

[Case Report]

## SEORANG LAKI-LAKI 79 TAHUN DENGAN CARDIORENAL SYNDROME, BRONKOPNEUMONIA, DAN PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS EKSASERBASI AKUT

**A 79-Year-Old Man With Cardiorenal Syndrome, Bronchopneumonia, And Acute Exacerbation Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**

**Yasmindra Caroline Purdiatmaja<sup>1</sup>, Musrifah Budi Utami<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Kabupaten Karanganyar

Korespondensi: Yasmindra. Alamat email: yasmindrac@gmail.com

### ABSTRAK

*Jantung dan ginjal berinteraksi erat untuk menjaga stabilitas hemodinamik dan perfusi organ. Sindrom kardiorenal mencakup spektrum gangguan yang melibatkan jantung dan ginjal, di mana disfungsi akut atau kronis pada satu organ dapat menyebabkan disfungsi akut atau kronis pada organ lainnya. Pasien Tn. MW berusia 79 tahun datang ke RSUD Kabupaten Karanganyar dengan keluhan sesak di dada. Selain sesak, pasien juga mengeluhkan batuk dan bengkak pada kedua tungkai. Keluhan dialami setelah pasien tidak rutin kontrol dan tidak minum obat selama 2 bulan. Cardiorenal syndrom menggambarkan pasien disfungsi ginjal hingga gagal jantung kronik, kelompok pasien ini memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas tinggi. Hemodinamik, neurohormonal serta aktivasi simpatis sistem jantung dan ginjal yang berlebihan menyebabkan mekanisme dua arah yang mengurangi fungsi kedua sistem organ. Pemahaman menyeluruh tentang patofisiologi, manifestasi, dan hubungan antara sistem ginjal dan kardiovaskular penting untuk diagnosis dini. Ketepatan terapi akan menjadikan masa perawatan lebih efektif dan lama rawat inap lebih singkat. Pendekatan multidisiplin yang melibatkan ahli jantung dan ahli ginjal sangat penting. Prognosis kelima subtype tidak seragam, sangat tergantung pada proses penyakit yang mendasarinya.*

*Kata Kunci: Sindrom Kardiorenal, Bronkhopneumonia, PPOK*

### ABSTRACT

*The heart and kidneys interact closely to maintain haemodynamic stability and organ perfusion. Cardiorenal syndromes encompass a spectrum of disorders involving the heart and kidneys, in which acute or chronic dysfunction in 1 organ can lead to acute or chronic dysfunction in the other. The patient Mr MW, aged 79, came to Karanganyar Regency Hospital with complaints of chest tightness. In additio, the patient also complained of coughing and swelling in both legs. Complaints were experienced after the patient did not regularly control and did not take medicine for 2 months. Cardiorenal syndrome describes patients with renal dysfunction to chronic heart failure, this group of patients has a high morbidity and mortality rate. Excessive haemodynamic, neurohormonal and sympathetic activation of the cardiac and renal systems leads to a bidirectional mechanism that reduces the function of both organ systems. A thorough understanding of the pathophysiology, manifestations and relationship between the renal and cardiovascular systems is important for early diagnosis. Appropriate therapy will lead to more effective treatment and shorter length of hospitalisation. A multidisciplinary approach involving cardiologists and renal experts is essential. The prognosis of the five subtypes is not uniform, depending largely on the underlying disease process.*

*Keywords: Cardiorenal Syndrome, Bronkhopneumonia, COPD*

## PENDAHULUAN

Jantung dan ginjal berinteraksi erat untuk membentuk jaringan rumit guna menjaga stabilitas hemodinamik dan perfusi organ (Cortesi *et al.*, 2017). Hubungan simbiosis antara fungsi jantung dan ginjal baru dikenal pada abad ke-19 oleh Robert Bright, namun istilah Sindrom Kardiorrenal (*cardiorrenal syndrome*/CRS) baru dicetuskan pada tahun 2004 (Verma *et al.*, 2021). Sindrom kardiorrenal mencakup spektrum gangguan yang melibatkan jantung dan ginjal, di mana disfungsi akut atau kronis pada 1 organ dapat menyebabkan disfungsi akut atau kronis pada organ lainnya. Sindrom ini merupakan pertemuan interaksi jantung-ginjal. Interaksi ini meliputi interaksi hemodinamik antara jantung yang gagal dan respons ginjal dan sebaliknya, serta perubahan penanda neurohormonal dan tanda molekuler inflamasi yang menjadi ciri fenotipe klinisnya. Tumpang tindih penyakit kardiovaskular dan ginjal meluas ke beberapa aspek, termasuk interaksi hemodinamik jantung dan ginjal pada gagal

jantung, dampak penyakit aterosklerosis di kedua sistem organ, aktivasi neurohormonal, sitokin, gangguan biokimia di sumbu anemia-peradangan-mineral tulang pada penyakit ginjal kronis (*chronic kidney disease*/CKD), dan perubahan struktural di jantung yang unik untuk perkembangan penyakit ginjal (Rangaswami *et al.*, 2019).

Patofisiologinya diyakini multifaktorial dan kompleks. Peningkatan tekanan vena sentral dan tekanan intra-abdomen, aktivasi berlebihan Sistem Renin-Angiotensin Aldosteron (*Renin Angiotensin Aldosteron System*/RAAS), penyakit sistemik seperti sepsis, amiloidosis, diabetes merupakan faktor penting dalam mengembangkan sindrom kardiorrenal (Verma *et al.*, 2021). CRS telah dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan hasil klinis yang buruk, yang menyebabkan beban ekonomi dan sosial yang tinggi. Insiden cedera ginjal akut diperkirakan sebesar 24–45% pada gagal jantung dekomposisi akut dan 9–19% pada sindrom koroner akut. Prevalensi gangguan fungsi ginjal tinggi pada penyakit kardiovaskular kronis, dan

sekitar 40–60% pada gagal jantung kronis. Kombinasi disfungsi ginjal dengan gagal jantung kronis dapat memprediksi hasil klinis yang buruk. Hampir 50% kematian pada semua kelompok umur pasien dengan penyakit ginjal kronis (*Chronic Kidney Disease/CKD*) dapat disebabkan oleh penyebab kardiovaskular. CRS juga sering diamati pada kondisi sistemik akut atau kronis, seperti sepsis dan diabetes melitus, dan dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk (Lin *et al.*, 2021).

### **PRESENTASI KASUS**

Pasien laki-laki bernama Tn. MW berusia 79 tahun datang ke RSUD Karanganyar pada hari Senin, 7 Oktober 2024 dengan keluhan sesak di dada. Sesak dirasakan sejak tiga hari yang lalu. Pasien mengatakan sesak dirasakan seperti dada terasa penuh, ampeg, dan membuat napas menjadi terengah-engah. Sesak semakin bertambah saat berjalan agak jauh dan berkurang saat istirahat. Selain sesak, pasien juga mengeluhkan batuk dan bengkak pada kedua tungkai. Keluhan lain seperti mual, muntah, demam, dan pusing disangkal. BAB

dan BAK dalam batas normal. Keluhan dialami setelah pasien tidak rutin kontrol dan tidak minum obat selama dua bulan. Pasien mengatakan bahwa empat bulan yang lalu pasien pernah dirawat di RSUD Karanganyar dengan keluhan yang sama seperti saat ini.

Riwayat penyakit seperti gagal jantung, hipertensi, dan Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) diakui, tetapi penyakit lain seperti Diabetes Mellitus (DM), asma, penyakit ginjal, dan alergi obat disangkal pasien. Pasien mengatakan pernah menjalani operasi pengangkatan kelenjar getah bening tahun 2018. Keluarga pasien mengatakan tidak memiliki riwayat keluhan yang sama dengan pasien dan tidak memiliki riwayat penyakit keluarga yang dialami pada saat ini.

Kebersihan diri pasien baik yaitu dengan mandi dua kali sehari. Riwayat sosial ekonomi yaitu pasien tinggal di rumah satu lantai bersama dengan istrinya. Saat ini, pasien sudah tidak bekerja, namun dahulu bekerja sebagai petani.

Pemeriksaan fisik pasien didapatkan kesan umum pasien cukup, kesadaran pasien compos mentis (GCS E4V5M6) dengan tanda vital tekanan darah 132/80 mmHg, suhu 36,7°C, denyut nadi 105 x/menit, laju napas 26 x/menit, saturasi oksigen 93%. Berat badan 52 kg, tinggi badan 160 cm, dan BMI 20,31 kg/m<sup>2</sup>.

Pemeriksaan kepala leher ditemukan ukuran kepala normocephal, konjungtiva tidak pucat, sklera tidak ikterik, telinga dalam batas normal, hidung dalam batas normal, pemeriksaan mulut dalam batas normal, tenggorokan dalam batas normal. Tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening dan peningkatan tekanan vena jugularis. Pemeriksaan fisik tidak didapatkan adanya konjungtiva anemis (-/-) tidak ditemukan sklera ikterik (-/-). Pemeriksaan paru didapatkan inspeksi dinding dada kanan dan kiri simetris tidak ada ketertinggalan gerak antara dada kanan dan kiri. Palpasi didapatkan fremitus kanan dan kiri sama. Perkusi sonor di kedua lapang paru. Auskultasi paru didapatkan suara dasar vesikuler, ronkhi basah kasar (+/+),

dan wheezing (+/+). Pada pemeriksaan jantung, inspeksi didapatkan ictus cordis tidak terlihat, palpasi ictus cordis teraba di SIC VI Linea Midclavicula Sinistra, perkusi didapatkan batas jantung melebar, dan auskultasi didapatkan heart rate normal dan S1S2 reguler. Pada pemeriksaan abdomen, inspeksi didapatkan dinding perut flat, auskultasi peristaltic dalam batas normal, dan bising usus (+), palpasi supel (+) dan tidak ada nyeri tekan, serta perkusi didapatkan timpani pada empat kuadran. Pada pemeriksaan ekstremitas ditemukan adanya pitting edema pada kedua tungkai.

Setelah itu dilakukan pemeriksaan, laboratorium darah lengkap, kimia klinik, dan foto thorax PA. Hasil pemeriksaan laboratorium darah lengkap dan kimia klinik pasien yaitu:

**Tabel 1.** Hasil pemeriksaan laboratorium di RSUD Karanganyar (07/10/2024).

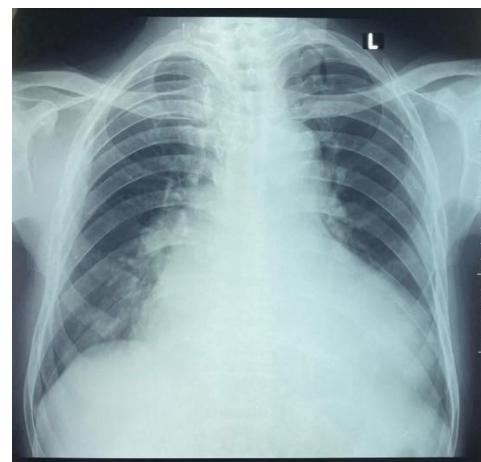
| Pemeriksaan       | Hasil | Nilai Rujukan       |
|-------------------|-------|---------------------|
| <b>Hematologi</b> |       |                     |
| Hemoglobin        | 12.6  | 11.6 – 16.3<br>g/dl |

|                     |           |                     |
|---------------------|-----------|---------------------|
| Hematokrit          | 37.4      | 40 – 52 %           |
| Leukosit            | 6.39      | 4,4 – 11.3<br>rb/ul |
| Trombosit           | 271       | 139 – 335<br>rb/ul  |
| Eritrosit           | 4.27      | 4.5 – 5.9<br>jt/ul  |
| <b>Index</b>        |           |                     |
| MCV                 | 87.6 fL   | 82 – 92             |
| MCH                 | 29.5 pg   | 28 – 33             |
| MCHC                | 33.7 g/dL | 32 – 37             |
| <b>Hitung Jenis</b> |           |                     |
| Neutrofil           | 71.0 (H)  | 50.0-70.0           |
| Limfosit            | 19.2 (L)  | 20-40.00            |
| Monosit             | 8.6       | 3.0-9.0             |
| Eosinofil           | 0.9       | 0.5-5.0             |
| Basofil             | 0.3       | 0.0-1.0             |
| NLR                 | 3.70 (H)  | <3.13               |
| <b>Kimia</b>        |           |                     |
| <b>Gula Darah</b>   |           |                     |
| GDS                 | 180       | 70-150<br>mg/100ml  |
| <b>Hati</b>         |           |                     |
| SGOT                | 117 (H)   | 0-46                |
| SGPT                | 128 (H)   | 0-32                |

|               |          |                    |
|---------------|----------|--------------------|
| Albumin       | 3.2 (L)  | 3.5-5.5            |
| <b>Ginjal</b> |          |                    |
| Creatinin     | 2.40 (H) | < 1.50<br>mg/100ml |
| Ureum         | 67 (H)   | 10-50 mg/dl        |

Berdasarkan nilai serum creatinin pasien dan dihitung dengan menggunakan rumus *kockroft-gault* didapatkan nilai GFR 17.65 ml/mnt/1.73m<sup>2</sup>, ini menjelaskan bahwasanya fungsi ginjal pasien sudah mengalami penurunan, atau bisa dikatakan pasien sudah menderita *Chronic Kidney Disease Stage IV*.

Hasil pemeriksaan foto thorax PA (7/10/2024) dapat dilihat pada gambar dibawah ini:



Gambar 1. Foto thorax PA

Dari pemeriksaan foto thorax PA didapatkan gambaran bronchopneumonia dan terdapat kardiomegali.

Pada pemeriksaan *echocardiography* sebelumnya pada tanggal 12 Juni 2024 didapatkan LVH Eksentrik, Fungsi sistolik LV menurun dengan EF 14%, Disfungsi diastolik grade III, Fungsi sistolik R menurun, Gangguan kinetic segmental, MR Mild, AR Moderate, PR mild, dan TR mild.

Berdasarkan dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosis *Cardiorenal syndrome* (CHF dengan EF 14% dan CKD), bronchopneumonia, PPOK eksaserbasi akut.

## DISKUSI

### Definisi

*Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in 2004* mendefinisikan Sindrom kardiorenal (*cardiorenal syndrome/CRS*) sebagai hasil interaksi antara ginjal dan kompartemen peredaran darah lainnya yang meningkatkan volume sirkulasi, yang memperburuk gejala gagal jantung (*heart failure/HF*) dan

perkembangan penyakit. Pada kondisi ekstrem, disregulasi kardiorenal menyebabkan CRS, di mana terapi untuk meredakan gejala kongestif HF dibatasi oleh penurunan fungsi ginjal lebih lanjut (Rangaswami *et al.*, 2019). Sindrom kardiorenal (juga dikenal sebagai sindrom renokardiak) adalah istilah utama yang melibatkan disfungsi jantung atau ginjal yang merugikan organ lainnya, yang pada akhirnya menyebabkan kegagalan keduanya (Savira *et al.*, 2020).

### Etiologi

Implikasi kerusakan jantung terhadap gagal ginjal sebelumnya ditekankan dalam definisi CRS yang disarankan. Akan tetapi, kini telah ditetapkan bahwa jantung dan ginjal mungkin merupakan lokasi pertama cedera. Jadi, CRS dapat disebabkan oleh disfungsi jantung dan ginjal secara bersamaan, terlepas dari mana yang rusak terlebih dahulu atau kondisi fungsional sebelumnya (Prastaro *et al.*, 2022).

### Epidemiologi

Insiden cedera ginjal akut diperkirakan sebesar 24–45% pada gagal jantung dekompensasi akut dan 9–19% pada sindrom koroner akut. Prevalensi gangguan fungsi ginjal tinggi pada penyakit kardiovaskular kronis, dan sekitar 40–60% pada gagal jantung kronis. Kombinasi disfungsi ginjal dengan gagal jantung kronis dapat memprediksi hasil klinis yang buruk. Hampir 50% kematian pada semua kelompok umur pasien dengan penyakit ginjal kronis (CKD) dapat disebabkan oleh penyebab kardiovaskular. CRS juga sering diamati pada kondisi sistemik akut atau kronis, seperti sepsis dan diabetes melitus, dan dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk (Lin *et al.*, 2021).

Penyakit kardiovaskular (*Cardiovascular Disease/CVD*) merupakan masalah besar bagi pasien dengan penyakit ginjal kronis (CKD), yang menyebabkan 43,6% dari seluruh kematian akibat gagal ginjal stadium akhir (*End Stage Renal Disease/ESRD*). Penyakit kardiovaskular diperkirakan menjadi penyebab lebih dari setengah dari semua kematian pada pasien

CRS, 10–20 kali lebih besar daripada pada individu non-CRS yang sesuai usia (Prastaro *et al.*, 2022).

Pada lebih dari 20% pasien yang dirawat di rumah sakit dengan HF akut, penurunan fungsi ginjal telah terdeteksi, sedangkan pada pasien HF kronis, CKD hadir pada lebih dari 50% individu. Demikian pula, lebih dari 50% pasien CKD memiliki risiko penyakit kardiovaskular hingga 20 kali lipat lebih tinggi. Dalam beberapa laporan lain, termasuk pasien gagal jantung akut dan kronis, prevalensi CKD diperkirakan sekitar 50% dan 40%, dan gagal ginjal akut (*Acute Kidney Injury/AKI*) berkisar antara 23% dan 35% (Gallo, Lanza and Savoia, 2023).

Data Registri Nasional Gagal Jantung Dekompensasi Akut (ADHERE) mendapatkan dari lebih dari 100.000 pasien yang dirawat dengan gagal jantung dekompensasi akut (ADHF), hampir sepertiganya memiliki riwayat disfungsi ginjal. Pada studi lain survei rawat jalan gagal jantung kongestif, 39% merupakan pasien *New York Heart Association* (NYHA)

kelas IV; dan 31% pasien kelas III NYHA memiliki gangguan fungsi ginjal parah (*clearance* kreatinin < 30 mL/menit). Demikian pula, gagal ginjal terkait dengan perburukan hasil kardiovaskular; hampir 44% kematian pasien gagal ginjal stadium akhir (End Stage Renal Failure/ESRF) disebabkan penyakit kardiovaskular. Sebagai penanda prognosis, fungsi ginjal sama pentingnya dengan fraksi ejeksi dan kelas fungsional NYHA (Puspaseruni, 2021).

#### **Faktor risiko**

Beberapa bukti telah mendokumentasikan perubahan hemodinamik, disregulasi neurohormonal, aktivasi inflamasi, fibrosis, disfungsi endotel dan aterosklerosis dalam perkembangan dan perkembangan penyakit jantung dan ginjal, menghasilkan lingkaran setan dengan kerusakan timbal balik pada kedua organ. Hal ini merupakan dasar umum untuk

interaksi antara jantung dan ginjal, yang menyebabkan menurunnya fungsi jantung dan ginjal pada CRS (Gallo, Lanza and Savoia, 2023). Faktor risiko umum untuk perkembangan CRS adalah hipertensi, diabetes melitus, aterosklerosis, dan obat-obatan (Verma *et al.*, 2021). Banyaknya etiologi yang berpotensi menjadi penyebab gangguan ini. Sepsis dalam bentuk yang paling parah merupakan penyedia terbesar CRS tipe 5 (Galiou *et al.*, 2023)

#### **Klasifikasi**

*Acute Dialysis Quality Initiative* menguraikan pendekatan konsensus pada tahun 2008 yang membagi CRS menjadi 2 kelompok utama, sindrom kardiorenal dan renokardiak, berdasarkan gerakan awal proses penyakit. Ini selanjutnya dikelompokkan menjadi 5 sub tipe berdasarkan ketajaman penyakit dan keterlibatan organ berurutan, yang diuraikan dalam Tabel 1 (Rangaswami *et al.*, 2019).

**Table 1.** Classification of CRS Based on the Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative

| Phenotype  | Nomenclature                 | Description   | Clinical Examples   |
|------------|------------------------------|---|---|
| Type 1 CRS | Acute CRS                    | HF resulting in AKI                                 | ACS resulting in cardiogenic shock and AKI, AHF resulting in AKI  |
| Type 2 CRS | Chronic CRS                  | Chronic HF resulting in CKD                         | Chronic HF  |
| Type 3 CRS | Acute renocardiac syndrome   | AKI resulting in AHF                                | HF in the setting of AKI from volume overload, inflammatory surge, and metabolic disturbances in uremia |
| Type 4 CRS | Chronic renocardiac syndrome | CKD resulting in chronic HF                         | LVH and HF from CKD-associated cardiomyopathy   |
| Type 5 CRS | Secondary CRS                | Systemic process resulting in HF and kidney failure | Amyloidosis, sepsis, cirrhosis  |

ACS indicates acute coronary syndrome; AHF, acute heart failure; AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; CRS, cardiorenal syndrome; HF, heart failure; and LVH, left ventricular hypertrophy.

## Patofisiologi

Mekanisme patofisiologis yang tepat dari masing-masing jenis CRS belum sepenuhnya dijelaskan. Sebelumnya, penurunan curah jantung dan pengisian arteri yang kurang akibat aktivasi neurohumoral diyakini sebagai satu-satunya patogenesis CRS. Berbagai proses patofisiologi berkontribusi terhadap evolusi CRS. Perubahan hemodinamik, sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), sistem saraf simpatik, inflamasi, dan stres oksidatif dianggap sebagai penghubung utama antara jantung dan ginjal. Faktor-faktor lain yang berkontribusi seperti gangguan biokimia, respon imun, dan aterosklerosis juga dapat mempercepat perkembangan CRS, terutama pada gagal jantung kronis dan CKD. Jalur-jalur ini

saling berhubungan dan menunjukkan kepentingan klinis yang bervariasi di berbagai subtype CRS ((Lin *et al.*, 2021).

Perubahan hemodinamik, terutama disfungsi jantung sisi kanan, diyakini memiliki kepentingan kritis dalam perkembangan CRS akut (tipe 1 dan tipe 3). Pada CRS tipe 1, peningkatan tekanan vena sentral mengakibatkan kongesti vena ginjal, yang dapat menyebabkan gangguan filtrasi glomerulus, hipoksia jaringan, dan fibrogenesis ginjal. Perubahan patologis ini menyebabkan atau memperburuk disfungsi ginjal, yang pada gilirannya memperburuk kelebihan cairan yang menyebabkan penurunan fungsi jantung lebih lanjut. Pada CRS tipe 3, cedera jantung akut dapat disebabkan oleh sitokin yang berlebihan akibat AKI, dan oleh mekanisme tidak

langsung termasuk aktivasi neurohumoral, gangguan elektrolit, uremia, dan asidosis (Rangaswami *et al.*, 2019).

Jalur non-hemodinamik memainkan peran yang lebih penting dalam CRS kronis (tipe 2 dan tipe 4). Aktivasi RAAS dan stimulasi sistem saraf simpatik merupakan ciri-ciri gagal jantung dan CKD. Aktivasi RAAS yang terus-menerus menyebabkan vasokonstriksi perifer, kelebihan cairan yang parah, dan aktivasi berlebihan sistem saraf simpatik. Aktivasi simpatis yang berlebihan dapat menstimulasi RAAS melalui pelepasan renin, sehingga menyebabkan lingkaran setan. Peningkatan pelepasan aldosteron secara kronis merupakan komponen utama yang merusak RAAS dan telah dikaitkan dengan fibrosis interstitial miokardium dan ginjal. Peningkatan stres oksidatif akibat aktivasi RAAS kronis juga dikaitkan dengan cedera ginjal dan retensi cairan. Kaskade peradangan dapat dipicu oleh dan memperkuat penghubung kardiorrenal lainnya, termasuk aktivasi berlebihan RAAS dan sistem saraf simpatik, serta peningkatan

stres oksidatif. Peradangan sistemik dikaitkan dengan disfungsi miokard dan ginjal serta fibrosis interstitial (Rangaswami *et al.*, 2019).

Fibrosis telah dianggap sebagai pendorong utama dalam patofisiologi CRS kronis. Respon fibrogenik memiliki fitur adaptif jangka pendek pada fase awal penyakit jantung dan ginjal. Namun, ketika berkembang secara kronis, fibrosis dapat menyebabkan jaringan parut miokardium dan parenkim ginjal, disfungsi seluler, dan akhirnya kegagalan organ. Fibrosis jantung dan ginjal juga ditemukan pada sejumlah faktor risiko CRS, termasuk penuaan, hipertensi, diabetes melitus, dan obesitas. Berdasarkan temuan ini, konsep integratif kardiorrenal pragmatis dan dinamis baru dari CRS telah diusulkan, di mana pasien dapat dikategorikan menurut mekanisme patofisiologi yang dominan, daripada presentasi klinis. Strategi ini berpotensi memfasilitasi intervensi klinis untuk CRS di masa mendatang (Lin *et al.*, 2021).

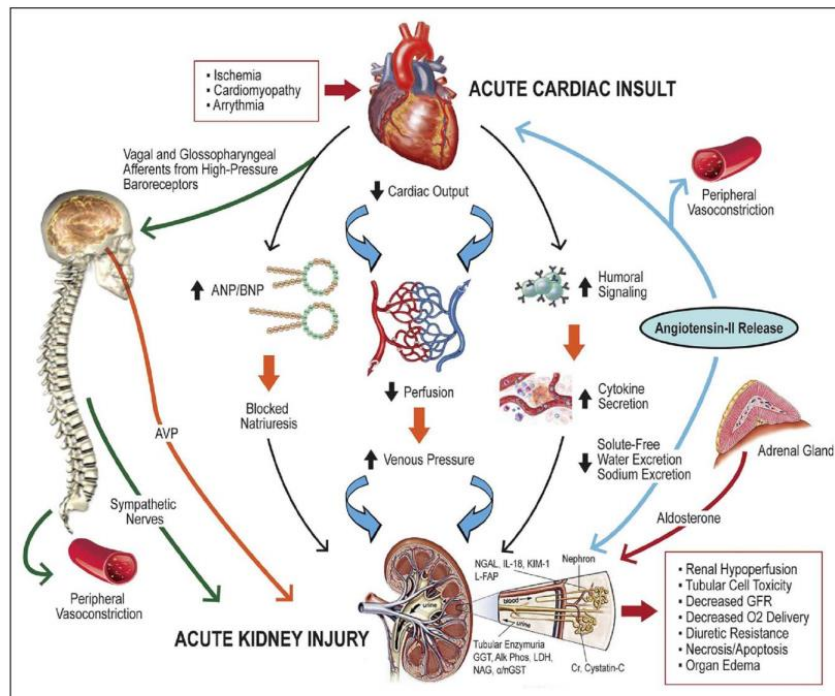


Figure 1. Pathophysiology of neurohumoral and inflammatory pathways involved in cardiorenal syndrome.

### Manifestasi klinis

Chronic Heart Failure (CHF) maupun CKD lanjut memiliki beberapa tanda, gejala, dan temuan laboratorium yang sama. Edema perifer, kongesti vena paru, dan edema paru interstisial umumnya terdeteksi pada CKD lanjut, pada CHF, atau pada kombinasinya, CRS (Pliquett, 2022).

Table 1. Clinical characteristics of chronic kidney

|  | Chronic Kidney (KDIGO G4-G) |
|--|-----------------------------|
| Peripheral edema                         | +                           |
| Pulmonary venous congestion              | (+)                         |
| Interstitial pulmonary edema             | (+)                         |
| Sympathoactivation                       | +                           |
| Renin-angiotensin-aldosterone activation | +                           |
| Hypoalbuminemia                          | (+)                         |
| Cholesterol paradox                      | +                           |
| Anemia                                   | +                           |
| Microinflammation                        | +                           |

### Diagnosis

Diagnosis CRS mencakup adanya

tanda dan gejala gagal jantung bersamaan dengan bukti kelainan struktural dan fungsional ginjal. Dalam hal ini, biomarker merupakan alat yang sangat berharga untuk memprediksi gagal jantung atau penyakit ginjal secara individual, serta dalam mengidentifikasi disfungsi jantung selama penyakit ginjal dan gangguan ginjal pada gagal jantung (Gallo, Lanza and Savoia, 2023).

Diagnosis gagal jantung didasarkan pada tanda-tanda klinis gagal jantung yang berhubungan dengan peningkatan biomarker dan/atau disfungsi sistolik atau

diastolik pada ekokardiografi (rekomendasi *European Society of Cardiology* 2021). Menurut definisi KDIGO, AKI didiagnosis berdasarkan peningkatan absolut serum kreatinin (sCr), setidaknya 0,3 mg/dL (26,5  $\mu$ mol/L) dalam waktu 48 jam atau peningkatan sCr sebesar 50% dari nilai dasar dalam waktu 7 hari, atau volume urin kurang dari 0,5 mL/kg/jam selama setidaknya 6 jam. Estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR) dihitung menggunakan persamaan dari Modifikasi diet pada penyakit ginjal. Dan gagal ginjal kronis (*Chronic Renal Failure/CRF*) didefinisikan oleh eGFR kurang dari 60 ml/menit/1,73m<sup>2</sup> (klasifikasi KDIGO 2012) (Galiou *et al.*, 2023).

Riwayat pasien dan pemeriksaan fisik dapat membantu untuk membedakan antara dekomposisi akut dan kronis serta penyebab utama jantung atau ginjal. Contoh informasi riwayat yang bermanfaat meliputi jika pasien datang dengan kejadian iskemik miokard akut yang dapat memicu disfungsi jantung berat, yang kemudian mengakibatkan cedera ginjal atau diare dan

muntah yang baru saja terjadi, yang menyebabkan cedera ginjal akut, yang dapat menyebabkan penurunan fungsi jantung. Petunjuk riwayat lainnya, seperti penggunaan obat dan nilai laboratorium sebelumnya (seperti kreatinin), dapat membantu. Meskipun pemeriksaan klinis mungkin tidak membantu membedakan berbagai jenis sindrom kardiorrenal, banyak pasien akan memiliki bukti kelebihan volume dengan tanda-tanda, termasuk:

- Tekanan vena jugularis meningkat
- Pembengkakan dan edema umum dengan “*third spacing*” yang muncul sebagai efusi pleura, asites, atau edema perifer
- Bunyi berderak atau rales pada auskultasi paru
- Pasien juga dapat menunjukkan manifestasi penurunan curah jantung dengan hipotensi, kelelahan, denyut nadi perifer berkurang, dan denyut jantung abnormal (baik takikardia atau bradikardia)
- Tanda-tanda lain yang mungkin mengindikasikan penyebab ginjal

utama dari sindrom kardiorrenal mungkin termasuk

- Pucat karena anemia
- Pemantauan oliguria atau anuria sebelum disfungsi jantung

Pemeriksaan laboratorium awal harus mencakup hitung darah lengkap, panel metabolik lengkap, pemeriksaan urin (urinalisis dengan mikroskopi, rasio protein urin terhadap kreatinin, natrium urin), NT pro BNP, dan troponin. Estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR) dapat dihitung dari kadar kreatinin untuk membantu menentukan tingkat gangguan ginjal. Pada pasien dengan kemungkinan sindrom kardiorrenal tipe 5, investigasi lebih lanjut termasuk kultur darah & urin, serologi lupus (antibodi antinuklear [ANA], *anti-double-stranded* DNA, kadar komplemen serum [C3, C4]), dan prokalsitonin mungkin berguna. Elektrokardiogram dan pemantauan jantung harus disertakan dalam evaluasi awal untuk mengevaluasi adanya aritmia yang mendasari yang mungkin berkontribusi terhadap atau diakibatkan oleh sindrom kardiorrenal. Ekokardiogram

transtoraks sangat berguna dalam mengevaluasi kelainan gerakan dinding, memperoleh pengukuran seperti fraksi ejeksi ventrikel kiri, dan menentukan ada atau tidaknya efusi perikardial. Ultrasonografi ginjal dapat membantu mengevaluasi ukuran dan fungsi ginjal. Penyakit ginjal yang lebih kecil dan peningkatan ekogenisitas ginjal konsisten dengan penyakit ginjal kronis (Omar, Ryan and Aboeata, 2023).

### Tatalaksana

#### 1. Dekongesti

- Diuretik

Diuretik *loop* (furosemide, bumetanide, torsemide) umumnya diresepkan pada sekitar 90% pasien HF akut karena termasuk yang dianjurkan (kelas I) oleh *American Heart Association* (AHA). Diuretik merupakan pengobatan lini pertama untuk CRS dengan retensi cairan dan natrium. Dosis dan cara pemberian diuretik

*loop*, seperti bolus ataupun infus intravena, masih kontroversial. Uji coba diuretik pada pasien ADHF (DOSE-ADHF) membandingkan pemberian furosemide bolus per 12 jam dan infus intravena, serta dosis rendah (setara dengan dosis harian pasien, yaitu furosemide 80 mg sampai 240 mg) dengan dosis tinggi (2,5 kali dosis harian pasien). Didapatkan hasil perbaikan gejala yang tidak berbeda untuk pemberian bolus dibandingkan dengan infus. Dosis tinggi memang memberikan efek diuresis lebih besar, namun terdapat perburukan fungsi ginjal yang lebih parah jika dibandingkan dosis rendah. Penggunaan diuretik ditetapkan untuk pasien yang telah menerima salah satu diuretik berikut tanpa perubahan dosis selama 3 hari. Diuretik thiazide

diberikan dalam 2 dosis: 25 mg/hari dan 50 mg/hari. Target keluaran urin 3 - 5 L/hari telah digunakan dalam penelitian terapi diuretik progresif (Galiou *et al.*, 2023)

- Ultrafiltrasi

Mekanisme ultrafiltrasi yaitu darah melalui serat berongga terbuat dari bahan semipermeabel dengan membuat tekanan negatif pada ruang di sekitar serat, menyebabkan cairan isotonik dikeluarkan dari ruang intravaskular. Proses ini akan mengekskresikan natrium jauh lebih rendah dibandingkan oleh diuretik *loop*, lebih sedikit kalium yang diekskresikan, dan lebih sedikit pelepasan renin dan aldosteron. Sistem ultrafiltrasi membutuhkan kanula *single-lumen* ukuran 18 G yang dimasukkan ke vena perifer, seperti vena jugularis ataupun vena subklavia. *Syringe pump*

mengalirkan darah ke dalam sirkuit yang terdiri dari dua buah katup dan kemudian kembali ke pembuluh darah yang sama

## 2. Modulasi Neurohormonal dan Vasodilator serta Terapi Inotropik

Respons maladaptif neurohumoral pada HF akut yang dihasilkan dari CRS-1 melibatkan vasopressin, endotelin, dan adenosin serta respons yang berkurang terhadap peptide natriuretik endogen. Arginin vasopressin adalah hormon non-peptida yang dilepaskan hipofisis posterior dalam kondisi osmolaritas serum tinggi, indeks jantung berkurang, atau hipovolemia. Tolvaptan, antagonis reseptor V2 selektif, menyebabkan terbuangnya cairan tanpa kehilangan natrium.

Vasodilator mengurangi kongesti paru dan konsumsi oksigen otot jantung melalui penurunan CVP dan tekanan pengisian ventrikel. Vasodilator

yang umum digunakan yaitu nitroglicerine intravena, dapat mengobati ADHF dan mengurangi tekanan perfusi transrenal melalui penurunan CVP. Tolvaptan dapat digunakan dalam jangka pendek ataupun jangka panjang karena manfaat sekunder penurunan berat badan, peningkatan *output* urin dan kembalinya fungsi ginjal dan serum elektrolit. Pasien CRS sering datang dalam keadaan hipotensi, bisa disertai oliguria; terapi inotropik sering digunakan pada kasus ini dengan tujuan meningkatkan *output* jantung dan dengan demikian pula dengan aliran darah ginjal.

## 3. RAAS Inhibitor

- ACE Inhibitor/ARB

Studi penggunaan RAAS inhibitor pada pasien CRS telah menunjukkan efek menguntungkan jangka panjang meskipun ada pengurangan fungsi ginjal di awal; selain itu, juga dapat

menurunkan angka kematian kasus CRS. *RAAS inhibitor* harus dimulai dari dosis rendah dan fungsi ginjal pasien harus diperhatikan ketat. Penggunaan ACE dan penyekat reseptor angiotensin II telah terbukti meningkatkan kelangsungan hidup pasien HF dan mencegah penurunan disfungsi ginjal. Hasil studi HEAAL yang mengevaluasi hasil antagonis angiotensin II losartan pada pasien HF menunjukkan bahwa peningkatan dosis losartan dari 50 mg menjadi 150 mg dapat mempertahankan manfaat klinis dan pengurangan risiko kematian atau rawat inap karena HF, meskipun ada risiko peningkatan serum kreatinin dan penurunan GFR jangka panjang.

- *Nepriylisin/Renin-Angiotensin Inhibitor*

Metaanalisis terbaru menganalisis data tiga uji coba pada pasien HFrEF: IMPRESS, OVERTURE, dan PARADIGM-HF yang membandingkan gabungan *nepriylisin/RAAS inhibitor* dengan *RAAS inhibitor* saja. Pada tiga penelitian tersebut didapatkan hasil penurunan kematian atau hospitalisasi pasien HF yang mendapat gabungan *nepriylisin/RAAS inhibitor*. Dalam analisis subset PARADIGMHF, sacubitril/valsartan menghasilkan penurunan eGFR lebih lambat dibandingkan enalapril, termasuk pada pasien CKD, meskipun didapatkan sedikit peningkatan nilai albumin dalam urin.

- Reseptor Antagonis Mineralkortikoid Reseptor Antagonis

Mineralkortikoid (*Mineralcorticoid Receptor Antagonist/MRA*), jika dikombinasikan dengan *ACE inhibitor/ARB*, dapat lebih banyak menghambat RAAS dengan manfaat kardiorrenal jangka panjang. Penurunan angka kematian dan kejadian kardiovaskular dengan HFrEF didapatkan pada studi RALES17 yang mengevaluasi penggunaan aldakton dan pada studi EPHESUS18 yang mengevaluasi manfaat *eplerenone* dan Tingkat kelangsungan hidup pada populasi pasien post infark miokard akut (AMI).

Tingkat kematian turun sebesar 30% pada studi RALES, namun insidens perburukan gagal ginjal lebih tinggi (17% vs. 7%). Studi EPHESUS menunjukkan tingkat kematian berkurang

15% dengan MRA pada disfungsi ventrikel kiri dan AMI. Uji coba EMPHASIS-HF11 yang mengevaluasi *eplerenone* pada pasien rawat inap ringan dan studi kelangsungan hidup pasien HF, dengan 33% pasien memiliki  $eGFR < 60$  mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>, menunjukkan bahwa *eplerenone* mengurangi Tingkat kematian karena kardiovaskular dibandingkan plasebo (18,3% vs. 25,9) meskipun lebih sering ditemukan hiperkalemia (8,0% vs. 3,7%).

- Penyakit Beta Adrenergik

Penyakit betaadrenergik merupakan obat yang menurunkan tekanan darah melalui penghambatan epinefrin. Metaanalisis enam RCT dengan penyekat beta pada pasien CKD dan HF

menunjukkan bahwa penyekat beta secara signifikan mengurangi risiko semua penyebab dan kematian kardiovaskular. Peningkatan risiko bradikardi dan hipotensi harus diwaspadai pada penggunaan penyekat beta.

Telah banyak penelitian RCT<sup>19</sup> yang mengevaluasi penghambat betaadrenergik yang terbukti menurunkan kelas NYHA dan ejeksi fraksi ventrikel kiri (LVEF), sehingga meringankan gejala, mengurangi beban rawat inap, dan memperpanjang kelangsungan hidup. Penyekat beta yang telah terbukti mengurangi kematian di HF ialah metoprolol dan bisoprolol (penyekat reseptor  $\beta$ -1), dan *carvedilol* (penyekat reseptor  $\alpha$ -1,  $\beta$ -1, dan  $\beta$ -2).

#### 4. Terapi Resinkronisasi Jantung

Terapi resinkronisasi

jantung (CRT) adalah terapi menggunakan alat pacu jantung biventrikular yang secara elektrik mengaktifkan ventrikel kanan dan kiri secara sinkron untuk meningkatkan kontraksi ventrikel dan mengurangi risiko regurgitasi mitral. Meta-analisis 14 RCT dengan pasien yang didiagnosis disfungsi sistolik ventrikel kiri sedang hingga berat dengan QRS lebar menunjukkan bahwa CRT secara signifikan meningkatkan ejeksi ventrikel kiri, kualitas hidup, dan mengurangi kematian sebesar 22%.

#### Prognosis

Koeksistensi penyakit ginjal dan penyakit kardiovaskular memperburuk prognosinya dengan peningkatan durasi rawat inap (2 hingga 4 hari) dan peningkatan risiko rawat inap ulang dan kematian selama tindak lanjut 6 bulan hingga 4 tahun. Oleh karena itu, identifikasi pasien dengan CRS mempunyai implikasi besar dalam hal prognosis karena adanya gangguan jantung

dan ginjal dapat memperburuk prognosis. Memang, CRS ditandai dengan tingkat kematian yang tinggi dan Tingkat kematian di rumah sakit yang tinggi, terutama pada CRS tipe 1 (Gallo, Lanza and Savoia, 2023).

### **BRONKOPNEUMONIA**

Pneumonia dapat didefinisikan sebagai peradangan akut pada parenkim paru yang disebabkan oleh mikroorganisme, seperti bakteri, virus, jamur dan parasit (Islam et al., 2017).

Pneumonia merupakan salah satu penyakit infeksi akut pada saluran pernafasan bawah yang mengenai jaringan (paru-paru) tepatnya yaitu di alveoli dengan didapatkan adanya tanda dan gejala yaitu seperti batuk dan sesak nafas. (Abdjul & Herlina, 2020).

Pneumonia biasa terjadi pada rentang usia anak-anak dan juga terjadi pada usia lanjut. Kejadian pneumonia ini biasanya disebabkan oleh beberapa faktor berupa infeksi karena (bakteri, virus, jamur maupun mikroorganisme yang lainnya) (Abdjul & Herlina, 2020).

Sebagian besar Gambaran klinis pneumonia pada anak berkisar dari ringan hingga sedang. Hanya sebagian kecil yang berat, mengancam kehidupan, dan mungkin terjadi komplikasi sehingga perlu dirawat.

Gambaran infeksi umum :

- Demam: suhu bisa mencapai 39-40C
- Sakit kepala
- Gelisah
- Malaise
- Penurunan nafsu makan
- Keluhan gastrointestinal, seperti mual, muntah, atau diare
- Kadang-kadang ditemukan gejala infeksi ekstrapulmoner

Gambaran gangguan respiratori:

- Batuk yang awalnya kering kemudian menjadi produktif
- Sesak nafas
- Retraksi dada
- Takipnea
- Napas cuping hidung

Bronkopneumonia biasanya di dahului oleh infeksi saluran nafas bagian atas selama beberapa hari. Pada pemeriksaan

fisik dapat ditemukan tanda klinis seperti vocal fremitus yang meningkat pada daerah terkena, pekak perkusi atau perkusi yang redup pada daerah yang terkena, suara napas melemah, suara napas bronkial, dan ronki (Islam et al.,2017).

Foto toraks dengan proyeksi anteroposterior merupakan dasar diagnosis untuk pneumonia. Kelainan foto toraks pada pneumonia tidak selalu berhubungan dengan Gambaran klinis. Kadang bercak-bercak sudah ditemukan pada gambaran radiologis sebelum timbul gejala klinis. Akan tetapi resolusi infiltrat sering memerlukan waktu yang lebih lama setelah gejala klinis menghilang. Pada pasien dengan pneumonia tanpa komplikasi, ulangan foto rontgen tidak diperlukan. Ulangan foto rontgen toraks diperlukan bila gejala klinis menetap, penyakit memburuk, atau untuk tidak lanjut. Secara umum gambaran foto toraks terdiri dari:

- Pneumonia/infiltrat interstisial: ditandai dengan peningkatan corakan bronkovaskular, peribronchial cuffing, dan

hiperaerasi. Biasanya disebabkan oleh virus atau Mycoplasma. Bila berat dapat terjadi patchy consolidation karena atelectasis.

- Infiltrat alveolar : merupakan konsolidasi paru dengan air bronchogram. Konsolidasi dapat mengenai satu lobus disebut dengan pneumonia lobaris, atau terlihat sebagai lesi tunggal yang biasanya cukup besar, berbentuk sferis, berbatas yang tidak terlalu tegas, dan menyerupai lesi tumor paru, dikenal sebagai round pneumonia. Biasanya disebabkan oleh bakteri pnueumokokus atau bakteri lain.
- Bronkopneumonia : ditandai dengan gambaran difus merata pada kedua paru, berupa bercak-bercak infiltrate halus yang dapat meluas hingga daerah perifer paru, disertai dengan peningkatan corakan peribronkial (Mulyana, 2019).

Terapi awal yang diberikan pada pasien pneumonia ini diberikan secara empiris. Pemilihan antibiotic pada usia

lanjut harus dipengaruhi oleh derajat kerentanan (frailty), sumber infeksi, adanya faktor resiko infeksi terhadap mikroorganisme resisten, serta tingkat keparahan pneumonia. Dosis pertama antibiotic harus diberikan segera. Besar dosisnya dan frekuensi pemberian disesuaikan dengan berat badan dan fungsi ginjal (Warganegara, 2017)

Terapi empiris berupa (Metlay *et al.*, 2019):

- Tanpa komorbid
  - amoxicillin 3x1g
  - doxycycline 2x100 mg
  - macrolide (azithromycin 1x500 mg di hari pertama selanjutnya 1x250 mg
  - clarithromycin 2x500 mg atau clarithromycin lepas lambat 1x1000 mg hanya untuk area dengan pneumococcal resisten macrolide.
- Dengan komorbid
  - amoksisilin/klavulanat 3x 500mg/125mg
  - amoksisilin/ klavulanat 2x 875

- mg/125
- amoksisilin/ klavulanat 2x 2.000 mg/125
- sefalosporin (cefepodoxime 2x200 mg atau cefuroxime 2x500 mg) B makrolida (azitromisin 1x500 mg kemudian 1x250 mg)
- klaritromisin 2x500mg atau 1x1.000 lepas panjang
- doksisisiklin 2x100mg
- Levofloxacin 1x750 mg
- moxifloxacin 1 x 400 mg
- gemifloxacin 1x320 mg

### PPOK

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah kondisi paru heterogen yang ditandai dengan gejala pernapasan kronis seperti dispnea, batuk, dahak, dan/atau eksaserbasi yang muncul akibat kelainan saluran napas (bronkitis, bronkiolitis) dan/atau alveoli (emfisema) dan menyebabkan penyakit persisten, seringkali progresif serta disertai penyumbatan aliran udara (GOLD 2023).

Badan Kesehatan Dunia (WHO) menyebut Penyakit Paru Obstruktif Kronis

(PPOK) merupakan penyebab kematian ketiga terbanyak di dunia. Sebanyak 3,23 juta kematian di tahun 2019, dengan penyebab utama adalah merokok. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 (GOLD 2023) memperkirakan secara epidemiologi di tahun 2060 angka prevalensi PPOK akan terus meningkat karena meningkatnya jumlah angka perokok. Merokok merupakan faktor risiko lingkungan utama untuk PPOK. Perokok memiliki prevalensi gejala pernafasan dan kelainan fungsi paru yang lebih tinggi, dan angka kematian PPOK yang lebih besar dibandingkan bukan perokok. Sedangkan Indonesia berdasarkan data riset kesehatan dasar 2018 prevalensi ppok mencapai 3.7% atau sekitar 9,2 juta jiwa yang mengalami PPOK (Kemenkes RI, 2021).

Penyebab paling umum PPOK adalah asap rokok. Beberapa penyebab lain yang mengakibatkan PPOK yaitu paparan lingkungan, misalnya paparan berlebihan terhadap debu di lingkungan kerja, bahan kimia serta polusi udara di dalam atau di luar

ruangan, kebiasaan, dan usia. PPOK juga dapat disebabkan oleh genetik (yang diwariskan) (Agarwal, Raja, and Brown 2023).

Klasifikasi PPOK berdasarkan beratnya keterbatasan aliran udara (dengan postbronkodilator FEV1) yaitu:

1. GOLD 1 : ringan ( $FEV1 \geq 80\%$  predicted).
2. GOLD 2: sedang ( $50\% \leq FEV1 < 80\%$  predicted).
3. GOLD 3 : berat ( $30\% \leq FEV1 < 50\%$  predicted).
4. GOLD 4 : sangat berat ( $FEV1 < 30\%$  predicted).

Klasifikasi PPOK berdasarkan mMRC Dsyneu Scale:

1. mMRC Grade 0 : saya hanya sesak napas jika melakukan olahraga berat.
2. mMRC Grade 1 : saya merasa sesak napas saat mencoba berjalan ditanjakan atau mendaki sedikit bukit.
3. mMRC Grade 2 : saya berjalan lebih pelan dibandingkan

dengan seseorang yang berumur sama dengan saya atau saya harus berhenti sejenak untuk bernapas ketika berjalan pada kecepatan yang saya bisa.

4. mMRC Grade 3 : saya berhenti untuk bernapas ketika sedang berjalan dengan jarak 100 meter atau setelah beberapa menit berjalan pada kecepatan yang saya bisa.
5. mMRC Grade 4 : saya merasa sangat sesak saat keluar rumah atau saat berpakaian dan melepas pakaian.

Terdapat assessment yang digunakan untuk menilai kualitas hidup dan masa eksaserbasi dari PPOK, assessment tersebut yaitu CAT Assesment. Berdasarkan hasil klasifikasi mMRC *Dyspneu Scale* dan CAT *Assesment* tersebut didapatkan 3 *assessment tool* PPOK, yaitu :

1. Grup A : terdapat 0 atau 1 eksaserbasi sedang (tidak mengarah dirawat di rumah sakit) dengan mMRC 0-1, CAT < 10

2. Grup B : terdapat 0 atau 1 eksaserbasi sedang (tidak mengarah dirawat di rumah sakit) dengan mMRC  $\geq 2$  dan CAT  $\geq 10$ .
3. Grup E : terdapat 2 eksaserbasi sedang /  $\geq 1$  kali dirawat di rumah sakit. (GOLD 2023)

Asap rokok dapat mengaktifkan respon inflamasi pada saluran pernafasan. Meskipun beberapa pasien mengalami PPOK tidak merokok, sifat respon inflamasi pada pasien ini masih belum diketahui. Stres oksidatif dan kelebihan proteinase di paru-paru cenderung lebih menyebabkan peradangan. Mekanisme paru-paru dapat menyebabkan perubahan karakteristik patologis pada PPOK. Peradangan paru berlanjut setelah berhenti merokok melalui mekanisme yang tidak diketahui. meskipun autoantigen dan gangguan pada mikrobioma paru mungkin berperan. Mekanisme serupa dapat terjadi pada penyakit kronis yang menyertai. Stres oksidatif mungkin merupakan mekanisme berperan penting pada PPOK.

Biomarker stres oksidatif (misalnya, hidrogen peroksida, 8-isoprostan) meningkat pada kondensat napas yang dihembuskan, sputum, dan irkulasi sistemik pada pasien PPOK. Stres oksidatif lebih meningkat selama eksaserbasi. Oksidan keduanya dihasilkan oleh asap rokok dan partik lain yang dihirup, dan dilepaskan dari sel inflamasi yang diaktifkan seperti makrofag dan neutrofil. Mungkin juga ada pengurangan antioksidan endogen pada pasien PPOK sebagai akibat dari penurunan kadar faktor transkripsi Nr12 yang banyak gen mengatur antioksidan. Ketidakseimbangan protease-antiprotease di paru-paru pasien PPOK antara protease yang memecah komponen jaringan ikat dan antiprotease yang mengimbangi aksi ini. Peningkatan kadar beberapa protease, yang berasal dari sel inflamasi dan sel epitel, telah diamati pada pasien PPOK.

Semakin banyak bukti bahwa protease ini dapat berinteraksi satu sama lain, penghancuran elastin yang dimediasi oleh protease, komponen jaringan ikat utama dalam parenkim paru, diyakini

sebagai klinis penting dari emfisema. PPOK ditandai dengan peningkatan jumlah makrofag di saluran napas perifer, parenkim paru dan pembuluh darah paru, bersamaan dengan peningkatan neutrofil teraktivasi dan peningkatan limfosit yang mencakup sel Tel, Thi, Thi7 dan ILC3. Pada beberapa pasien, mungkin juga ada peningkatan eosinofil, sel Th2 atau ILC2. Semua sel inflamasi ini, bersama dengan sel epitel dan sel struktural lainnya melepaskan beberapa mediator inflamasi. Sebuah studi menunjukkan bahwa defisiensi IgA lokal dikaitkan dengan translokasi bakteri, peradangan saluran napas dan remodeling mediator saluran inflamasi. Berbagai macam napas. mediator inflamasi yang telah terbukti meningkat pada pasien PPOK menarik sel inflamasi dari sirkulasi (faktor kemotaksis), memperkuat proses inflamasi dan (sitokin proinflamasi), perubahan menginduksi struktural (faktor pertumbuhan).

Fibrosis peribronkiolar dan interstisial. fibrosis peribronkiolar dan kekeruhan interstisial telah dilaporkan pada

pasien dengan PPOK atau mereka yang perokok tanpa Produksi faktor pertumbuhan yang berlebihan dapat ditemukan pada perokok atau mereka yang mengalami gejala. Inflamasi saluran disebabkan oleh emfisema paru napas sebelumnya yang memiliki dengan gejala klinisnya ditandai COPD. Peradangan dapat dengan dispnea, yang juga terjadi mendahului perkembangan saat istirahat, terutama pasien fibrosis atau cedera berulang yang sudah tua. Tipe B dinding.

Pasien yang menderita PPOK dapat mengalami dyspnea, batuk kronis, atau berdahak, riwayat infeksi saluran pernapasan, serta paparan faktor-faktor risiko penyebab PPOK. Pada pemeriksaan spirometri menunjukkan  $FEV1/FVC < 0,7$  (GOLD 2023).

#### Tatalaksana Farmakologi

1. Grup A : diberi bronkodilator
2. Grup B : LABA + LAMA
3. Grup E : LABA + LAMA  
(pertimbangkan LABA + LAMA +  
ICS jika eosinophil  $\geq 300$ )

#### Tatalaksana Non Farmakologi

1. Grup A : esensial (hentikan merokok), rekomendasi (aktivitas fisik)
2. Grup B dan E : esensial (hentikan merokok, rehabilitasi, pulmonar), rekomendasi (aktivitas fisik)
3. Dapat diberikan vaksin flu, vaksin pneumocoecal, vaksin pertunis, vaksin covid 19, vaksin shingles (GOLD 2023).

#### KESIMPULAN DAN SARAN

Cardiorenal syndrom menggambarkan pasien disfungsi ginjal hingga gagal jantung kronik, kelompok pasien ini memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas tinggi. Hemodinamik, neurohormonal serta aktivasi simpatis sistem jantung dan ginjal yang berlebihan menyebabkan mekanisme dua arah yang mengurangi fungsi kedua sistem organ. Pemahaman menyeluruh tentang patofisiologi, manifestasi, dan hubungan antara sistem ginjal dan kardiovaskular penting untuk diagnosis dini. Ketepatan terapi akan menjadikan masa perawatan lebih efektif dan lama rawat inap lebih

singkat. Pendekatan multidisiplin yang melibatkan ahli jantung dan ahli ginjal sangat penting. Prognosis sangat

tergantungan pada proses penyakit yang mendasarinya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I (2022). Global, Regional, and National Prevalence of, and Risk Factors for, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in 2019: A Systematic Review and Modelling Analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* 10(5): 447–58.
- Agarwal AK, Raja A, Brown B (2023). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. NCBI StatPearls Publishing.
- Baig SH, Len EK, Agarwall P, Jagpal S, Hussain S (2017). The Long-Term Oxygen Trial, Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome, and Collaborative Management of Sleep Disorders. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(10), 1394-1396
- Bollmeier, Suzanne G, Aaron PH (2020). Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Review Focusing on Exacerbations. *American Journal of Health-System Pharmacy* 77(4): 259–68
- Cortesi, C. et al. (2017). Cardiorenal syndrome, hemodynamics, and noninvasive evaluation. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*, 9
- Galiou, M. El et al. (2023) Renal Profile of Patients with Cardiorenal Syndrome: Nephrology and Cardiology Department Experience of the IBN SINA University Hospital of Rabat. *Open Journal of Nephrology*, 13(03), pp. 263–279
- Gallo, G., Lanza, O. and Savoia, C. (2023). New Insight in Cardiorenal Syndrome: From Biomarkers to Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6)
- GOLD (2023). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung. A Guide for Health Care Professionals* 1(3): 261–66
- Islam Z, Syarah MQ, Eka N (2017). Penggunaan Antibiotik Pada Terapi Community Acquired Pneumonia di RSUD Pasar Rebo dan RSUD Tarakan di Jakarta Tahun 2014. *Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi*, 19(1), page: 1-7
- Kemenkes RI (2019). *Laporan nasional RISKESDAS 2018*. Jakarta: Badan penelitian dan pengembangan kesehatan
- Lin, L. et al. (2021). Cardiorenal syndrome: Emerging role of medical imaging for clinical diagnosis and management. *Journal of Personalized Medicine*, 11(8)
- Metlay, J. P. et al. (2019) *AMERICAN THORACIC SOCIETY Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America*

- Miravittles M, Ribera A. (2017). Understanding the Impact of Symptoms on the Burden of COPD. *Respiratory Research* 18(1): 1–11
- Mulyana, R. (2019). Terapi Antibiotika pada Pneumonia Usia Lanjut. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 8(1), pp. 172-177 **KESEHATAN: JURNAL KEBIDANAN DAN KEPERAWATAN**, 7(1), 150-159
- Omar K, Ryan M, Aboeata A. (2023) Cardiorenal Syndrome, NCBI. doi: 10.1016/j.ccl.2019.04.001
- Pliquett, R. U. (2022) Cardiorenal Syndrome: An Updated Classification Based on Clinical Hallmarks, *Journal of Clinical Medicine*, 11(10)
- Prastaro, M. et al. (2022) ‘Cardiorenal syndrome: Pathophysiology as a key to the therapeutic approach in an under-diagnosed disease’, *Journal of Clinical Ultrasound*, 50(8), pp. 1110–1124
- Puspaseruni K. (2021) Sindrom Kardiorenal, *CDK Journal*, 48(6), pp. 327–332.
- Rangaswami, J. et al. (2019) Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association, *Circulation*
- Savira, F. et al. (2020) Cardiorenal syndrome: Multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature. *British Journal of Pharmacology*, 177(13), pp. 2906–2922
- Verma, D. et al. (2021) Emerging Treatments of Cardiorenal Syndrome: An Update on Pathophysiology and Management. *Cureus*, 13(8), pp. 1–10
- Warganegara E. (2017). Pneumonia Nosokomial. *Jurnal Kedokteran Unila*, 1(3), pp. 612-618.