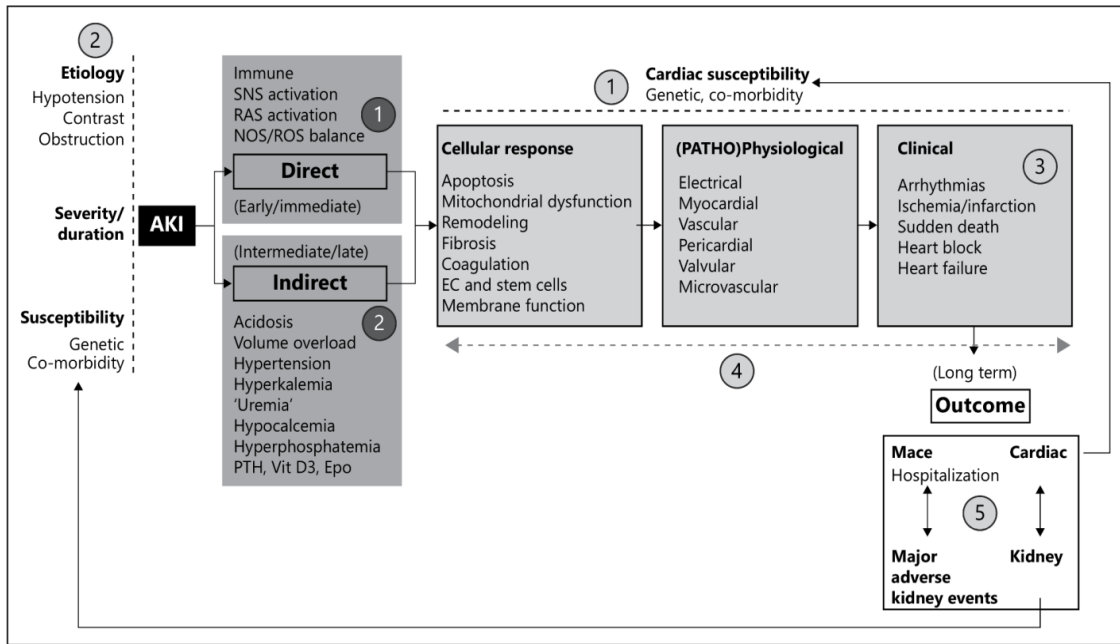
Gambar 1. Interaksi organ pada kondisi akut maupun kronik CRS.



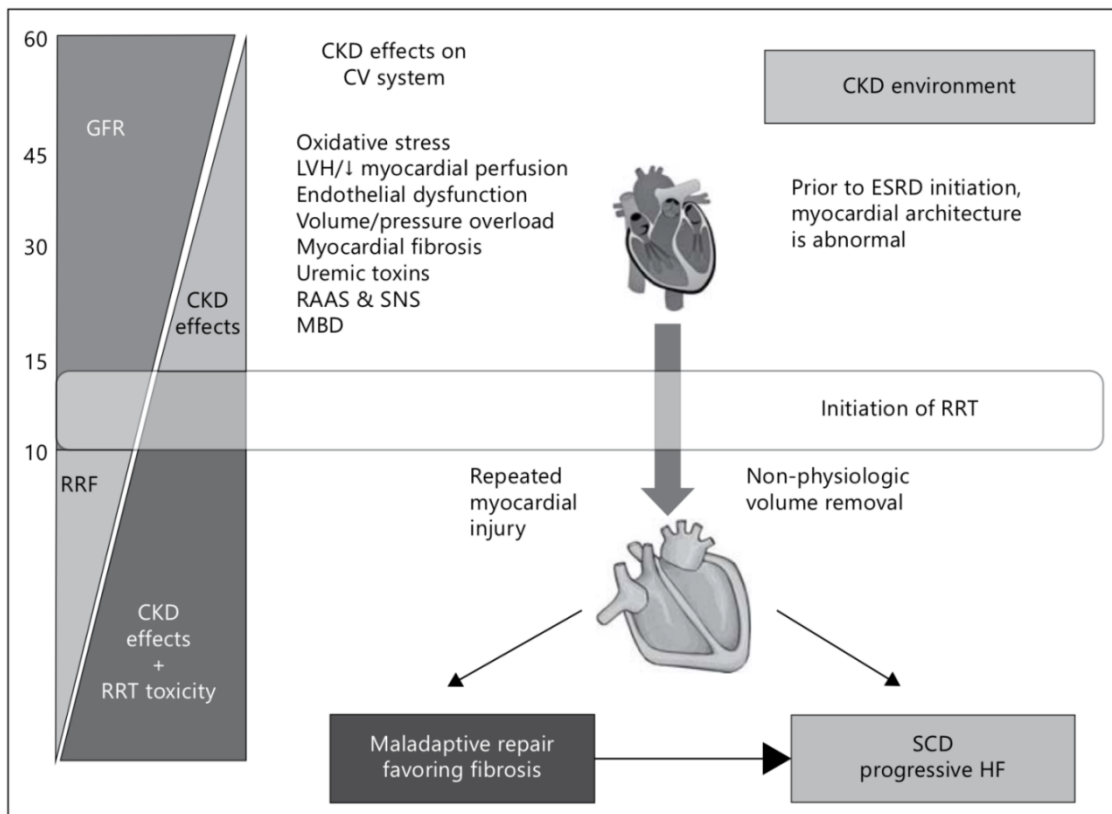
Gambar 2. Patofisiologi CRS tipe 1



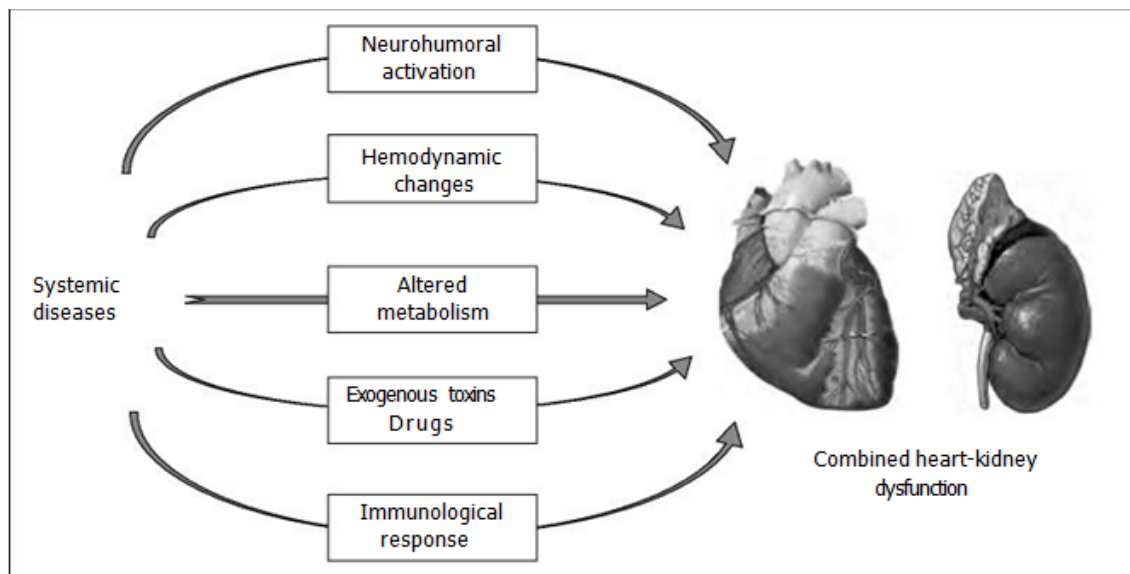
Gambar 3. Patofisiologi CRS tipe 2



Gambar 4. Patofisiologi CRS tipe 3.<sup>9</sup>



Gambar 5. Patofisiologi CRS tipe 4



Gambar 6. Patofisiologi CRS tipe 5

### SEPSIS

Pada awal tahun 1989, Robert Bone memperkenalkan “sepsis syndrome” sebagai “respons sistemik terhadap infeksi yang terdokumentasi atau dicurigai dan setidaknya terjadi disfungsi satu organ”; terdiri dari hipotermia/ hipertermia, takikardia, takipnea, infeksi, dan disfungsi organ akibat hipoperfusi.<sup>10</sup> Definisi sepsis yang lebih modern adalah konsep SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*), sebuah istilah yang mendeskripsikan kompleks imun sebagai respons infeksi.<sup>10</sup>

Jika ada 2 dari 4 kriteria di bawah ini, SIRS bisa ditegakkan: napas > 20 kali per menit atau PaCo<sub>2</sub> <32 mmHg, frekuensi nadi >90 kali per menit, suhu >38° C atau <36° C, dan leukosit >12,000/mm<sup>3</sup> atau <4,000/mm<sup>3</sup>.<sup>10</sup>

*Guideline* menyatakan bahwa sepsis adalah SIRS dengan kecurigaan atau terbukti ada infeksi, dimana sepsis berat mendeskripsikan pasien yang memenuhi kriteria sepsis disertai dengan disfungsi organ. Syok sepsis didefinisikan sebagai “kegagalan sirkulasi akut yang khas dengan hipotensi arterial persisten

(termasuk sistolik <90 mmHg, diastolik <65 mmHg, atau menurunnya tekanan darah sistolik secara drastis >40 mmHg dari tekanan sistolik awal setelah resusitasi cairan yang adekuat) yang tidak dapat dijelaskan oleh sebab yang lain”.<sup>11</sup>

Definisi syok sepsis mengarah pada pasien yang menderita infeksi dan juga hipotensi (MAP <65 mmHg atau sistolik <90 mmHg) dan yang mendapat terapi vasopressor dan dengan kadar laktat >2 mmol/L.<sup>11,12</sup>

### Mekanisme sepsis mempengaruhi jantung dan ginjal

Patogenesis kegagalan organ saat ini dibahas secara metabolisme seluler. Faktor penjamu, termasuk usia dan penyakit komorbid, secara signifikan menyumbang kegagalan organ.<sup>13</sup>

Sepsis berat umum dikaitkan dengan berkurangnya LVEF dan pelepasan troponin. Peningkatan troponin dapat memperkirakan mortalitas. Ginjal sendiri merupakan organ yang sensitif terhadap cedera selama terjadinya kondisi sepsis. Berbagai mekanisme termasuk inflamasi, stress oksidatif,

cedera mitokondrial, dan hipoperfusi nampaknya berkontribusi untuk terjadinya AKI selama sepsis.<sup>13</sup>

### Biomarker sepsis

Hampir 200 biomarker telah diteliti dalam mengevaluasi sepsis. Kriteria terbaru untuk mendiagnosa sepsis sekarang terdiri dari 2 biomarker, *C-reactive protein* (CRP) dan *procalcitonin* (PCT).<sup>14</sup>

#### - Analisis sitokin

Banyak sitokin termasuk *tumor necrotizing factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), dan IL-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ ) telah terbukti meningkat sebagai respons dini sepsis.<sup>14</sup>

#### - *C-reactive protein* (CRP)

Merupakan reaktan fase akut yang disintesis liver sebagai respons infeksi dan inflamasi. CRP merupakan marker tidak spesifik, namun tetap berguna untuk prognosis sepsis dan terapi.<sup>14,15</sup>

#### - Procalcitonin

Pada pasien dengan infeksi, PCT dihasilkan dari sejumlah jaringan dan organ. PCT telah terbukti sebagai marker infeksi bakteri. PCT meningkat dengan cepat dalam 2-4 jam apabila terjadi infeksi. Kadar PCT tidak dipengaruhi oleh kondisi imunokompromis, neutropenia, atau penggunaan obat-obat yang mempengaruhi sistem imun.<sup>14,15</sup>

#### - *High-mobility group box 1 protein* (HMGB-1)

Merupakan protein sitoplasmik dan nuklir yang normalnya tidak terdeteksi pada individu normal. Kadar plasma HMGB-1 telah terbukti berkaitan dengan derajat sepsis dan kerusakan organ.<sup>16</sup>

#### - *sRAGE* (*soluble form of the receptor for advance glycation end products* atau bentuk terlarut dari reseptor untuk produk akhir glikasi) merupakan marker yang berguna untuk aktivasi

monosit dan telah dipertimbangkan sebagai biomarker potensial sepsis.<sup>17</sup>

#### - *sTREM-1* (*the triggering receptor expressed on myeloid cells-1*, reseptor yang terpengaruh yang terdapat pada sel myeloid-1) merupakan immunoglobulin.<sup>18</sup>

- Neutrofil CD64, juga diketahui sebagai Fc-gamma reseptor-1 merupakan glikoprotein membrane utuh yang ada dalam makrofag dan monosit. Neutrofil CD64 terbukti berkaitan dengan prognosis dan survival sepsis; namun tidak dapat membedakan infeksi virus dengan bakteri.<sup>14</sup>

### CRS SEPSIS

CRS tipe 5, yang disebut juga CRS sepsis, adalah disfungsi renal dan kardiak yang terjadi bersamaan dalam sebuah kondisi sistemik primer yang mempengaruhi kedua organ. Penyebab paling umum adalah sepsis. Disfungsi renal dapat dilihat selama sepsis berat dan merupakan bagian dari syok septik dan kegagalan multi organ.<sup>10</sup> Gagal ginjal akut didefinisikan sebagai memburuknya fungsi ginjal dinilai dari meningkatnya kreatinin serum atau berkurangnya produksi urine.<sup>10</sup> AKI umumnya terjadi pada pasien kritis, terjadi pada 50 % kasus sepsis dan syok sepsis.<sup>19-20</sup> Seperti hipotesa Bellomo et al., sepsis disebabkan oleh cedera inflamasi pembuluh darah mikro, hipotensi dan hipoperfusi selama syok septik berperan dalam perkembangan AKI.<sup>19</sup>

Melemahnya sistolik ventrikel kiri bisa terjadi pada sepsis, baik dengan atau tanpa keterlibatan organ lain. Disfungsi jantung pada sepsis dikarakteristikan dengan berkurangnya kontraktilitas, respons ventrikel terhadap terapi cairan melemah dan pada beberapa pasien terjadi dilatasi ventrikel yang progresif.<sup>20</sup>



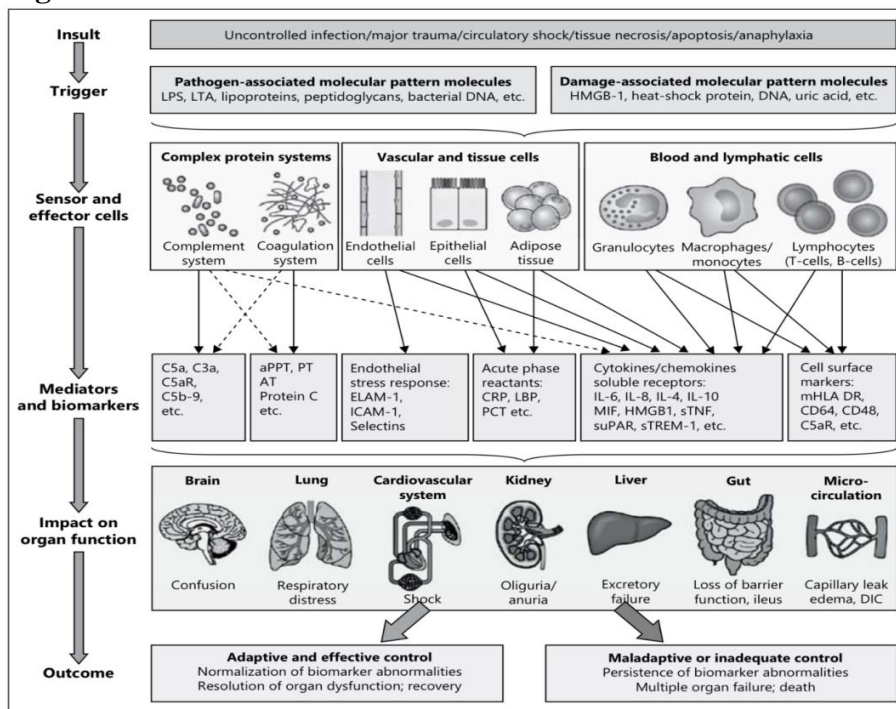
**Epidemiologi**

Insiden sepsis di Eropa adalah 350 kasus baru pada 100.000 populasi per tahun dan prevalensinya tinggi di antara pasien rawat inap (sepertiga) dan kebanyakan dirawat di ICU.<sup>21</sup> Pasien dengan AKI karena sepsis lebih sering terjadi pada dewasa, memiliki prevalensi komorbid lebih tinggi dan lebih berat dibanding mereka yang AKI bukan karena sepsis.<sup>21</sup> Di sisi lain, disfungsi miokard dapat terjadi pada 20% pasien dengan syok septik. Pasien dengan disfungsi miokard memiliki mortalitas sekitar 70% dibanding dengan pasien-pasien sepsis tanpa kerusakan kardiovaskular (20%).<sup>21</sup>

Peningkatan troponin T dan I berhubungan dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri<sup>21-22</sup>, dan pasien dengan sepsis berat dan syok sepsis menunjukkan *Non ST Elevation Myocardial Infarct* pada elektrokardiogram (EKG) dengan nilai serum troponin abnormal.<sup>21</sup>

Peran *B-type natriuretic peptide* (BNP) sebagai biomarker juga dievaluasi pada pasien sepsis. Studi terbaru menunjukkan peningkatan BNP pada pasien dengan sepsis dan syok sepsis.<sup>21</sup> Kadar BNP berkaitan dengan derajat kerusakan miokard dan mortalitas.<sup>22</sup>

**Patofisiologi**



**Gambar 7.** Rangkuman patofisiologi CRS tipe 5.

**Perubahan hemodinamik**

AKI karena sepsis merupakan konsekuensi dari hipoperfusi renal dan berkurangnya aliran darah ginjal, sebagai akibat dari cedera iskemik ginjal yang terjadi selama sepsis berat, syok sepsis, atau kegagalan berbagai organ. Selama fase awal syok sepsis, pada

pasien yang resusitasinya tidak adekuat, vasodilatasi sistemik dan pergeseran cairan mengurangi *preload* jantung, sehingga mengurangi curah jantung. Hal ini dapat mengurangi aliran darah ke ginjal dan berkurangnya laju filtrasi glomerulus.<sup>21</sup>

Sepsis dan syok sepsis juga dapat dicirikan dengan disfungsi miokard yang beraneka ragam. Studi eksperimental pada hewan menunjukkan peran mediator seperti sitokin, endotelin, dan *nitric oxide (NO)* pada sel miokard dan disfungsi mitokondria yang mungkin berperan pada fenomena ini.<sup>22</sup>

Sebagai konsekuensi dari perubahan ini, aliran darah dan hantaran oksigen berkurang. Untuk mempertahankan atau mengembalikan fungsi renal, penggunaan cairan dan vasopresor yang tepat sasaran sangat dianjurkan. Pemulihan fungsi ginjal dan diuresis memastikan pulihnya penghantaran oksigen dengan baik.<sup>22</sup>

### Perubahan mikrovaskuler

Perubahan mikrosirkulasi yang disebabkan oleh sepsis terjadi di seluruh tubuh dan berkaitan dengan kardiovaskular dan gagal ginjal. Beberapa studi mengatakan vasodilatasi sistemik mengakibatkan berkurangnya pengantaran oksigen ke jaringan dan menyebabkan gagal organ. Pada fase awal sepsis berat, berkurangnya aliran darah ginjal berkaitan dengan hipotensi arterial, pergeseran cairan, hipovolemia, dan curah jantung rendah, yang merupakan bagian dari AKI. Hal ini disebabkan karena laju filtrasi glomerulus dikaitkan dengan tekanan filtrasi glomerulus, yang mengandalkan keseimbangan aliran arterial.<sup>23</sup>

Vasopresor digunakan untuk mengobati hipotensi arterial selama syok septik. Disamping meningkatnya aliran darah ginjal, dengan dikembalikannya tekanan perfusi ginjal, vasopresor juga meningkatkan laju filtrasi glomerulus pada arteriol *afferent* dan *efferent*. Selanjutnya, peningkatan kadar katekolamin sirkulasi, yang merupakan bagian dari respons stres neurohormonal

akan sepsis, menghasilkan pelepasan angiotensin II yang terus menerus, yang dapat berefek buruk pada perfusi renal.<sup>23</sup>

### Keterlibatan antar organ

Selama sepsis, hipoperfusi renal menyebabkan akumulasi cairan progresif yang berpengaruh buruk pada fungsi miokardial. Tekanan pengisian jantung bertambah, beban kerja miokardial dan konsumsi oksigen juga meningkat. Beban simpatis pada sistem kardiovaskular meningkat, dikarenakan respons neurohormonal terhadap stres dan penggunaan vasopresor, yang menyebabkan disfungsi kardiak secara bertahap dengan hasil akhir berkurangnya aliran darah ginjal.<sup>23</sup>

Cedera iskemik ginjal bisa berkontribusi pada kerusakan organ “jarak jauh”. Dalam cedera ginjal pada tikus, terdapat peningkatan kadar *messenger RNA (m-RNA)* TNF-alpha, IL-1, dan *The intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)*, yang menghasilkan peningkatan infiltrasi dan aktivasi leukosit. Kerusakan inflamasi yang sama dapat terjadi selama cedera iskemik renal terkait sepsis dan berujung pada apoptosis dan fibrosis sel miokardial.<sup>24</sup>

### Inflamasi organ

CRS tipe 5 didefinisikan sebagai sebuah penurunan keadaan sistemik yang mengarah pada disfungsi ginjal dan jantung yang bersamaan. Sebuah patogenesis inflamasi dapat menjadi kunci bagi kedua sistem selama sepsis, yang mengarah pada perburukan ultrastruktur sel dan disfungsi organ.<sup>25</sup>

Inflamasi mempunyai peran penting dalam menyebabkan hipotensi pada pasien sepsis. Sitokin proinflamasi seperti TNF-alpha, IL-1, dan IL-6, juga dapat menginduksi penghambatan kerja miokard. Pelepasan nitric-oxide yang

disebabkan sepsis dan meningkatnya produksi peroksinitri juga menekan fungsi miokardial.<sup>25</sup>

### **Perubahan permeabilitas mikrovaskular**

Sepsis yang diinduksi inflamasi menyebabkan perburukan mikrovaskular. Disfungsi mikrosirkulasi berkontribusi pada memburuknya perfusi jaringan dan penghantaran oksigen. Penampakan endotel molekul adhesi leukosit yang meningkat dan perburukan hubungan sel endotel dapat meningkatkan permeabilitas mikrovaskular, yang mengarah pada pergeseran cairan ekstrasvaskular, kelebihan cairan, hipovolemia, berkurangnya arus balik vena, dan curah jantung yang rendah. Edema interstisial mengurangi hantaran oksigen ke jaringan-jaringan, dan kelebihan cairan adalah sebuah faktor risiko independen mortalitas pada pasien-pasien sepsis dengan AKI.<sup>24,25</sup>

### **Gambaran Klinis**

Sindrom kardiorrenal yang disebabkan sepsis merupakan diagnosis klinis. Definisi yaitu disfungsi renal dan hemodinamik akut pada pasien dengan sepsis. Pada sepsis berat terjadi disfungsi akut satu organ, biasanya kardiovaskular atau ginjal. Hipotensi arterial, tekanan sistolik kurang dari 95 mmHg, atau 40 mmHg di bawah tekanan darah yang biasanya. Disfungsi miokardial bisa ada, dengan berkurangnya kontraktilitas miokard dan LVEF. Serum troponin jantung dan *B-type natriuretic peptide* bisa meningkat.

### **Pemeriksaan**

Dalam dekade terakhir, beberapa biomarker kerusakan ginjal telah digunakan. Baik biomarker fungsional maupun kerusakan ginjal mempermudah kita mengidentifikasi pasien dengan AKI

yang berisiko, kebutuhan terapi pengganti ginjal, dan bahkan mortalitas. Dengan kata lain, kami menggunakan biomarker sebagai prediktor.<sup>3,26</sup>

Dalam sebuah penelitian terhadap lebih dari 500 pasien kritis, NGAL urine, cystatin C, dan pengukuran IL-18 pada saat masuk ICU tidak hanya memprediksi AKI, tapi juga perburukan AKI dan kebutuhan terapi pengganti ginjal.<sup>26</sup>

Kadar NGAL plasma juga berkaitan dengan keparahan dan durasi AKI, sama baiknya dengan sistem skoring seperti *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II). Selanjutnya, pada beberapa pasien ICU dengan AKI berat yang diterapi dengan terapi pengganti ginjal, kadar plasma pasien yang membaik. Serum Cystatin C juga telah dilaporkan sebagai prediktor independen keparahan AKI setelah operasi jantung.<sup>26</sup>

Dalam sebuah penelitian mengenai gagal jantung akut, pemeriksaan kadar plasma NGAL merupakan prediktor yang lebih kuat akan keluaran 30 hari, termasuk perawatan kembali atau kematian, daripada *brain natriuretic peptide* (BNP).<sup>26</sup>

### **Tatalaksana**

Umumnya, menangani pasien dengan CRS akut sering melibatkan pilihan-pilihan terapi yang saling berlawanan. Patofisiologi CRS yang beraneka ragam dan kompleks menjadikan tatalaksananya sebuah tantangan klinis bagi para dokter. Untuk mencapai keberhasilan terapi, bukanlah sebuah terapi tunggal dengan jaminan sukses. Karena pada suatu sisi kita akan berusaha untuk menangani kelebihan cairannya, penggunaan diuretik yang agresif dan pengurasan cairan secara langsung memperburuk

fungsi ginjal. Penghambat *renin angiotensin aldosterone system* (RAAS), meskipun mereka melindungi kinerja jantung dan ginjal, dapat menyebabkan perburukan fungsi ginjal sementara. Sebaliknya, dalam tujuan menjaga fungsi ginjal, lebih diutamakan untuk mengganti volume intravaskular dan menyediakan asupan garam, namun terapi ini secara langsung memperburuk kongesti jantung.<sup>18,21</sup>

Penanganan pasien ADHF dan kongesti simptomatik biasanya berfokus pada menangani keluhan dan pembuangan cairan dengan cepat. Pembuangan cairan telah membuktikan memperbaiki angka survival atau melemahkan perjalanan penyakit.<sup>18,21</sup>

Pasien memerlukan monitoring hemodinamik yang kontinu, terutama jika pasien memiliki tekanan darah rendah. Pembatasan sedang dari intake garam harian  $\leq 2$  gram juga direkomendasikan. Juga lebih baik untuk membatasi intake cairan diet dari 1000-1500 ml atau kurang dari 1000 ml per 24 jam jika pasien hiponatremi. Obat-obat yang memperburuk fungsi ginjal sebaiknya dihindari (misalnya NSAID), atau dosis mereka harus disesuaikan dengan laju filtrasi glomerulus yang ada.<sup>18,21</sup>

### Diuretik

Agen diuretik telah lama dipertimbangkan sebagai tata laksana CRS. Agen *diuretic loop*, thiazide, dan hemat kalium menyebabkan terjadinya diuresis dan natriuresis dalam 20 menit setelah pemberian, dan karena itu mereka memberikan keringanan akan

keluhan dalam jangka pendek. Namun, agen diuretik ini dapat menyebabkan efek yang merusak kardiovaskular. Diuretik menyebabkan aktivasi system neurohormonal, menurunkan fungsi ventrikel kiri, dan meningkatkan tahanan vaskular sistemik, plasma renin, aktivitas aldosterone dan kadar neurohormon plasma seperti norepinefrin dan vasopressin arginine.<sup>27</sup>

Masalah yang harus dihadapi selama menterapi pasien dengan CRS adalah resistensi diuretik. Fenomena perlambatan produksi urine atau toleransi jangka pendek berarti respons terhadap penggunaan obat yang merangsang produksi urine hilang setelah dosis pertama diberikan. Penggunaan lebih baik dengan pemberian furosemide secara kontinu, dimulai dari 5 mg/dl sampai 10 mg/dl, diikuti pemberian thiazide intravena (kombinasi *loop diuretic* dan thiazid intravena dapat menyebabkan penyumbatan reabsorpsi natrium). Kombinasi terapi seperti ini memerlukan monitoring ketat karena dapat menyebabkan kelebihan natrium dan kekurangan kalium.<sup>27</sup> Tabel 1 merangkum rekomendasi penggunaan *loop diuretic* pada pasien gagal jantung berdasarkan fungsi ginjal.<sup>27</sup>

Pendekatan lain untuk merangsang efektifitas furosemide intravena adalah dengan menambahkan albumin rendah garam pada pasien dengan kadar albumin rendah. Kompleks furosemide-albumin dipercaya mengantar lebih banyak *diuretic* ke ginjal.<sup>27</sup>

**Tabel 1.** Tatalaksana pemberian *diuretic* pada gagal ginjal dan gagal jantung

	Moderate renal insufficiency		Severe renal insufficiency		Heart failure			
Diuretic	Maximal intravenous dose (mg)				IV Loading dose (mg)	Infusion rate (mg/hr)		
						CrCl < 25 ml/min	CrCl 25-27 ml/min	CrCl >75 ml/min
<i>Furosemide</i>	80-160	160-200	40-80		40	20 then 40	10 then 20	10
<i>Bumetanide</i>	4-8	8-10	1-2		1	1 then 2	0.5 then 1	0.5
<i>Torsemide</i>	20-50	50-100	10-20		20	10 then 20	5 then 10	5

**Angiotensin converting enzymes (ACE) inhibitor dan angiotensin receptor blockers (ARBs)**

Inhibitor RAAS adalah komponen kunci dalam tata laksana pasien dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri. Mereka memperbaiki angka survival pada pasien dengan gagal jantung dan juga mencegah insufisiensi ginjal progresif pada nefropati diabetikum dan bentuk lain dari penyakit ginjal kronik. Namun, pada CRS akut obat ini harus digunakan hati-hati pada pasien dengan penyakit ginjal sebagai penyakit primernya, karena mungkin berkaitan dengan peningkatan kadar kreatinin.<sup>28</sup>

**Dopamine dosis rendah**

Pada prakteknya, dosis proteksi renal dopamine digunakan sebagai kombinasi dengan terapi *diuretic*, meskipun data yang tersedia tidak jelas. Dopamine dapat meningkatkan aliran darah ginjal, menumpulkan efek norepinefrin dan aldosterone, dan, bila diberikan dalam dosis rendah, mendorong vasodilatasi ginjal, dopamine dosis rendah dapat memperburuk perfusi ginjal pada pasien dengan gagal ginjal akut, yang menyebabkan penggunaan rutin dopamine dosis rendah pada pasien-pasien sakit kritis tidak digunakan kembali.<sup>28</sup>

**Inotrop**

Jika perburukan fungsi ginjal diperkirakan disebabkan dari rendahnya curah jantung dan berkurangnya perfusi renal, kemudian, agen inotropik positif (dobutamin, inhibitor fosfodiesterase, dan levosimendan) dapat digunakan. Agen-agen ini seharusnya diberikan hanya untuk stase curah jantung rendah, untuk jangka pendek dan di bawah monitoring ketat, karena mereka dapat meningkatkan risiko aritmia. Pada baik gagal jantung akut maupun kronik, obat-obat inotropik bila dibandingkan dengan *placebo* dan vasodilator, telah dikaitkan dengan peningkatan risiko mortalitas dan kemunduran jantung lainnya.<sup>28</sup>

Levosimendan merupakan kelas baru dari agen inotropik yang menjanjikan, disebut "*calcium sensitizers*". Sebuah percobaan menunjukkan perbaikan yang nyata pada kondisi pasien yang diterapi dengan levosimendan, dimana levosimendan mengurangi gagal ginjal akut iskemik karena vasokonstriksi renal yang berat, pada situasi kritis seperti sepsis atau gagal ginjal akut.<sup>28</sup>

**Vasodilator dan peptida natriuretik**

Vasodilator seperti nitroglicerin intravena atau nesiritide (rekombinan manusia atrial natriuretik tipe B) menunjukkan banyak perbaikan pada

fungsi ginjal, khususnya ketika digunakan pada dosis rendah titrasi dosis nitrogliserin intravena yang sering mengikuti tekanan darah adalah hal yang penting untuk mencapai efek hemodinamik yang diinginkan dan mengurangi keluhan.<sup>28,29</sup>

BNP diproduksi oleh miokard ventrikel jantung sebagai respons dari kelebihan cairan dan stress. BNP mendilatasi arteri dan vena, menginduksi ekskresi natrium, dan menekan RAAS. Nesiritide, BNP sintetis, merupakan vasodilator efektif dengan kerja *diuretic* ringan. Pemberian BNP menghasilkan vasodilatasi vena, arteri, dan koroner, mengurangi *preload* dan *afterload* jantung, sehingga meningkatkan curah jantung tanpa efek langsung inotropik. Namun, bersihan kreatinin tidak membaik dengan nesiritide, bahkan pada pasien yang menunjukkan natriuresis dan produksi urine yang memuaskan.<sup>29,30</sup>

### Ultrafiltrasi

Penggunaan ultrafiltrasi merupakan prosedur terapi potensial lainnya pada pasien yang resisten *diuretic*. Ultrafiltrasi adalah metode memindahkan cairan dan komponen dengan berat molekul kecil dari sistem sirkulasi melewati membran semipermeabel. Ultrafiltrasi konvensional membutuhkan akses vena sentral, khususnya pada pasien yang mengalami edema yang berat. Dibandingkan dengan *loop diuretic*, ultrafiltrasi lebih efisien dalam membuang natrium. Jumlah volume air yang dibuang per sesi ultrafiltrasi sekitar 3 sampai 4 liter.<sup>9</sup>

Pada sebuah studi *random control, Randomized Controlled Trial of Ultrafiltration for Decompensated Congestive Heart Failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients with*

*Decompensated Congestive Heart Failure*), membuktikan bahwa pembuangan cairan total pada 24 jam lebih banyak pada ultrafiltrasi daripada dengan terapi biasa, dengan kecenderungan cairan yang terbuang pada 24 jam lebih banyak pada kelompok ultrafiltrasi.<sup>9</sup>

Secara keseluruhan, dibandingkan dengan penggunaan *diuretic* intravena dengan atau tanpa kombinasi terapi vasoaktif, ultrafiltrasi memberikan pembuangan cairan yang cepat dan terukur yang tidak menyebabkan kelainan elektrolit dan konsekuensi lainnya.<sup>9</sup>

### Antagonis vasopressin

Vasopressin arginine (AVP) atau hormone antidiuretik disekresi glandula pituitary posterior sebagai respons terhadap hiperosmolalitas atau kehabisan cairan. Pada gagal jantung, sekresi AVP bisa bertambah karena rendahnya tekanan darah atau berkurangnya volume arterial. Produksi AVP dapat menyebabkan hiponatremia. Antagonis v2 selektif (vaptans), seperti tolvaptan dan conivaptan, dapat meningkatkan bersihan cairan bebas dan aquaresis dengan efektif.<sup>9</sup>

### Antagonis adenosin

Adenosine dihasilkan oleh kerusakan adenosine triphosphate (ATP) dan adenosin diphosphate (ADP). Ketika ekskresi natrium meningkat seperti pada kondisi pemberian diuretik pada keadaan kelebihan natrium, konsentrasi adenosine ekstraselular meningkat dan dapat mengembalikan keseimbangan antara persediaan dan tuntutan energi.<sup>9</sup>

### Anemia dan Eritropoetin

Anemia telah lama dikenal sebagai komplikasi dari CKD. Sindrom anemia kardiorrenal mengacu pada anemia yang

simultan, gagal jantung, dan CKD, yang membentuk trias patologik dengan efek yang merugikan dalam hal morbiditas dan mortalitas.<sup>9</sup>

### Transplantasi jantung

Pasien-pasien dengan CRS jarang diindikasikan untuk terapi gagal jantung advance, seperti transplantasi jantung atau implantasi alat bantu ventrikel kiri, karena risiko operasi yang tinggi dan prognosis yang buruk.<sup>9</sup>

### RINGKASAN

CRS merupakan sebuah kondisi dimana terjadi keterkaitan antara organ jantung dan ginjal yang dapat saling mempengaruhi terjadinya perburukan kondisi antara satu sama lain sampai dapat mempengaruhi perburukan kondisi tubuh secara keseluruhan.

Salah satu jenis CRS yang sering terjadi khususnya pada pasien kritis adalah CRS tipe 5 yang pada umumnya disebabkan oleh sepsis, dimana pada kondisi sepsis yang berat disebabkan oleh lepasnya mediator inflamasi yang masif sehingga menyebabkan gangguan mikropermeabilitas hingga gangguan perfusi yang dapat menyebabkan kerusakan pada fungsi jantung dan ginjal secara simultan.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Berbari, A.E. Links between Chronic Kidney Disease & Cardiovascular Disease: A Bidirectional Relationship. *Cardiorenal Syndrome* 2010;3-12
2. Schrier RW. Cardiorenal versus renocardiac syndrome: is there a difference? *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:637
3. C. Ronco, "Cardiorenal syndromes: definition and classification," *Contributions to Nephrology*, vol. 164, pp. 33–38, 2010
4. Haldeman GA: Hospitalization of patients with heart failure: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. *Am Heart J* 1999;137:352–360.
5. Fonarow GC, Gattis Stough W, Abraham WT, et al: Characteristics, treatments and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:768–777.
6. Jose P, Skali H, Anavekar N, et al: Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2886–2891.
7. Haase M, Mueller C, Damman K, Murray P: Cardiorenal Syndrome Type 1 in Acute Decompensated Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), 2013.
8. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al: Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113:671–678.
9. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM: Acute decompensated heart failure and the cardio-renal syndrome. *Crit Care Med* 2008;36(suppl):S75–S88.
10. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
11. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference:

- definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-74
12. Geroulanos S, Douka ET. Historical Perspective of the word “sepsis”. *Intensive Care Med.* 2006;32(12):2077.
  13. Liang KV, Williams AW, Greene EL, Redfield MM: Acute decompensated heart failure and the cardio-renal syndrome. *Crit Care Med* 2008;36(suppl):S75–S88.
  14. Hong T, Chang C, Ko W, Lin C, Liu H, Chw L, et al. biomarkers of early sepsis may be correlated with outcome. *J Transl Med.* 2014;12:146.
  15. Simon L, Gauvin F, Amre D, Saint Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:206-17.
  16. Sunden-Cullberg J, Norrby-Teglund A, Rouhiainen A, Rauvala H, Herman G, Tracey K, et al. Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB-1) in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2005;33;564-73.
  17. Narvaez-Rivera R, Rendon A, Salinas-Carmona M, Rossa-Taraco A. Soluble RAGE as a severity marker in community acquired pneumonia associated sepsis. *BMC Infect Dis.* 2012;12;15.
  18. Jeong S, Song Y, Kim C, Kim H, Ku N, Han S, et al. Measurement of plasma sTREM-1 in patients with severe sepsis receiving early goal directed therapy and evaluation of its usefulness. *Shock.* 2012;37:574-8.
  19. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S: An assessment of the RIFLE criteria for ARF in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34:1913–1917.
  20. Jose P, Skali H, Anavekar N, et al: Increase in creatinine and cardiovascular risk in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2886– 2891.
  21. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003;42:1050– 1065.
  22. Kumar A, Paladugu B, Mensing J, Kumar A, Parrillo JE: Nitric oxide-dependent and independent mechanisms are involved in TNF-alpha induced depression of cardiac myocyte contractility. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R1900–R1906.
  23. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury:inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock.* 2014;41(1):3-11.
  24. Lorente L, Iceta R, Martin MM, Lopez-Gallardo E, Sole-Violan J, Banquer J, et al. Survival and mitochondrial function in septic patients according to mitochondrial DNA haplogroup. *Crit Care,* 2012;16(1):R10.



25. Hong T, Chang C, Ko W, Lin C, Liu H, Chw L, et al. biomarkers of early sepsis may be correlated with outcome. *J Transl Med.* 2014;12:146.
26. Pierrakos C, Vincent J. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010;14:R15.
27. Howard PA, Dunn MI: Aggressive diuresis for severe heart failure in the elderly. *Chest* 2001;119:807–610
28. Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al: Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart Journal* 2004;147:331–339.
29. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, et al: Effects of beta-erythropoietin treatment of left ventricular remodelling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardio-renal anemia syndrome. *Am Heart J* 2007;154:e9–e15.
30. John J, Woodward DB, Wang Y, Yan SB, Fisher D, Kinasewitz GT, et al. Troponin-I as a prognosticator of mortality in severe sepsis patients. *J Crit Care.* 2010;25(2):270-5