

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gangguan ginjal akut (AKI) merupakan permasalahan global dengan angka kejadian sebesar 13,3 juta pasien per tahun.(Hu *et al.*, 2021) AKI terjadi sebagai akibat dari salah satu komplikasi pada bedah jantung. Kejadian AKI pasca bedah jantung mencapai 50%.(de Somer *et al.*, 2011) AKI menyebabkan kematian mencapai 1,7 juta kematian per tahun dan risiko tinggi mengalami *end-stage renal disease* (ESRD).(Hu *et al.*, 2021) Angka kematian dini pada pasien dengan AKI sekitar 5%.(de Somer *et al.*, 2011) AKI juga meningkatkan kematian akibat bedah jantung terbuka. Angka kematian setelah bedah jantung terbuka tanpa AKI, berkisar 1-8% dan meningkat lebih dari empat kali lipat pada pasien yang mengalami AKI. Kebutuhan terapi penggantian ginjal (RRT) meningkatkan angka kematian AKI sampai 63%.(Vives *et al.*, 2019)

AKI pasca bedah jantung terjadi akibat penurunan fungsi ginjal secara cepat setelah bedah jantung yang dinyatakan sebagai penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) yang signifikan.(Vives *et al.*, 2019) AKI pasca bedah jantung berhubungan dengan cardiopulmonary bypass (CPB) seperti durasi CPB, tekanan perfusi rendah, aliran pompa rendah, hemodilusi parah dan pengiriman oksigen rendah (DO₂). Faktor-faktor lainnya tidak dapat dimodifikasi seperti usia pasien lanjut, disfungsi ginjal pra bedah, diabetes, hipertensi, arteriopati perifer, penyakit paru-paru kronis, pembedahan kompleks dan faktor lainnya.(de Somer *et al.*, 2011)

Mekanisme gangguan ginjal akut yang berhubungan dengan bedah jantung meliputi iskemia ginjal, ketidakstabilan hemodinamik, peradangan, pembentukan spesies oksigen reaktif, dan hemolisis.(Xu *et al.*, 2022) AKI juga dapat disebabkan karena hipoperfusi.(Mustafa, Lai and Lien, 2012) Mekanisme terjadinya respon inflamasi dan hipoperfusi jaringan pada pembedahan besar terjadi karena kebutuhan oksigen meningkat secara signifikan sebagai akibat dari cedera dan respon metabolik terhadap trauma akibat pembedahan. Pasien berisiko tinggi tidak mampu meningkatkan curah jantung dan pengiriman oksigen. Oleh karena itu,

pasien akan lebih mengalami hipoperfusi jaringan dan respon inflamasi sistemik yang parah serta kematian akibat disfungsi organ.(Silva *et al.*, 2011)

AKI dapat berkembang menjadi penyakit ginjal kronis. Peningkatan kecil kreatinin serum sementara yang terjadi pada periode pasca bedah berhubungan dengan penurunan kelangsungan hidup pasien. Karena tidak ada terapi efektif yang tersedia untuk AKI setelah bedah jantung, terdapat peningkatan keinginan untuk menurunkan AKI pasca bedah untuk meningkatkan hasil klinis pada pasien yang menjalani bedah kardiovaskular.(Shin *et al.*, 2016) Pencegahan AKI pasca bedah jantung dapat dilakukan salah satunya dengan mengetahui pasien yang beresiko tinggi atau dengan diagnosis dini AKI melalui pengukuran biomarker segera setelah pembedahan.

PCO₂ gap merupakan perbedaan antara tekanan parsial karbon dioksida dalam darah arteri dan vena. PCO₂ gap sebanding dengan produksi CO₂ di jaringan dan berbanding terbalik dengan curah jantung.(Sá, 2022) PCO₂ gap normal sebesar 2-6 mmHg.(Ltaief, Schneider and Liaudet, 2021) PCO₂ gap yang lebar dinyatakan dapat menandakan hipoperfusi pasca bedah jantung terbuka.(Kusumajaya *et al.*, 2021) Pada penelitian Silva *et al.* menyatakan bahwa PCO₂ gap lebih dari 5,0 mmHg terjadi AKI pasca bedah pada 27,3% pasien dan pada PCO₂ gap kurang dari 5,0 mmHg kejadian AKI pasca bedah hanya 4,5%.(Silva *et al.*, 2011) Namun hubungan PCO₂ gap dengan kejadian AKI pasca bedah sangat jarang dilakukan dan belum pernah dilakukan pada bedah jantung terbuka. Adanya hubungan peningkatan PCO₂ gap dengan kejadian AKI pasca bedah, menjadikan PCO₂ berpotensi sebagai biomarker yang dalam memprediksi dini AKI pasca bedah dan dapat menemukan strategi untuk mencegah kejadian AKI pasca beah jantung terbuka. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk mengkaji hubungan antara PCO₂ gap dengan kejadian gangguan ginjal akut pasca bedah jantung terbuka di RSUP dr Wahidin Sudirohusodo.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu apakah ada hubungan antara PCO₂ gap dengan kejadian gangguan ginjal akut pasca bedah jantung terbuka di RSUP dr Wahidin Sudirohusodo?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara PCO₂ gap dengan kejadian gangguan ginjal akut pasca bedah jantung terbuka di RSUP dr Wahidin Sudirohusodo.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk menilai dan mengukur hubungan antara PCO₂ gap dengan kejadian gangguan ginjal akut pasca bedah jantung terbuka di RSUP dr Wahidin Sudirohusodo.
- b. Untuk membandingkan keandalan PCO₂ gap dengan NGAL urin dalam mendeteksi gangguan ginjal akut dini pasca bedah jantung terbuka di RSUP dr Wahidin Sudirohusodo
- c. Untuk mengetahui nilai AUC, sensitivitas, spesifisitas dan *cut off* PCO₂ gap sebagai prediktor kejadian gangguan ginjal akut pasca bedah jantung terbuka di RSUP dr Wahidin Sudirohusodo.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu terdapat hubungan antara PCO₂ gap dengan tingkat kejadian gangguan ginjal akut pasca bedah jantung terbuka di RSUP dr Wahidin Sudirohusodo.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Ilmiah

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai hubungan antara PCO₂ gap dengan tingkat kejadian gangguan ginjal akut pasca bedah jantung terbuka.

1.5.2 Manfaat Praktis

Pemantauan PCO₂ gap pada pasien bedah jantung terbuka dapat berguna sebagai prediktor terjadinya gangguan ginjal akut dini sehingga dapat berguna bagi kemajuan pelayanan perioperatif dan intensif di masa yang akan datang untuk mencegah gangguan ginjal akut pasca bedah jantung.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bedah Jantung Terbuka

Bedah jantung terbuka adalah bedah di mana dada dibuka dan pembedahan dilakukan pada otot jantung, katup, arteri, atau bagian jantung lainnya. Bedah jantung terbuka berupa *Coronary Artery Bypass Grafting* (CABG) dan penggantian katup telah digunakan untuk meningkatkan hasil pasien terkait gejala jantung, perpanjangan hidup, dan kualitas hidup terkait kesehatan. Komplikasi setelah bedah jantung terbuka antara lain sindrom curah jantung rendah, aritmia, tamponade jantung, atau depresi miokard dengan atau tanpa nekrosis miokard, perdarahan berlebihan dapat terjadi pasca bedah atau akibat koagulopati, hipertensi yang tidak terkontrol, dan disfungsi neuropsikologis. Risiko tertinggi disfungsi sistem saraf pusat pasca bedah berhubungan dengan waktu bypass kardiopulmoner (CPB) yang lama, hipotensi perioperatif, dan delirium pasca kardiotomi yang terjadi 2 hingga 5 hari setelah bedah jantung dan bermanifestasi sebagai kebingungan ringan, mengantuk, agitasi, atau halusinasi. (Abd El-gafour, Younis and Gad, 2021)

2.2 Gangguan ginjal akut

2.2.1 Definisi dan diagnosis gangguan ginjal akut

Gangguan ginjal akut (*Acute Kidney Injury*/AKI) merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan hilangnya fungsi ginjal secara cepat. AKI berhubungan dengan peningkatan kadar kreatinin serum sebesar 0,5 hingga 1 mg/dL. AKI dapat didiagnosis berdasarkan sejumlah kriteria seperti kriteria *risk, injury, failure, loss of kidney function and endstage kidney disease* (RIFLE), *acute kidney injury network* (AKIN) dan *kidney disease: improving global outcomes* (KDIGO). (Al-Githmi *et al.*, 2022) Kelompok kerja Inisiatif Kualitas Dialisis Akut (ADQI) memperkenalkan sistem klasifikasi bertingkat untuk AKI, klasifikasi RIFLE pada tahun 2004 (Tabel 1). Kelompok peneliti kemudian menerbitkan kriteria AKIN (jaringan gangguan ginjal akut) yang membuang kriteria kronis dan

perkiraan laju filtrasi glomerulus (GFR). Kelompok peneliti yang sama menyarankan kriteria KDIGO (penyakit ginjal: meningkatkan hasil global) yang menambahkan RRT dan anuria selama 12 jam sebagai kriteria untuk AKI stadium 3. Kriteria RIFLE dan AKIN adalah kriteria yang sudah ditetapkan tetapi kriteria KDIGO diperlukan untuk divalidasi lebih lanjut untuk menggantikan dua kriteria sebelumnya.(Shin *et al.*, 2016) AKI didiagnosis jika salah satu kriteria berikut terpenuhi yaitu peningkatan kreatinin serum minimal 0,3 mg/dL, peningkatan 1,5 kali lipat dalam 7 hari, atau penurunan keluaran urin hingga di bawah 0,5 mL/kg/jam selama 6 jam atau lebih. Kriteria ini telah didokumentasikan dalam “Pedoman Praktik Klinis KDIGO untuk Gangguan ginjal akut” yang direvisi pada tahun 2012.(Patschan *et al.*, 2023)

Tabel 1. Klasifikasi definisi AKI

RIFLE		AKIN		KDIGO		Output Urin
Kriteria	Definisi	Kriteria	Definisi	Kriteria	Definisi	
	Kreatinin		Kreatinin		Kreatinin	
Resiko	≥1,5 kali lipat peningkatan dari SCr awal atau penurunan GFR ≥25%	Stadium 1	Peningkatan ≥0,3mg/dL atau peningkatan ≥1,5 kali lipat dari SCr awal dalam waktu 48 jam	Stadium 1	Peningkatan SCr≥0,3 mg/dL dalam waktu 48 jam atau 1,5–1,9 kali baseline dalam 7 hari	<0,5 mL/kg/jam selama >6 jam
Cedera	Peningkatan ≥2 kali lipat dari SCr awal	Stadium 2	Peningkatan ≥2 kali lipat dari SCr awal	Stadium 2	2,0–2,9 kali peningkatan SCr baseline	<0,5 mL/kg/jam selama 12 jam

	atau				dalam 7	
	penurunan				hari	
	GFR $\geq 50\%$					
<i>Injury</i>	≥ 3 kali	Stadium	≥ 3 kali lipat	Stadium	≥ 3 kali	$< 0,3$
	lipat	3	peningkatan	3	peningkatan	mL/kg/jam
	peningkatan		dari SCr		SCr	selama 24
	dari SCr		awal atau		baseline	jam atau
	awal atau		meningkat		dalam 7	anuria
	meningkat		menjadi		hari atau	selama
	menjadi		≥ 4.0 mg/dL		meningkat	> 12 jam
	≥ 4 mg/dL		dengan		menjadi	
	atau		peningkatan		≥ 4.0 mg/dL	
	penurunan		akut sebesar		dengan	
	GFR $\geq 75\%$		$> 0,5$ mg/dL		peningkatan	
			atau inisiasi		akut sebesar	
			RRT		$> 0,5$ mg/dL	
					atau inisiasi	
					RRT	

Dikutip dari: SHin

2.2.2 Etiologi AKI

Etiologi AKI cukup heterogen. Secara historis, tiga entitas AKI utama telah didefinisikan yaitu AKI pra, intra, dan pascarenal. AKI postrenal, merupakan jenis AKI yang paling jarang terjadi (hingga 10%) berpotensi disebabkan oleh obstruksi ureter atau kandung kemih atau uretra. Banyak penyakit yang menyebabkan AKI postrenal seperti urolitiasis, neoplasia, atau penyakit neurologis yang mempengaruhi aktivitas sel otot polos di ureter atau kandung kemih. Dalam pengertian yang lebih luas, prerenal mencakup semua situasi di mana perfusi efektif jaringan ginjal berkurang (iskemia). Penyebab paling umum adalah kehilangan cairan/darah, dan gagal jantung akut. Penyebab lainnya adalah AKI terkait bedah jantung (jenis AKI kedua yang paling umum setelah AKI septik pada pasien yang

dirawat di perawatan intensif). Hal ini diakibatkan oleh berbagai faktor termasuk nefrotoksin, iskemia/hipoksia, trauma mekanis, inflamasi sistemik, dan bypass kardiopulmoner. Disfungsi ginjal berpotensi reversibel pada tahap awal iskemia, hipoperfusi berkepanjangan namun semakin menginduksi kerusakan struktural seperti hilangnya batas sikat tubulus, vakuolisasi, dan puing-puing tubulus sekunder akibat apoptosis/nekrosis sel. AKI prerenal berpindah ke AKI intrarenal.(Patschan *et al.*, 2023)

AKI dapat terjadi akibat induksi obat. Mekanisme yang terlibat meliputi nekrosis sel tubulus (aminoglikosida, vankomisin), nefritis interstisial (penghambat pompa proton), vasokonstriksi ginjal (amfoterisin B), obstruksi tubulus (sulfonamid), dan mikroangiopati trombotik (inhibitor kalsineurin). Secara klinis, banyak pasien mengalami AKI karena beberapa alasan (misalnya, sepsis yang diikuti dengan vasodilatasi sistemik dan kardiomiopati septik, penggunaan tambahan obat nefrotoksik). Iskemia ginjal secara bervariasi menginduksi tiga proses atau respons patofisiologis: tubulopati, inflamasi interstisial dan sistemik, dan mikrovaskulopati peritubular.(Basile, Anderson and Sutton, 2012) Kerusakan mikrovaskuler tidak terbatas pada kapiler peritubular tetapi juga mempengaruhi fungsi dan struktur glomerulus. Peningkatan permeabilitas mikrovaskuler menyebabkan edema interstisial pada kompartemen tubulus dan glomerulus. Akumulasi cairan glomerulus/mesangial berpotensi menurunkan laju filtrasi lebih jauh.(Patschan *et al.*, 2023)

2.2.3 Epidemiologi gangguan ginjal akut pasca bedah jantung

Gangguan ginjal akut atau AKI pasca bedah jantung merupakan komplikasi paling umum pada pasien setelah bedah jantung dan juga berhubungan dengan peningkatan angka mortalitas dan morbiditas.(Al-Githmi *et al.*, 2022) Secara global, lebih dari dua juta bedah jantung dilakukan setiap tahun, dengan prevalensi AKI terkait bedah jantung berkisar antara 5% hingga 43% dengan 1 hingga 7% di antaranya memerlukan dialisis.(Harky *et al.*, 2020) Angka kejadian AKI pasca bedah jantung meningkat hingga 50% pada kelompok pasien dengan faktor risiko

yang diketahui.(Gaffney and Sladen, 2015) Kejadian AKI pasca bedah jantung bergantung pada jenis bedah bypass kardiopulmoner tertentu.

Pada penelitian di Rumah Sakit Universitas King Abdulaziz (KAUH), Jeddah, Arab Saudi pada bulan November 2014 hingga Juni 2019 bahwa pada pasien yang menjalani bedah jantung terbuka sebanyak 34% pasien mengalami AKI setelah bedah jantung terbuka.(Al-Githmi *et al.*, 2022) Variasi tingkat kejadian AKI pasca bedah jantung tergantung pada jenis prosedur bedah yang dilakukan, mulai dari 94% pada transplantasi jantung hingga 3% pada bedah toraks.(Harky *et al.*, 2020) Cangkok bypass arteri koroner (CABG) tipikal memiliki insiden AKI terendah (2,5%), diikuti oleh bedah katup (2,8%), dan tertinggi pada kombinasi CABG/bedah katup dengan insiden AKI sebesar 4,6%.(Rather *et al.*, 2015) AKI pasca bedah jantung yang parah secara independen berhubungan dengan angka kematian 3-8 kali lipat lebih tinggi, peningkatan biaya, dan lamanya rawat inap di ICU.(Harky *et al.*, 2020) AKI pasca bedah jantung berhubungan dengan peningkatan angka kematian jangka panjang, dengan tingkat kelangsungan hidup kohort 5 tahun dan 7 tahun masing-masing sebesar 54% dan 38%. Sekitar 25% pasien AKI akan mengalami penyakit ginjal kronik setelah jangka waktu tiga tahun.(Yu *et al.*, 2023) Terlepas dari mekanismenya, AKI pasca bedah dapat diklasifikasikan berdasarkan waktu timbulnya menjadi AKI dini (dalam tujuh hari pertama setelah bedah) dan AKI lanjut (lebih dari tujuh hari setelah bedah, paling sering setelah syok kardiogenik).(Djordjević *et al.*, 2021)

2.2.4 Faktor risiko gangguan ginjal akut pasca bedah jantung

Etiologi AKI terkait bedah jantung bersifat multifaktorial, termasuk cedera iskemia reperfusi, inflamasi, dan stres oksidatif. Parameter hemodinamik juga harus dipertimbangkan untuk AKI prerenal, karena ginjal rentan terhadap kerusakan iskemik selama hipoperfusi ginjal akibat sindrom curah jantung rendah perioperatif dan kemungkinan syok kardiogenik.(Chen *et al.*, 2022) Faktor risiko AKI pasca bedah jantung terbuka yang paling sering ditemui adalah diabetes melitus (61% pasien), diikuti oleh angina pektoris (58,5% pasien). Hipertensi diidentifikasi pada 53,5%, infark miokard akut pada 51,6% pasien, hanya 1,3% pasien yang memiliki

kasus penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Dari bedah tersebut, 82,4% diklasifikasikan sebagai bedah elektif dan 17,6% bersifat darurat. Selain itu, toksin eksogen dan endogen, iskemia dan reperfusi, inflamasi, stres oksidatif, faktor metabolik, dan aktivasi neurohormonal semuanya berperan dalam perkembangan AKI pasca bedah jantung terbuka.(Al-Githmi *et al.*, 2022) Usia, jenis kelamin, obesitas, anemia pra bedah, diabetes mellitus, penyakit paru-paru kronis, dan hipotensi pasca bedah dilaporkan sebagai penyebab utama AKI pasca bedah. Mengenai penatalaksanaan CPB, durasi CPB yang berkepanjangan, hemodilusi parah, dan pemberian oksigen yang rendah (DO₂) diidentifikasi sebagai prediktor AKI.(Oshita *et al.*, 2020)

Berbagai penelitian telah meneliti faktor risiko yang berhubungan dengan perkembangan AKI setelah cardiopulmonary bypass meliputi jenis kelamin perempuan, diabetes, penyakit pembuluh darah perifer, penyakit saluran napas obstruktif kronik dan penurunan fungsi ventrikel kiri, atau adanya gagal jantung kongestif (CHF), penggunaan pompa balon aorta sebelum bedah, kebutuhan akan pembedahan darurat dan peningkatan tekanan darah sebelum bedah. Faktor-faktor lain yang berpotensi dapat dimodifikasi, termasuk faktor-faktor yang berhubungan dengan prosedur bypass itu sendiri, seperti cross-clamping, durasi bypass kardiopulmoner, bypass normo-termik versus hipotermia, bypass pulsatil versus non-aliran bypass pulsatil dan bedah bypass arteri koroner on-versus off-pump (OPCAB). Insiden AKI yang lebih rendah telah dilaporkan pada CABG off-pump, yang menghilangkan kebutuhan akan bypass kardiopulmoner.(Rather *et al.*, 2015)

Berdasarkan literatur saat ini, faktor risiko berikut secara independen terkait dengan AKI setelah bedah jantung: i) lansia dan jenis kelamin wanita, ii) disfungsi jantung pra bedah (penggunaan pompa balon intra-aorta sebelum bedah, New York Heart Association IV, syok kardiogenik, penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF), gagal jantung kongestif), iii) pembedahan darurat, iv) penyakit arteri perifer, v) intervensi ulang, vi) diabetes yang membutuhkan insulin, vii) disfungsi ginjal pra bedah [perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR) <60 mL/mnt, kreatinin >2,1 mg/dL], viii) PPOK, ix) penggunaan aprotinin intraoperatif. Faktor risiko disfungsi ginjal prabedah merupakan faktor yang paling prediktif untuk AKI setelah

bedah jantung.(Vives *et al.*, 2019) Ringkasan faktor risiko AKI pasca bedah jantung dijelaskan sebagai berikut:(Casanova *et al.*, 2022)

1. Pra bedah

a. Berkaitan dengan pasien

- 1) Perempuan
- 2) Usia lanjut
- 3) Penyakit jantung yang parah
- 4) Bedah jantung sebelumnya
- 5) Gagal jantung kongestif
- 6) NYHA kelas III/IV
- 7) Fraksi ejeksi ventrikel kiri <35%
- 8) Penyakit arteri koroner utama kiri
- 9) Penyakit pembuluh darah perifer
- 10) Hipertensi
- 11) Anemia
- 12) Penyakit aterosklerotik umum
- 13) Penyakit paru obstruktif kronis
- 14) Kejadian serebrovaskular sebelumnya
- 15) Diabetes mellitus
- 16) Penyakit sistem pernapasan
- 17) Penyakit ginjal kronis
- 18) Penyakit hati kronis
- 19) Konsumsi obat-obatan nefrotoksik, yaitu, penghambat enzim pengubah angiotensin, angiotensin penghambat reseptor, diuretik, atau NSAID.

b). Berkaitan dengan prosedur

- 1) Angiografi jantung pra bedah
- 2) Pemasangan pompa balon intra-aorta sebelum bedah
- 3) Kebutuhan untuk bedah darurat
- 4) Prosedur bedah yang rumit
- 5) Prosedur bedah darurat

2. Intra bedah

- a. Jenis bedah
 - b. Durasi CPB (>100–120 menit)
 - c. CPB tidak berdenyut
 - d. Waktu penjepitan aorta
 - e. Tekanan arteri rata-rata rendah selama CPB
 - f. CPB hipotermia
 - g. Penangkapan peredaran darah akibat hipotermia dalam
 - h. Hemodilusi perioperatif
 - i. Transfusi sel darah merah perioperatif
 - j. Hemolisis dan hemoglobinuria
 - k. Emboli
 - l. Media kontras beryodium
3. Pasca bedah
- a. Curah jantung rendah
 - b. Hipotensi
 - c. Vasokonstriksi yang intens
 - d. Atheroemboli
 - e. Sepsis
 - f. Penggunaan norepinefrin
 - g. Pemberian obat nefrotoksik (yaitu diuretik
 - h. seperti furosemid dan tiazid, NSAID seperti
 - i. ibuprofen dan asam asetilsalisilat, atau aminoglikosida
 - j. antibiotik, seperti gentamisin dan amikasin).
 - k. Infeksi
 - l. Pembedahan berulang

Beberapa faktor sebelum, intra, dan pasca bedah dapat berdampak negatif terhadap perkembangan AKI pasca bedah jantung.(Tavakoli and Lebreton, 2018) CPB merupakan penyebab berkembangnya AKI pasca bedah jantung. Sel darah terpapar pada permukaan nonfisiologis sirkuit CPB dan gaya geser, mengakibatkan lisis sel dan inflamasi interstisial sistemik dan ginjal. Peradangan menyebabkan sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS), yang dianggap sebagai salah satu

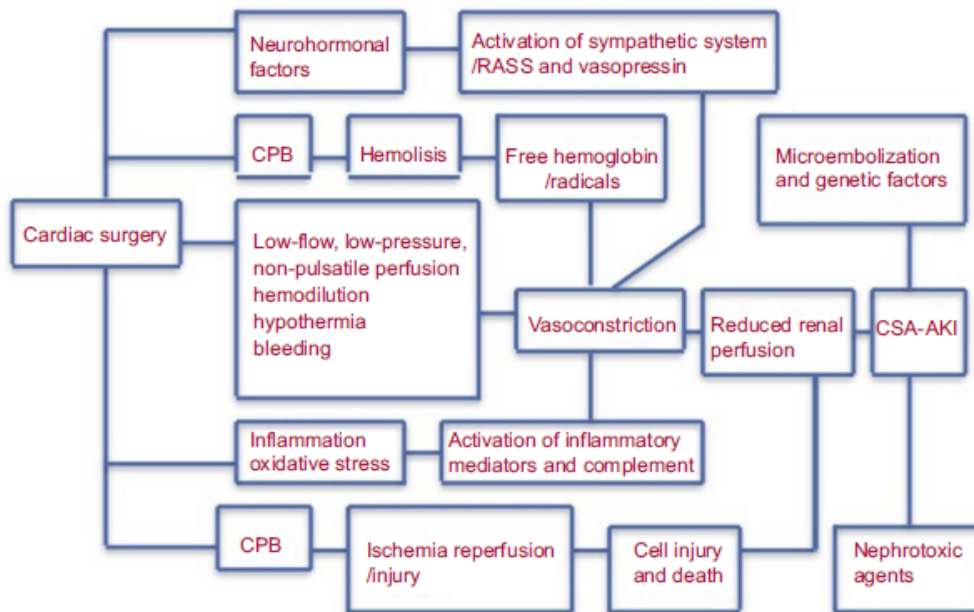
mekanisme patologis penting AKI pasca bedah jantung. Perubahan aliran pulsatil fisiologis ke aliran linier nonfisiologis selama CPB memperburuk cedera organ dengan meningkatkan resistensi pembuluh darah perifer, menyebabkan mikrosirkulasi yang buruk, dan meningkatkan edema jaringan. Sebagai konsekuensinya, waktu bedah yang lama dan durasi cardiopulmonary bypass (CPB) diidentifikasi sebagai faktor risiko AKI.(Chen *et al.*, 2022)

2.2.5 Patofisiologi gangguan ginjal akut pasca bedah jantung

Patogenesis AKI pasca bedah jantung bersifat kompleks dan multifaktorial. Mekanisme cedera berupa mikroembolisasi, aktivasi neurohormonal, toksin eksogen dan endogen, faktor metabolik serta hemodinamik dan inflamasi, cedera iskemia-reperfusi, dan stres oksidatif. Mekanisme cedera saling terkait dan sinergis. Konsekuensi dari gangguan tersebut adalah serangkaian perubahan refleksi di dalam ginjal yang menyebabkan gambaran umum AKI yang bermanifestasi sebagai gangguan fungsi ginjal, vasokonstriksi ginjal yang persisten, respons berlebihan terhadap vasokonstriktor eksogen, kematian sel endotel vaskular dan epitel tubulus akibat nekrosis dan apoptosis.(Vives *et al.*, 2019)

Agen nefrotoksik yang umum adalah antibiotik, seperti glikopeptida dan aminoglikosida, dan agen antiinflamasi nonsteroid. Inhibitor enzim pengubah angiotensin (ACE) dan penghambat reseptor angiotensin (ARB) dapat menyebabkan vasodilatasi arteriol eferen ginjal dan penggunaannya dikaitkan dengan AKI. Aliran darah regional dan tonus vasomotor ginjal berubah akibat penggunaan CPB. Selain itu, respon inflamasi sistemik diaktifkan, dan mikroemboli dapat dihasilkan, terkait dengan penggunaan CPB. Respon inflamasi sistemik diaktifkan terutama karena kontak langsung darah dengan permukaan buatan dari sirkuit bypass. Penggunaan CPB telah dikaitkan dengan perubahan tonus vasomotor dan penurunan tekanan oksigen parenkim ginjal, dan akibatnya, menurunkan tekanan perfusi ginjal hingga 30% dan, karenanya, meningkatkan cedera iskemia-reperfusi. Pembentukan mikroemboli dapat ditingkatkan dengan penggunaan CPB. Emboli yang lebih kecil dari 40 μm tidak disaring secara efektif oleh filter sistem CPB dan dapat merusak kapiler ginjal secara langsung. Pelepasan

hemoglobin bebas akibat hemolisis berhubungan dengan kerusakan tubulus ginjal serta peningkatan resistensi pembuluh darah sistemik, trombosit. dan disfungsi aktivitas koagulasi dan peningkatan angka kematian. Ringkasan mekanisme patofisiologis yang berbeda dan kompleks ditunjukkan pada Gambar 1.(Vives *et al.*, 2019)



Gambar 1. Ringkasan mekanisme patofisiologi yang berbeda dan kompleks
Dikutip dari: vives

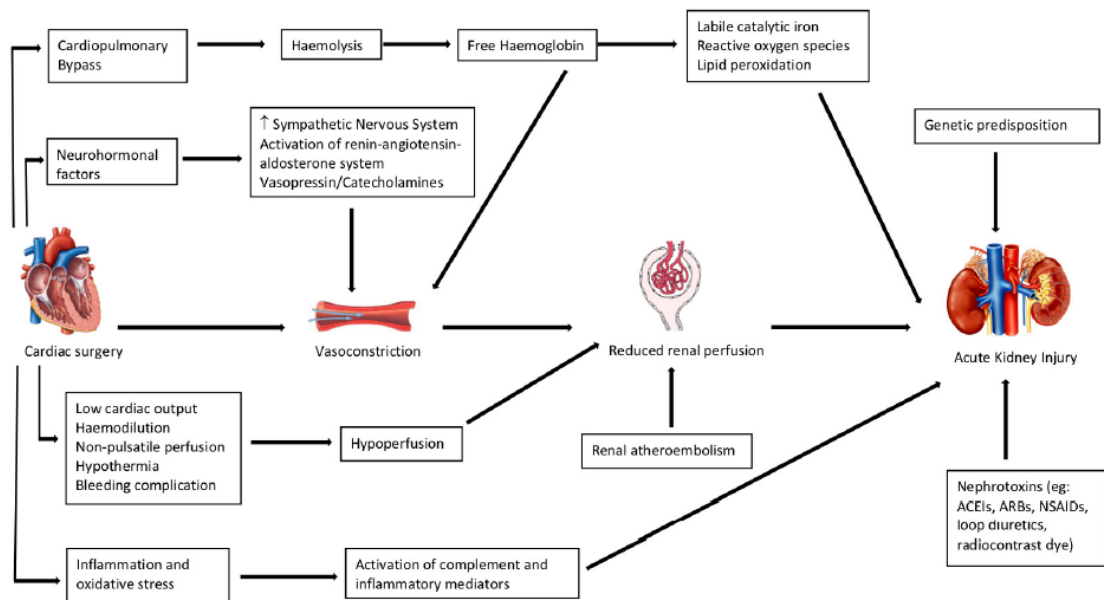
Mekanisme yang mempengaruhi AKI pasca bedah jantung dibedakan menjadi tiga kelompok besar yang dijelaskan sebagai berikut:

1. Hipoperfusi dan reperfusi ginjal ginjal (AKI prerenal)

Medula ginjal memiliki kebutuhan metabolik yang tinggi namun tekanan oksigen parsial (PaO₂) lebih rendah dibandingkan bagian ginjal lainnya (10 hingga 20 mmHg), sehingga rentan terhadap cedera hipoksia. Oleh karena itu, hipoperfusi ginjal biasanya merupakan faktor awal AKI pasca bedah jantung. Dalam bedah jantung, aliran rendah, tekanan rendah, perfusi non-pulsatil yang berhubungan dengan cardiopulmonary bypass (CPB), hemodilusi, emboli, penghangatan kembali dan hemolisis intravaskular merupakan faktor risiko iskemia ginjal.(Yu *et al.*, 2023)

Hipoperfusi ginjal merupakan konsekuensi dari keadaan sirkulasi aliran rendah nonpulsatil selama pembedahan yang dikelola oleh sirkulasi ekstrakorporeal (ECC). Selain itu, perubahan suhu yang cepat terjadi selama bedah mempengaruhi aliran ginjal dan juga dipengaruhi oleh perdarahan intraoperatif yang berlebihan. Prosedur jantung terbuka sering kali menyebabkan curah jantung tidak stabil, dan karena ginjal mengambil hingga 20% curah jantung, setiap penurunan curah jantung (baik melalui peningkatan resistensi atau penurunan gradien tekanan) pada akhirnya akan mengganggu aliran ginjal. Iskemia ginjal yang berkepanjangan menyebabkan nekrosis tubulus akut, karena tubulus proksimal adalah salah satu jaringan yang paling aktif secara metabolik dan akibatnya sensitif terhadap kekurangan oksigen.(Djordjević *et al.*, 2021)

Iskemia ginjal yang terus menerus dapat menyebabkan kerusakan pada struktur tubulus dan sel epitel tubulus, sehingga mengakibatkan disfungsi tubulus. Hipoperfusi ginjal dan cedera sel tubulus disertai dengan kerusakan oksidatif dan kejadian inflamasi. Curah jantung yang rendah merupakan penyebab umum AKI pasca bedah dini. Curah jantung rendah atau hipotensi yang berkepanjangan menyebabkan aktivasi sistem saraf simpatis dan sistem renin-angiotensin-aldosteron, mengakibatkan vasokonstriksi sistemik, yang mengurangi aliran darah ginjal dan menyebabkan kerusakan ginjal pada arteriol dan peningkatan tekanan glomerulus; dengan demikian, mempertahankan laju filtrasi. Kemudian, ketika tekanan vena ginjal meningkat dan aliran darah ginjal menurun, peningkatan kompensasi laju filtrasi terganggu, GFR menurun, dan cedera ginjal semakin parah. Inti dari cedera hipoperfusi ginjal adalah suplai oksigen jaringan yang tidak mencukupi. Pengiriman oksigen ke medula ginjal adalah proses interaktif kompleks yang melibatkan tekanan, aliran, dan kandungan oksigen. Ginjal mengalami ketidakseimbangan pasokan dan kebutuhan oksigen selama CPB.(Yu *et al.*, 2023) Peran hipoperfusi sebagai salah satu mekanisme patofisiologi AKI pasca bedah jantung disajikan pada Gambar 2.(Harky *et al.*, 2020)



Gambar 2. Peran hipoperfusi pada patofisiologi AKI pasca bedah jantung
Dikutip dari: Harky(Harky *et al.*, 2020)

2. Peradangan dan stres oksidatif (AKI ginjal)

Cedera jaringan akibat pembedahan dan paparan darah terhadap bahan buatan ditambah dengan transfusi darah menyebabkan akumulasi sel inflamasi yang masif dan aktivasi komplemen. Faktor utama dalam pembentukan ROS adalah akumulasi zat besi dari pelepasan hemoglobin yang mempengaruhi proliferasi sel ginjal melalui peroksidasi lipid dan/atau oksidasi protein.(Djordjević *et al.*, 2021) Selama bedah jantung, peradangan sistemik terjadi akibat kontak komponen darah dengan permukaan sirkuit CPB, *Ischaemia–reperfusion injury* (IRI), dan kerusakan oksidatif. Respon inflamasi terdiri dari aktivasi endotel vaskular dan sistem imun serta pelepasan dan rekrutmen sitokin proinflamasi dan radikal bebas, yang berkontribusi terhadap kerusakan tubulus. Karena ketidakcocokan biologis, bahan sirkuit CPB memberikan stimulus yang signifikan untuk jalur proinflamasi, aktivasi sistem

komplemen, dan hemolisis. Peningkatan tingkat sitokin proinflamasi diamati pada bedah CPB bila dibandingkan dengan bedah tanpa pompa. Peningkatan konsentrasi sitokin inflamasi plasma pasca bedah berhubungan dengan peningkatan kejadian dan kematian AKI pasca bedah jantung. Reperfusi jaringan hipoksia setelah CPB menghasilkan ROS sehingga meningkatkan peradangan dengan meningkatkan regulasi faktor transkripsi proinflamasi, yang selanjutnya memperburuk disfungsi seluler dan cedera ginjal.(Yu *et al.*, 2023)

Hipoksia jaringan akibat hipoperfusi ginjal akibat penurunan CO dan GFR juga berkaitan dengan respon inflamasi dan stres oksidatif selanjutnya. Iskemia menyebabkan peradangan jaringan dengan menyebabkan kerusakan sel endotel. Leukosit yang direkrut menempel pada sel endotel dan menyebabkan kerusakan endotel, yang pada gilirannya memulai serangkaian respon inflamasi. Kaskade inflamasi akhirnya menyebabkan disfungsi sistem oksida nitrat endotel ginjal, yang memainkan peran penting dalam pengiriman oksigen ginjal. Neutrofil, makrofag, dan limfosit yang diaktifkan selama peradangan bermigrasi ke parenkim ginjal dan memperburuk cedera ginjal, sehingga memicu AKI dan kemungkinan menyebabkan fibrosis.(Yu *et al.*, 2023)

3. Obat dan agen nefrotoksik (AKI ginjal)

Fungsi ginjal juga dipengaruhi oleh berbagai xenobiotik, yang sering digunakan sebelum, intra, dan pasca bedah. Kelompok utamanya adalah antibiotik (glikopeptida, aminoglikosida), obat anti inflamasi nonsteroid dan obat antihipertensi (penghambat enzim pengubah angiotensin, penghambat reseptor angiotensin). Dampak besar pewarna kontras (digunakan dalam banyak prosedur diagnostik) pada cedera ginjal telah terbukti, seperti yang digunakan untuk beberapa prosedur diagnostik (angiografi koroner, tomografi komputer). Respons melalui sistem saraf simpatis dipicu, mengakibatkan aktivasi sumbu renin-angiotensin-aldosteron dan peningkatan produksi vasopresin dan endotelin, semuanya menyebabkan vasokonstriksi arteri aferen dan berkurangnya aliran ginjal. Pada pasien dengan endokarditis infektif, emboli septik sering terjadi, yang juga dapat menyebabkan nekrosis tubular. Efek serupa

dapat diamati setelah emboli kolesterol akibat manipulasi aorta yang luas.(Djordjević *et al.*, 2021)

2.2.6 *Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin* (NGAL) sebagai Biomarker Penanda AKI

NGAL merupakan protein imunologis pada neutrofil yang berikatan secara kovalen terhadap gelatinase dan memiliki kadar yang rendah di berbagai jaringan tubuh manusia, salah satunya ginjal. Pada pembedahan jantung NGAL merupakan biomarker yang sangat spesifik dan sensitive terhadap kejadian AKI pasca bedah.(Mishra *et al.*, 2005; Wagener *et al.*, 2006) NGAL serum maupun urin dalam 6 jam pertama pada pada pasien AKI meningkat secara signifikan hingga 25 kali dari nilai basal dan lebih tinggi daripada pasien yang tidak mengalami AKI.(Bennett *et al.*, 2008) NGAL urin 2 jam pasca CPB merupakan prediktor independent terkuat terhadap kejadian AKI dengan akurasi >95%. Nilai NGAL 2 jam pasca CPB >50 ug/L menunjukkan kejadian AKI pada pasien pasca bedah jantung.(Mishra *et al.*, 2005) Akurasi NGAL pada kondisi infeksi saluran kemih (ISK) dan sepsis menurun untuk mendeteksi AKI dini pada pasien dengan ISK.

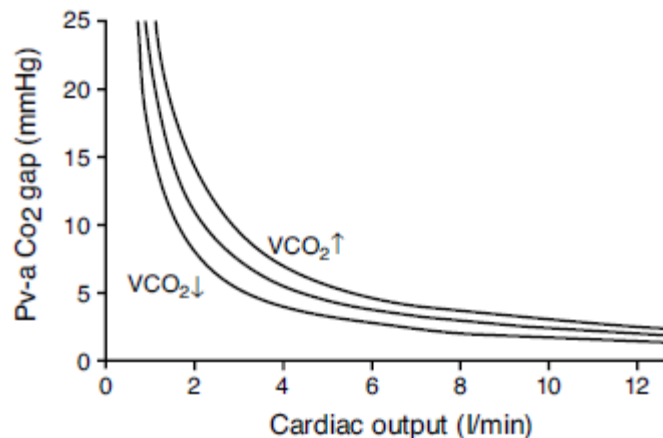
2.3 PCO₂ gap

2.3.1 Fisiologi PCO₂ gap

PCO₂ gap didefinisikan sebagai perbedaan antara tekanan parsial karbon dioksida dalam darah arteri dan vena. PCO₂ gap sebanding dengan produksi CO₂ di jaringan dan berbanding terbalik dengan curah jantung. PCO₂ gap mencerminkan aliran darah vena dan efisiensi mikrosirkulasi. PCO₂ gap vena bergantung pada aliran sirkulasi dan PCO₂ gap arteri bergantung pada pertukaran gas paru. Oleh karena itu, penurunan aliran akan meningkatkan perbedaan antara kedua variabel tersebut. Pada kondisi normal, dengan curah jantung normal dan lapisan kapiler sehat yang homogen, PCO₂ gap minimal karena semua CO₂ yang dihasilkan cepat habis.(Sá, 2022) PCO₂ gap normal sebesar 2-6 mmHg.(Ltaief, Schneider and Liaudet, 2021)

Pada rentang fisiologis PCO_2 , hubungan antara PCO_2 dan total kandungan CO_2 darah mendekati linier, sehingga PCO_2 dapat dianggap sebagai pengganti konten CO_2 yang dapat diandalkan. Faktor-faktor yang mengganggu linearitas antara PCO_2 dan $CtCO_2$ cenderung saling mengimbangi untuk $CtCO_2$ tertentu, dan PCO_2 lebih tinggi pada asidosis metabolik dan lebih rendah pada saturasi hemoglobin dengan oksigen yang lebih rendah. Selama keadaan aliran rendah, asam organik (terutama laktat) dilepaskan dari jaringan yang mengalami hipoperfusi, menyebabkan kelebihan basa darah vena menjadi lebih negatif dibandingkan dengan darah arteri. Di sisi lain, darah vena yang meninggalkan jaringan yang mengalami hipoperfusi cenderung lebih terdeoksigenasi, menyebabkan PCO_2 lebih rendah pada $CtCO_2$ tertentu. Dengan demikian, PCO_2 gap mewakili kesenjangan $CtCO_2$ dalam berbagai situasi klinis. Selain itu, peningkatan PCO_2 dapat dianggap sebagai penanda curah jantung dalam kaitannya dengan kebutuhan metabolisme perifer. Hipoksik hipoksia dengan adanya curah jantung yang memadai tidak dapat menyebabkan peningkatan PCO_2 gap. (Waldauf, Jiroutkova and Duska, 2019)

Penurunan curah jantung dikaitkan dengan peningkatan progresif PCO_2 gap, yang menjadi eksponensial pada nilai curah jantung yang sangat rendah, karena kemiringan kurva disosiasi CO_2 yang datar dalam kondisi hiperkarbia jaringan. Pergeseran kurva produksi CO_2 (VCO_2) ke kanan berhubungan dengan PCO_2 gap yang lebih tinggi. (Ltaief, Schneider and Liaudet, 2021) Pada kisaran fisiologis PCO_2 , hubungan antara PCO_2 dan total kandungan CO_2 darah mendekati linier, sehingga PCO_2 dapat dianggap sebagai pengganti konten CO_2 ($CtCO_2$) yang dapat diandalkan. Faktor-faktor yang mengganggu linearitas antara PCO_2 dan $CtCO_2$ cenderung saling mengimbangi untuk $CtCO_2$ tertentu, dan PCO_2 lebih tinggi pada asidosis metabolik dan lebih rendah pada saturasi hemoglobin dengan oksigen yang lebih rendah. (Waldauf, Jiroutkova and Duska, 2019)



Gambar 3. Hubungan terbalik antara curah jantung dan PCO_2 gap
 Dikutip dari: Ltaief Z, Schneider AG, Liaudet L. Pathophysiology and clinical implications of the veno-arterial PCO_2 gap. Crit Care. 2021;25(1).

PCO_2 gap menjadi indikator kecukupan aliran darah vena untuk membuang CO_2 di jaringan perifer. Karena sintesis CO_2 di tingkat perifer, ditambah dengan asupan oksigen dan metabolisme secara umum, konsentrasi CO_2 vena lebih tinggi dibandingkan konsentrasi CO_2 arteri dalam kondisi sehat. Dalam berbagai situasi klinis, PCO_2 gap dinyatakan sebagai ukuran yang mampu mencerminkan perubahan perfusi jaringan.(Eltohamy and Bahaa, 2023)

2.2.7 Peran PCO_2 dalam memprediksi hipoperfusi

PCO_2 gap berbanding terbalik dengan curah jantung. Hubungan yang kuat antara kesenjangan CO_2 dan curah jantung menunjukkan bahwa pasien dengan peningkatan CO_2 gap juga memiliki $PaCO_2$ yang lebih tinggi dan rasio P/F yang lebih rendah, menunjukkan bahwa CO_2 gap yang lebih tinggi terlihat pada pasien dengan gangguan paru. Peningkatan PCO_2 gap pada keadaan syok dari nilai awal 2-5 mm Hg umumnya disebabkan oleh tidak adekuatnya pembuangan CO_2 dari sistem vena. Dalam kondisi aliran rendah karena waktu transit yang lambat, stagnasi CO_2 menyebabkan peningkatan kandungan CO_2 vena, $PvCO_2$ dan PCO_2 gap.(Patil, 2019)

PCO_2 gap merupakan indikator yang dapat diandalkan mengenai gangguan perfusi jaringan, baik akibat penurunan curah jantung secara global atau kelainan

mikrosirkulasi.(Ltaief, Schneider and Liaudet, 2021) Nilai PCO_2 gap yang normal berhubungan dengan hipoksia jaringan global dalam keadaan normal atau hiperdinamik. Peningkatan aliran vena cukup untuk membersihkan CO_2 yang dihasilkan oleh sel hipoksia, bahkan jika produksi CO_2 lebih tinggi dari normal akibat anaerobiosis yang menghasilkan CO_2 . PCO_2 gap meningkat selama hipoksia jaringan yang disebabkan oleh aliran darah rendah (hipoksia iskemik) sementara PCO_2 gap tetap tidak berubah selama hipoksia yang disebabkan oleh hipoksemia (hipoksia hipoksia).(Silva *et al.*, 2011)

Selama keadaan aliran rendah, asam organik (terutama laktat) dilepaskan dari jaringan yang mengalami hipoperfusi, menyebabkan kelebihan basa darah vena menjadi lebih negatif dibandingkan dengan darah arteri. Di sisi lain, darah vena yang meninggalkan jaringan yang mengalami hipoperfusi cenderung lebih terdeoksigenasi, menyebabkan PCO_2 menjadi lebih rendah pada $CtCO_2$ tertentu. PCO_2 gap mewakili kesenjangan $CtCO_2$ dalam berbagai situasi klinis.(Waldauf, Jiroutkova and Duska, 2019)

Keunggulan PCO_2 dibandingkan desaturasi $ScvO_2$ dalam mendeteksi hipoperfusi mencerminkan fakta bahwa dengan adanya pirau mikrovaskuler, darah vena sentral merupakan campuran darah arteri dari pirau dan darah desaturasi dari daerah hipoperfusi. Karena difusibilitas CO_2 20 kali lebih tinggi dibandingkan dengan O_2 darah vena sentral dapat memiliki $ScvO_2$ normal atau tinggi (karena pirau bentuk darah arteri), sementara kandungan CO_2 meningkat secara proporsional ke tingkat perifer. Hipoperfusi jaringan karena kapiler shunting masih mampu mengalirkan CO_2 dari jaringan yang mengalami hipoperfusi.(Waldauf, Jiroutkova and Duska, 2019)

2.2.8 Peran PCO_2 gap dalam memprediksi komplikasi dan AKI pasca bedah

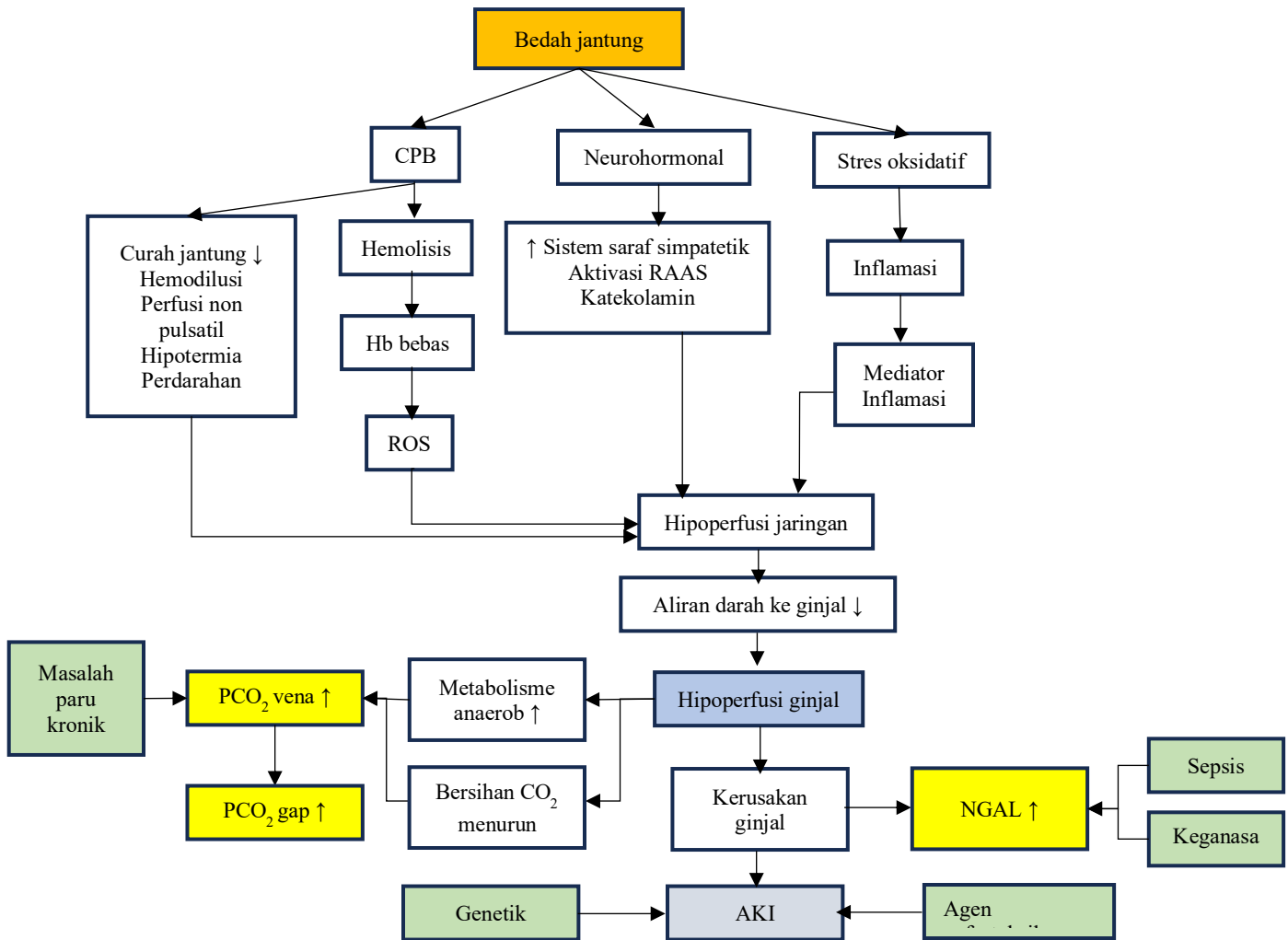
Pada pasien bedah abdominal, sebanyak 43% mengalami komplikasi besar. PCO_2 gap setelah induksi anestesi, masuk ke PACU/ICU, dan keluar dari PACU/ICU memperoleh hasil serupa untuk pasien dengan dan tanpa komplikasi pasca bedah. Pada akhir bedah, pasien dengan komplikasi besar memiliki PCO_2 gap yang lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa komplikasi besar dengan nilai cut off

sebesar 6,0 mmHg.(de Keijzer *et al.*, 2024) PCO₂ gap merupakan penanda sensitif terhadap beberapa komplikasi namun bukan merupakan penanda morbiditas terkait bedah jantung yang dapat diprediksi. Pasien yang menjalani bedah jantung dikelompokkan ke dalam kelompok PCO₂ gap tinggi (≥ 6) atau kelompok PCO₂ gap rendah (< 6) berhubungan dengan ekstubasi berkepanjangan, resternotomi dan delirium.(Ueta *et al.*, 2020)

PCO₂ gap yang meningkat menjadi parameter yang mencerminkan hipoperfusi jaringan pada pasien sakit kritis yang tidak mendapat resusitasi yang memadai. Rasio PCO₂ gap terhadap perbedaan kandungan O₂ arteri-vena (PCO₂ gap/C(a-cv)O₂) juga telah digambarkan sebagai indikator hubungan antara pengiriman oksigen (DO₂) dan konsumsi oksigen (VO₂). Namun PCO₂ gap/C(a-cv)O₂ tidak berhubungan dengan adanya hipoksia jaringan secara efektif karena hubungannya yang buruk dengan laktat. PCO₂/C(a-cv)O₂ dikelompokkan berdasarkan cut off 1,4 mmHg/mL, namun tidak ada signifikansi statistik yang terdeteksi pada durasi ventilasi mekanik, lama rawat inap di ICU, atau skor kegagalan organ berurutan 24 jam dan 48 jam. Hal ini sebagian besar disebabkan oleh pengaruh CPB pada aktivasi peradangan *in vivo*, cedera reperfusi iskemia, depresi miokard, dan faktor lainnya, sehingga terjadi gangguan mikrosirkulasi yang dapat berlangsung selama 72 jam.(Zhang *et al.*, 2021)

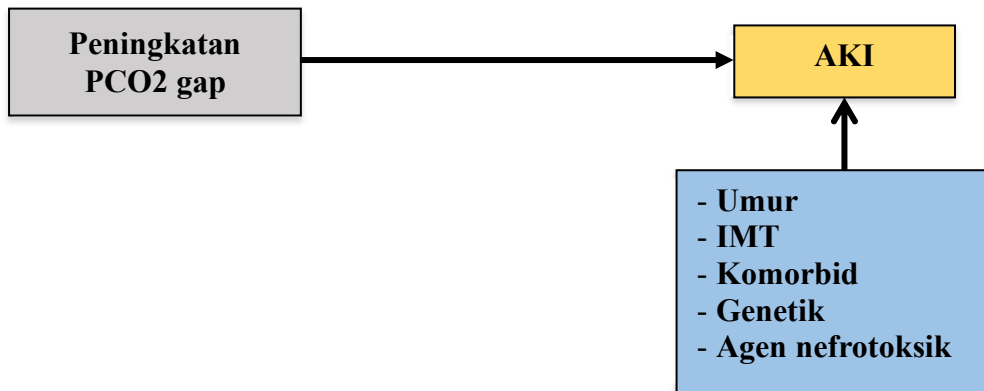
AKI dapat disebabkan oleh hipoperfusi.(Mustafa, Lai and Lien, 2012) Pada penelitian Silva *et al.* yang mengevaluasi hubungan PCO₂ gap sebelum pembedahan dengan luaran bedah, PCO₂ gap prabedah lebih dari 5,0 mmHg terjadi AKI pasca bedah pada 27,3% pasien dan pada PCO₂ gap kurang dari 5,0 mmHg kejadian AKI pasca bedah hanya 4,5%.(Silva *et al.*, 2011) Penelitian hubungan PCO₂ gap dengan AKI sangat terbatas dan belum ada mekanisme pasti yang menjelaskannya.

BAB III KERANGKA TEORI



Gambar 4. Kerangka Teori

BAB IV
KERANGKA KONSEP



Keterangan:

Variabel bebas

Variabel kendali

Variabel antara

Variabel tergantung

Gambar 5. Kerangka Konsep