

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Asfiksia

2.1.1. Definisi Asfiksia

Asfiksia neonatorum adalah suatu keadaan gawat bayi berupa kegagalan bernafas secara spontan dan teratur segera setelah lahir. Keadaan ini disertai hipoksia, hiperkapnia dan berakhir dengan asidosis. Konsekuensi fisiologis yang terutama terjadi pada asfiksia adalah depresi susunan saraf pusat dengan kriteria menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2008 didapatkan adanya gangguan neurologis berupa *hypoxic ischaemic encephalopathy* (HIE), akan tetapi kelainan ini tidak dapat diketahui dengan segera.^{1,15,16}

Keadaan asidosis, gangguan kardiovaskuler serta komplikasinya sebagai akibat langsung dari hipoksia merupakan penyebab utama kegagalan adaptasi bayi baru lahir. Kegagalan ini juga berakibat pada terganggunya fungsi dari masing-masing jaringan dan organ yang akan menjadi masalah pada hari-hari pertama perawatan setelah lahir.^{15,16}

2.1.2 Etiologi

Pengembangan paru bayi baru lahir terjadi pada menit-menit pertama kelahiran kemudian disusul dengan pernafasan teratur. Bila didapati adanya gangguan pertukaran gas atau pengangkutan oksigen dari ibu ke janin akan berakibat asfiksia

janin. Gangguan ini dapat timbul pada masa kehamilan, persalinan atau segera setelah lahir. Hampir sebagian besar asfiksia bayi baru lahir merupakan kelanjutan asfiksia janin, karena itu penilaian janin selama masa kehamilan dan persalinan memegang peranan penting untuk keselamatan bayi.^{2,17}

Gomella (2009) yang dikutip dari AHA dan *American Academy of Pediatrics* (AAP) mengajukan penggolongan penyebab kegagalan pernafasan pada bayi yang terdiri dari :¹⁸

1. Faktor ibu :

- a. Hipoksia ibu : hal ini berakibat pada hipoksia janin. Hipoksia ibu dapat terjadi karena hipoventilasi akibat pemberian obat analgetik atau anestesia lain.
- b. Gangguan aliran darah uterus : berkurangnya aliran darah pada uterus akan menyebabkan berkurangnya aliran oksigen ke plasenta dan janin.¹⁸

2. Faktor plasenta

Pertukaran gas antara ibu dan janin dipengaruhi oleh luas dan kondisi plasenta. Asfiksia janin akan terjadi bila terdapat gangguan mendadak pada plasenta, misalnya solusio plasenta, perdarahan plasenta dan lain-lain.¹⁸

3. Faktor janin

Kompresi umbilikus akan mengakibatkan terganggunya aliran darah dalam pembuluh darah umbilikus dan menghambat pertukaran gas antara ibu dan

janin. Hal ini dapat ditemukan pada keadaan tali pusat menumbung, tali pusat melilit leher dan lain-lain.¹⁸

4. Faktor neonatus

Depresi pusat pernafasan pada bayi baru lahir dapat terjadi karena beberapa hal, yaitu :

- a. pemakaian obat anestesi dan analgesia yang berlebihan
- b. trauma persalinan
- c. kelainan kongenital bayi seperti hernia diafragmatika, atresia saluran pernafasan, hipoplasia paru dan lain-lain.¹⁸

2.1.3. Patofisiologi

Proses kelahiran selalu menimbulkan asfiksia ringan yang bersifat sementara, proses ini dianggap perlu untuk merangsang kemoreseptor pusat pernafasan agar terjadi *primary gasping* yang kemudian berlanjut dengan pernafasan teratur. Sifat asfiksia ini tidak mempunyai pengaruh buruk karena reaksi adaptasi bayi dapat mengatasinya. Kegagalan pernafasan mengakibatkan gangguan pertukaran oksigen dan karbondioksida sehingga menimbulkan berkurangnya oksigen dan meningkatnya karbondioksida, diikuti dengan asidosis respiratorik. Apabila proses berlanjut maka metabolisme sel akan berlangsung dalam suasana anaerobik yang berupa glikolisis glikogen sehingga sumber utama glikogen terutama pada jantung dan hati akan berkurang dan asam organik yang terjadi akan menyebabkan asidosis metabolik. Pada

tingkat selanjutnya akan terjadi perubahan kardiovaskular yang disebabkan beberapa keadaan di antaranya :^{1,2,19}

- a. Hilangnya sumber glikogen dalam jantung akan mempengaruhi fungsi jantung
- b. Terjadinya asidosis metabolik mengakibatkan menurunnya sel jaringan termasuk otot jantung sehingga menimbulkan kelemahan jantung.
- c. Pengisian udara alveolus yang kurang adekuat menyebabkan tetap tingginya resistensi pembuluh darah paru, sehingga sirkulasi darah ke paru dan sistem sirkulasi tubuh lain mengalami gangguan.

Sehubungan dengan proses faali tersebut maka fase awal asfiksia ditandai dengan pernafasan cepat dan dalam selama tiga menit (periode hiperpneu) diikuti dengan apneu primer kira-kira satu menit di mana pada saat ini denyut jantung dan tekanan darah menurun. Kemudian bayi akan mulai bernafas (*gasping*) 8-10 kali/menit selama beberapa menit, *gasping* ini semakin melemah sehingga akhirnya timbul apneu sekunder. Pada keadaan normal fase-fase ini tidak jelas terlihat karena setelah pembersihan jalan nafas bayi maka bayi akan segera bernafas dan menangis kuat.^{20,21}

Pemakaian sumber glikogen untuk energi dalam metabolisme anaerob menyebabkan dalam waktu singkat tubuh bayi akan menderita hipoglikemia. Pada asfiksia berat menyebabkan kerusakan membran sel terutama sel susunan saraf pusat sehingga mengakibatkan gangguan elektrolit, berakibat menjadi hiperkalemia dan

pembengkakan sel. Kerusakan sel otak terjadi setelah asfiksia berlangsung selama 8-15 menit.²²

Manifestasi dari kerusakan sel otak dapat berupa HIE yang terjadi setelah 24 jam pertama dengan didapatkan adanya gejala seperti kejang subtel, multifokal atau fokal klonik. Manifestasi ini dapat muncul sampai hari ketujuh dan untuk penegakkan diagnosis diperlukan pemeriksaan penunjang seperti ultrasonografi kepala dan rekaman elektroensefalografi.²³

Menurun atau terhentinya denyut jantung akibat dari asfiksia mengakibatkan iskemia. Iskemia akan memberikan akibat yang lebih hebat dari hipoksia karena menyebabkan perfusi jaringan kurang baik sehingga glukosa sebagai sumber energi tidak dapat mencapai jaringan dan hasil metabolisme anaerob tidak dapat dikeluarkan dari jaringan.^{1,17}

Iskemia dapat mengakibatkan sumbatan pada pembuluh darah kecil setelah mengalami asfiksia selama lima menit atau lebih sehingga darah tidak dapat mengalir meskipun tekanan perfusi darah sudah kembali normal. Peristiwa ini mungkin mempunyai peranan penting dalam menentukan kerusakan yang menetap pada proses asfiksia.^{1,17}

2.1.4 Diagnosis

Neonatus yang mengalami asfiksia neonatorum bisa didapatkan riwayat gangguan lahir, lahir tidak bernafas dengan adekuat, riwayat ketuban bercampur mekoneum. Temuan klinis yang didapat pada neonatus dengan asfiksia neonatorum

dapat berupa lahir tidak bernafas/megap-megap, denyut jantung <100 x/menit, kulit sianosis atau pucat dan tonus otot yang melemah. Secara klinis dapat digunakan skor APGAR pada menit ke-1, 5 dan 10 untuk mendiagnosa dan mengklasifikasikan derajat asfiksia secara cepat.^{1,18} Skor APGAR merupakan metode obyektif untuk menilai kondisi bayi baru lahir dan berguna untuk memberikan informasi mengenai keadaan bayi secara keseluruhan dan keberhasilan tindakan resusitasi. Walaupun demikian, tindakan resusitasi harus dimulai sebelum perhitungan pada menit pertama. Jadi skor APGAR tidak digunakan untuk menentukan apakah seorang bayi memerlukan resusitasi, langkah mana yang dibutuhkan atau kapan kita menggunakannya. Ada tiga tanda utama yang digunakan untuk menentukan bagaimana dan kapan melakukan resusitasi (pernapasan, frekuensi jantung, warna kulit) dan ini merupakan bagian dari skor APGAR. Dua tanda tambahan (tonus otot dan refleks rangsangan) menggambarkan keadaan neurologis. Skor APGAR biasanya dinilai pada menit 1 kemudian pada menit ke 5. Jika nilainya pada menit ke 5 kurang dari 7, tambahan penilaian harus dilakukan setiap 5 menit sampai 20 menit. Walaupun skor APGAR bukan merupakan nilai prediksi yang baik untuk hasil, akan tetapi perubahan nilai yang terjadi pada saat resusitasi dapat menggambarkan bagaimana bayi memberikan respon terhadap tindakan resusitasi.¹⁸

Pemeriksaan penunjang yang diperlukan adalah analisis gas darah, di mana pada neonatus dengan asfiksia neonatorum didapatkan $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 > 55 \text{ mmHg}$, $\text{pH} < 7,3$.⁴

WHO pada tahun 2008 sudah menambahkan kriteria dalam penegakkan diagnosis asfiksia selain berdasarkan skor APGAR dan adanya asidosis metabolik, ditambahkan adanya gangguan fungsi organ berupa gejala neurologis berupa HIE, akan tetapi penegakkan diagnosis HIE tidak dapat dilakukan dengan segera dan terdapat berbagai keterbatasan dalam aplikasinya di komunitas. Hal ini membuat diagnosis asfiksia secara cepat di komunitas menggunakan kriteria penilaian adanya gangguan pada pernapasan, frekuensi jantung dan warna kulit ditunjang dengan hasil analisa gas darah yang menunjukkan asidosis metabolik.²³

2.1.5 Penyulit Asfiksia

Asfiksia Neonatorum dapat berakibat gangguan pada berbagai jaringan dan organ, kematian atau sekuele akibat terjadinya proses penyembuhan disfungsi organ yang berlangsung lama. Manifestasi yang didapatkan .^{17,24}

1. Depresi neonatus saat lahir akibat asidosis dan rendahnya nilai APGAR
2. HIE
3. Disfungsi sistem multiorgan
 - a. gangguan fungsi ginjal, ditandai dengan oliguria dan meningkatnya kreatinin
 - b. kardiomiopati
 - c. gangguan fungsi paru seperti hipertensi pulmonal
 - d. *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC)
 - e. Kegagalan fungsi hati

f. *Necrotizing Enterocolitis* (NEC)

4. Abnormalitas cairan, elektrolit dan metabolisme

2.1.6 Analisis Gas Darah pada Bayi Asfiksia

Periode perinatal merupakan masa terjadinya perubahan status kardiopulmoner pada bayi. Sistem respirasi mengalami perubahan, pada awalnya janin bergantung dari maternal menjadi bayi yang harus memenuhi kebutuhan dengan sendirinya. Respirasi yang bergantung pada plasenta harus digantikan oleh paru dalam hitungan menit setelah persalinan. Sistem kardiovaskuler juga berubah secara dramatis dimana sirkulasi yang berlangsung paralel menjadi sirkulasi yang serial. Sehingga diperlukan proses adaptasi dan maturasi dari bayi baru lahir terhadap perubahan lingkungannya.²⁵

Pemeriksaan analisis gas darah pada bayi merupakan tehnik yang telah lama dikenal dalam menentukan *assesment*, pengobatan dan prognosis dari bayi. Analisis gas darah merupakan pemeriksaan yang penting dilakukan pada bayi baru lahir yang mengalami keadaan yang sakit atau mengalami masa kritis. Dari analisis gas darah dapat kita ketahui informasi mengenai oksigenasi pada bayi tersebut. Hambatan yang dapat ditemui dalam melakukan pemeriksaan ini adalah dalam mengambil sampel untuk pemeriksaan. Beberapa penelitian dilakukan untuk mencari akses yang tepat untuk menentukan analisis gas darah tersebut. Brouillette dan Waxman (2007) mengungkapkan bahwa lokasi pengambilan yang menunjukkan analisis mengenai

oksigenasi adalah di pembuluh darah arterial, akan tetapi tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam lokasinya apakah dari umbilikus atau perifer.²⁵

Pemeriksaan analisis gas darah pada bayi asfiksia didapatkan peningkatan kadar PaCO₂, penurunan pH, PaO₂, bikarbonat dan gangguan pada defisit basa. Mohan (2000) dalam penelitiannya menetapkan kadar PaO₂ < 50 mmHg, PaCO₂ > 55 mmHg, pH < 7,3 merupakan parameter terjadinya asfiksia.⁴ Sedangkan *American Heart Association* (2006) menetapkan salah satu kriteria terjadinya asfiksia adalah adanya asidemia yang ditandai dengan kadar pH < 7,3.¹⁸

2.2 Gagal Ginjal Akut

2.2.1 Definisi

Gagal ginjal akut (GGA) pada neonatus adalah keadaan menurunnya fungsi ginjal secara mendadak, disertai peningkatan kadar kreatinin dalam darah di atas 1,5 mg/dL serta penurunan produksi urin (<0,5-1 mL/kgBB/jam) sampai anuria. GGA dicurigai pada neonatus jika kadar kreatinin serum gagal menurun di bawah kadar kreatinin ibu pada hari ke 4-7 setelah lahir atau meningkat 0,5 mg/dL atau lebih.^{1,8,26} Kadar kreatinin tinggi saat lahir (refleksi kadar kreatinin ibu) dan akan menurun sampai 0,5 mg/dL pada hari ke 4-7 pada bayi aterm. Pada bayi preterm didapatkan pada hari ke 10-12.²⁶

2.2.2 Etiologi

Pada neonatus dan bayi penyebab gagal ginjal akut yang sering dijumpai adalah :^{5,6,27}

1. Prerenal

- a. Perdarahan perinatal, *twin to twin transfusion*, komplikasi amniosintesis, abrupsio plasenta, trauma kelahiran, dehidrasi, hipoalbuminemia, NEC
- b. Perdarahan neonatal, perdarahan intraventrikuler, perdarahan adrenal
- c. Asfiksia perinatal, hipoksia, *hyaline membrane disease*
- d. Peningkatan tahanan pembuluh darah ginjal yaitu pada polisitemia dan pemberian obat anti inflamasi non steroid^{5,6,27}

2. Renal

- a. Tubular nekrosis akut dapat terjadi akibat asfiksia perinatal, pemakaian obat-obatan aminoglikosida dan obat anti inflamasi non steroid yang diberikan saat masa perinatal.
- b. *Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor*, dapat menembus plasenta sehingga dapat mengganggu hemodinamik dan dapat mengakibatkan terjadinya gagal ginjal akut
- c. Glomerulonefritis akut, merupakan akibat antibodi dari ibu yang dapat menembus plasenta dan menimbulkan reaksi dengan glomerulus. Juga transfer penyakit-penyakit kronik seperti sifilis dan infeksi sitomegalovirus dapat menyebabkan gagal ginjal akut^{5,6,27}

3. Postrenal

Kelainan kongenital pada saluran kencing merupakan penyebab renal yang sering ditemukan. Penyebab lainnya valvula uretra posterior, obstruksi

hubungan ureter-pelvis bilateral, *neurogenic bladder* dan nefrolitiasis obstruktif.^{5,6,27}

Asfiksia dan sepsis merupakan penyebab GGA tersering pada bayi. Pada kasus-kasus di perawatan intensif, kombinasi dehidrasi, sepsis, renjatan atau syok dan pemakaian obat nefrotoksik sering ditemukan sebagai penyebab GGA pada neonatus. Namun, keadaan ini sering reversibel bila diketahui dan ditangani dengan tepat dan segera.⁵

2.2.3 Patogenesis

Perubahan hemodinamik *vasomotor nephropathy* secara umum merupakan pangkal penyebab kejadian GGA, tanpa memandang penyakit primer yang mendasari. Pada keadaan tersebut, terjadi suatu penurunan aliran darah ginjal (*effective renal blood flow*) yang mengakibatkan gangguan fungsional menurunnya laju filtrasi glomeruli (GGA-prerenal) atau berlanjut gangguan anatomis terutama pada tubulus (GGA-renal). Namun, dapat pula sebelum laju filtrasi glomerulus menurun sudah ada gangguan primer pada intrinsik renal berupa kerusakan tubuler/vaskuler/glomeruler/jaringan interstisial (GGA-renal) ataupun obstruksi aliran urin (GGA-postrenal), yang berakibat terjadi penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) secara akut.²⁸

Beberapa hipotesis baru tentang patogenesis GGA juga telah dilaporkan, yang semuanya berfokus pada faktor-faktor mengapa terjadi penurunan LFG secara nyata.

1. *Back-leak theory*

Filtrasi glomerulus pada beberapa kasus GGA sebenarnya tetap berjalan normal, namun telah terjadi *tubular disruption* (epitel tubulus mengalami nekrosis) sehingga zat-zat yang seharusnya tidak dapat direabsorpsi (misalnya inulin dan kreatinin) menjadi sebagian besar tereabsorpsi (*back leak* atau bocor balik dari lumen tubuler ke dalam sirkulasi peritubuler), sehingga dengan cara mengukur klirens kreatinin atau inulin akan terlihat LFG menurun secara nyata. Percobaan binatang dengan penyuntikan dosis kecil merkuri (nefrotoksik) membuktikan *back-leak theory* tersebut.^{28,29}

2. *Tubular Obstruction theory*

Menurut teori ini, penurunan LFG terjadi sebagai akibat adanya timbunan debris intra lumen tubuler dan atau adanya edema intertisiel yang menekan laju filtrasi glomerulus. Usaha meningkatkan tekanan intra-tubuler (tekanan hidrostatis) dengan pemberian *forced* diuretik (manitol, furosemid) dapat menghilangkan sumbatan dan mengembalikan fungsi ginjal sehat kembali.^{28,29}

3. *Vascular theories*

Keadaan tidak dijumpai kebocoran LFG atau obstruksi tubuler ataupun keduanya. Beberapa ahli menjumpai keadaan hemodinamik, sebagai berikut :

- a. Vasokonstriksi pre glomeuler (hipovolemia)
- b. Dilatasi arteriol eferen
- c. Penurunan permeabilitas kapiler glomerulus.^{28,29}

Ketiga keadaan tersebut secara teoritis dapat menurunkan LFG secara nyata.

2.2.3.1 Gagal Ginjal Akut Prerenal

Merupakan bentuk GGA yang paling sering pada neonatus. Penyebabnya adalah hipoperfusi ginjal karena hipotensi sistemik atau penurunan aliran darah yang selektif akibat dari hipoksia jaringan tanpa hipotensi sistemik. Ginjal sangat sensitif terhadap kekurangan oksigen. Asfiksia neonatorum merupakan penyebab tersering GGA prerenal pada bayi. Asfiksia neonatorum dapat mengakibatkan kerusakan multiorgan. Respon sirkulasi terhadap asfiksia menyebabkan redistribusi aliran darah ke otak, hati, adrenal dan ginjal. Hipoperfusi yang disertai hiperkapnia dan asidosis berperan besar dalam kerusakan organ-organ tersebut. Penurunan aliran darah di daerah medula akan menyebabkan tubulus ginjal dalam keadaan hipoksia dan terjadi kerusakan dari sel tubulus, oleh karena terjadi ketidakseimbangan antara kebutuhan dan masukan oksigen.³⁰

Karena berbagai penyebab prerenal, volume sirkulasi darah total atau efektif menurun, curah jantung menurun, dengan akibat darah ke korteks ginjal menurun dan laju filtrasi glomerulus menurun. Tetapi fungsi reabsorpsi tubulus terhadap air dan garam tetap berlangsung. Oleh karena itu pada GGA prerenal ditemukan hasil pemeriksaan osmolalitas urin yang tinggi >300 mOsm/kg dan konsentrasi natrium urin yang rendah <20 mmol/L serta fraksi ekskresi natrium yang rendah ($<1\%$). Sebaliknya bila sudah terjadi nekrosis tubulus (GGA renal) maka daya reabsorpsi tubulus tidak berfungsi lagi. Ditemukan kadar osmolalitas urin yang rendah < 300

mOsm/kg sedangkan kadar natrium urin tinggi >20 mmol/L dan FENa juga tinggi (1%). GGA Prerenal memberi respon diuresis pada pemberian cairan adekuat.³¹

2.2.3.2 Gagal Ginjal Akut Renal

Berdasarkan etiologi, penyebab GGA renal dikelompokkan menjadi kelainan vaskuler, glomerulus, tubulus, interstitial dan kongenital. Nekrosis tubuler akut (NTA) merupakan penyebab GGA renal tersering.^{5,6,32}

a. Kelainan tubulus

Kelainan utama terjadi pada sirkulasi janin yaitu terjadinya iskemia. Pada ginjal terjadi penurunan perfusi ke korteks ginjal. Hal ini mungkin terjadi akibat mekanisme umpan balik glomerulotubular infranefron sebagai reaksi terhadap peningkatan konsentrasi natrium ke makula densa oleh karena natrium tidak dapat diserap di tubulus proksimal. Sistem renin angiotensin juga diduga berperan dalam mekanisme ini.^{5,6,32}

Terdapat dua tipe nekrosis tubulus. Tipe pertama terjadi akibat zat nefrotoksik, sehingga terjadi kerusakan sel-sel tubulus yang luas tetapi membran basal tubulus tetap utuh. Sel-sel tubulus yang nekrosis masuk ke lumen tubulus dan dapat menyumbat lumen. Tipe kedua akibat iskemia, kerusakan terjadi lebih distal dan kerusakan fokal pada membran tubulus. NTA tipe iskemik ditemukan akibat beberapa macam penyakit, antara lain : sindroma nefrotik, luka bakar dan asfiksia perinatal.^{5,6,32}

b. Kelainan vaskuler

Kelainan ini dapat berupa trombosis atau vaskulitis. Trombosis arteri atau vena renalis dapat terjadi pada neonatus yang mengalami kateterisasi arteri umbilikalis, diabetes maternal dan kelainan jantung bawaan sianotik. Kelainan vaskuler lain yang menyebabkan GGA adalah vaskulitis. Penurunan LFG disebabkan oleh beberapa hal, yaitu penurunan aliran darah ginjal oleh karena peningkatan resistensi akibat kerusakan pembuluh darah dan penurunan permukaan filtrasi.^{5,6,32}

c. Kelainan glomerulus

GGA karena kelainan pada glomerulus dapat ditemukan pada glomerulonefritis akut pasca streptokok (GNAPS), glomerulonefritis membrano proliferatif tipe 2, glomerulonefritis kresentik idiopatik, sindroma Goodpasture.^{5,6,32}

d. Kelainan interstitial

Kelainan ini didapatkan pada keadaan nefritis interstitial misalnya pada pasien artritis reumatoid juvenil atau pemakaian obat-obatan dan keadaan pielonefritis akut yang sering didapatkan pada neonatus yang disertai dengan sepsis.^{5,6,32}

e. Anomali kongenital

Kelainan kongenital yang dapat mengakibatkan GGA adalah agenesis ginjal bilateral, ginjal hipoplastik dan ginjal polikistik infantil. Kecurigaan akan kelainan kongenital ginjal jika didapatkan adanya kelainan kongenital mayor lain pada bayi dan adanya anuria dalam 48 jam paska persalinan.^{5,6,32}

2.2.3.3 Gagal Ginjal Akut Post Renal

GGA post renal disebabkan oleh obstruksi aliran urin, dapat bersifat kongenital atau didapat. Bila obstruksi di ureter harus bersifat bilateral, kecuali pada ginjal soliter. Obstruksi dapat terjadi di seluruh saluran kemih mulai dari ureter sampai uretra.^{32,33}

2.2.4 Gambaran Klinis Gagal Ginjal Akut

Gejala klinis yang berhubungan dengan GGA adalah : pucat, oliguria, edema, hipertensi, muntah dan letargi. Sedangkan kasus yang terlambat ditangani dapat menimbulkan komplikasi berupa gejala kelebihan cairan yaitu gagal jantung kongestif, edema paru; aritmia jantung akibat hiperkalemia; perdarahan gastrointestinal, kejang dan penurunan kesadaran sampai koma.

Perjalanan klinis GGA dapat dibagi menjadi tiga fase, yaitu oliguria, diuresis dan pemulihan.^{29,30}

2.2.4.1 fase oliguria

Fase oliguria jumlah urin kurang dari 0,5-1 mL/kgBB/hari pada neonatus dan umumnya tidak sampai terjadi anuria. Oliguria berlangsung 4-5 hari atau lebih. Pada oliguria prerenal, bila belum terjadi kerusakan permanen parenkim ginjal, respon ginjal terhadap menurunnya perfusi ginjal adalah dengan menahan garam dan air sehingga kadar natrium pada oliguria prerenal rendah <10 mEq/L. Pada kerusakan parenkim yang menetap terjadi gangguan kemampuan ginjal menahan natrium sehingga kadar natrium tinggi > 20mEq/L. Diuresis sendiri dipengaruhi oleh

beberapa faktor yaitu *input* cairan, status hidrasi, adanya obstruksi dan adanya pemakaian obat-obatan yang mempengaruhi yaitu seperti diuretika, aminofilin dan *non steroid anti inflammatory drugs* (NSAID).^{29,30}

2.2.4.2 fase diuresis

Fase diuresis dapat timbul secara mendadak, diuresis ini dapat disebabkan oleh kadar ureum yang tinggi di dalam darah. Fase ini biasanya berlangsung antara 2-3 minggu. Cairan yang terbentuk biasanya disertai elektrolit seperti natrium, kalium dan klorida. Penderita pada fase ini mengalami kekurangan elektrolit yang dapat menyebabkan kematian bila tak segera diatasi. Volume urin yang berlebihan ini disebabkan kemampuan faal tubulus yang belum pulih.^{29,30}

2.2.4.3 fase penyembuhan

Fase penyembuhan ditandai dengan poliuria dan gejala uremia yang berkurang. Faal glomerulus dan tubulus berangsur-angsur pulih dalam beberapa minggu. Sedangkan daya mengkonsentrasi urin membutuhkan waktu yang lebih lama untuk pulih. Beberapa pasien tetap menderita penurunan LFG yang permanen, sekitar 5% pasien tidak mengalami pemulihan fungsi ginjal sehingga membutuhkan dialisis untuk waktu yang lama.^{29,30}

2.2.5 Diagnosis

Penegakkan diagnosis GGA pada neonatus harus diketahui riwayat keluarga, obstetrik, anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang yaitu : urinalisis, radiologis, ultrasonografi, sidik ginjal serta pemeriksaan biokimiawi dan uji klirens. Neonatus

yang dicurigai GGA dari anamnesis didapatkan keluhan tidak kencing dalam 24-48 jam setelah lahir, sedangkan dari pemeriksaan fisik ditemukan pernafasan yang cepat dan dalam karena adanya asidosis, hipertensi, kesadaran yang menurun dan tanda dehidrasi. Kelainan kongenital pada neonatus yang sering disertai terjadinya GGA yaitu *low set ear, meningocele, ambiguous genitalia*, atresia ani, defek dinding abdomen, kriptorkidismus, hipospadia.²⁹

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan untuk menegakkan diagnosis GGA meliputi :

a. Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan darah meliputi darah lengkap, elektrolit darah, waktu pembekuan darah, gula darah, analisis gas darah dan albumin dalam serum.^{5,29}

Peningkatan kadar kreatinin dalam darah di atas 1 mg/dL dan kadar nitrogen urea darah >20 mg/dL dapat digunakan untuk menentukan terjadinya GGA pada neonatus. Pengukuran kadar kreatinin dipakai untuk menentukan laju filtrasi glomerulus pada neonatus, adapun pemeriksaan kadar kreatinin sebaiknya dilakukan lebih dari 48 jam setelah persalinan agar tidak terpengaruh kadar kreatinin dari ibu. Dan untuk evaluasi penegakkan diagnosis dan perbaikan setelah pengobatan hendaknya dilakukan setiap 24 jam, karena perubahan yang terjadi biasanya berlangsung lebih dari 24 jam.^{34,35} Nouri dkk (2008) melakukan penelitian terhadap fungsi ginjal pada bayi baru lahir dilihat dari kadar kreatinin dalam darah. Pemeriksaan ini dilakukan pada hari kedua dan kelima setelah persalinan.³⁶

Urinalisis harus dilakukan secepatnya kecuali terjadi anuria karena banyak membantu dalam mencari etiologi. Pemeriksaan urin dilakukan sebelum pemberian diuretik. Pemeriksaan urin ditemukan : berat jenis $> 1,020$, proteinuri +/+++, hematuri minimal +/+++, silinder hialin atau granula halus (+).^{34,35}

Indeks urin digunakan untuk membedakan GGA prerenal atau renal. Dasar dari pemeriksaan ini adalah dengan melihat integritas fungsi tubulus ginjal. Pada GGA prerenal fungsi reabsorpsi tubulus masih baik, masih dapat menyerap natrium dan air sehingga didapat urin yang pekat dengan berat jenis yang tinggi ($>1,020$) dan osmolalitas tinggi ($>400\text{mOsm/kg}$). Pada GGA renal telah terjadi kerusakan tubulus, sehingga tidak dapat memekatkan urin, didapatkan kelainan pada urin dengan berat jenis rendah ($<1,020$) dan osmolalitas rendah ($<400\text{ mOsm/kg}$). Sejalan dengan pemeriksaan BJ dan osmolalitas urin karena daya reabsorpsi tubulus terganggu maka penyerapan Na urin terganggu hingga kadarnya pada GGA renal menjadi tinggi ($>40\text{ mEq/L}$). Sedangkan pada GGA prerenal rendah ($<20\text{ mEq/L}$).³⁷

Pemeriksaan fraksi natrium (FeNa) yaitu fraksi Na yang diekskresikan dalam urin pada GGA prerenal rendah yaitu $<1\%$, menunjukkan 99% Na direabsorpsi tubulus, sedangkan pada GGA renal tinggi $>2\%$. Hal ini menunjukkan kemampuan reabsorpsi Na pada GGA renal berkurang.³⁷

Renal Failure index (RFI) digunakan untuk membedakan GGA renal dan prerenal. RFI pada neonatus GGA prerenal < 3 dan pada GGA renal $> 11,6\%$.³⁷

b. Pemeriksaan radiologis

Pemeriksaan radiologis juga dapat dilakukan untuk mendukung diagnosis, diantaranya ultrasonografi dan pielografi intravena. Tujuan dari pemeriksaan radiologis adalah untuk menentukan adakah ginjal, besarnya, obstruksi saluran kemih dan melihat aliran darah ginjal.^{34,37}

c. Biopsi ginjal

Hanya dilakukan apabila dicurigai adanya glomerulonefritis progresif cepat atau nefritis interstitial.³⁴

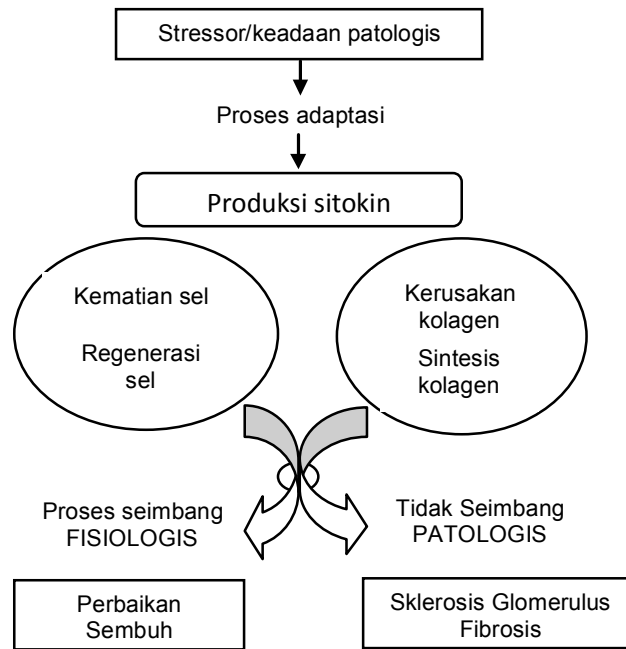
Tabel 2. Indeks diagnostik GGA pada neonatus

Tes	GGA prerenal	GGA renal
Rasio nitrogen darah/kreatinin	>30	<20
Fraksi ekskresi natrium	<2,5	>3
Natrium urin	<20	>50
Osmolaritas urin	>350	<300
USG	Normal	Dapat abnormal
Respon terhadap cairan	Output urin meningkat	Output urin tidak meningkat

Sumber : Vogt dkk³⁷

2.3 Mekanisme Kerusakan Ginjal

Kerusakan sel ginjal dapat disebabkan oleh faktor mekanik maupun proses inflamasi. Sel-sel mesangium yang terluka akan berperan sebagai suatu perangsang untuk mengawali proses perbaikan jaringan, seperti halnya kulit yang terkena pisau. Jadi perlukaan sel glomerulus tersebut sebagai awal terjadinya mekanisme dasar perbaikan jaringan normal.²⁹



Gambar 1. Mekanisme kerusakan ginjal ²⁹

2.4 Mekanisme Kerusakan Ginjal akibat Asfiksia

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa ginjal akan mengalami kerusakan pada keadaan hipoksia. Beberapa mekanisme telah diimplikasikan dalam kematian sel-sel di ginjal akibat terjadinya hipoksia.

Asfiksia akan menimbulkan kejadian biokimiawi tingkat seluler yang akan menurunkan fungsi sel hingga terjadi kematian sel. Hipoksia tingkat jaringan dan iskemia mengakibatkan depolarisasi dari membran glomerulus, penurunan homeostasis seluler dan perubahan metabolisme energi.³⁵

Keadaan asfiksia akan mengakibatkan iskemia. Iskemia akan memberikan akibat yang lebih hebat dari hipoksia karena menyebabkan perfusi jaringan kurang baik sehingga glukosa sebagai sumber energi tidak dapat mencapai jaringan dan hasil metabolisme anaerob tidak dapat dikeluarkan dari jaringan.^{1,17}

Ginjal, beberapa saat setelah terjadinya iskemia, bagian superfisial glomerulus mengalami peningkatan aliran darah dan filtrasi dibandingkan dengan juxtameduler glomerulus. Penurunan aliran darah di juxtameduler akan mengakibatkan penurunan aliran di medula karena juxtameduler menyuplai darah pada medula ginjal. Keadaan iskemia juga mengakibatkan hiperemia pada medula yang ditandai dengan kongesti pembuluh darah dan penurunan aliran darah di juxtameduler. Fungsi ginjal juga diketahui berbanding terbalik dengan derajat hiperemia medula ginjal dan jika hiperemia ini hilang maka akan terjadi perbaikan dari fungsi ginjal.³⁸

Asfiksia akan timbul di tingkat organ jika terjadi kegagalan dalam proses oksigenasi di tingkat organ. Pada asfiksia akan terjadi peningkatan PaCO_2 , penurunan PaO_2 dan pH. Bagaimanapun, jaringan akan tetap mengkonsumsi oksigen dalam darah sampai PaO_2 mencapai kadar yang sangat rendah. Akan terjadi hipoksia jaringan dan metabolisme anaerob yang menghasilkan asam laktat. Keadaan ini akan dikompensasi dengan mekanisme *buffer* bikarbonat dalam darah. Gangguan dari metabolisme tampak dari penurunan kadar ATP akibat metabolisme anaerob dan peningkatan kadar laktat akan berakibat kerusakan sel dan jaringan. Kerusakan ini diakibatkan ion hidrogen pada asam laktat bersifat toksik pada sel dan jaringan.³⁹

PO_2 di medula ginjal lebih rendah dibandingkan PO_2 di arteri dan keadaan ini dijaga oleh adanya difusi oksigen antara cabang pembuluh darah arteri dan vena dari vasa recta.³⁹

Kerusakan ginjal dapat ditandai dengan sklerosis pada glomerulus dan fibrosis pada tubulointerstisial. Kerusakan ini disertai dengan adanya peningkatan proliferasi seluler dan deposisi dari matriks ekstraseluler.⁴⁰ Moran dkk (2002) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa hipoksia mengakibatkan 70-80% kerusakan pada ginjal berupa sklerosis pada glomerulus.⁴¹ Sahai dkk (2009) dalam penelitiannya memaparkan mengenai hipoksia dapat meningkatkan proliferasi sel mesangial ginjal. Hal ini diakibatkan karena keadaan hipoksia akan meningkatkan *thymidine* dan ekspresi matriks protein ekstraseluler di sel mesangial yang akan diikuti dengan peningkatan jumlah sel secara signifikan dibandingkan sel normoksia.⁴⁰

Hipoksia juga akan meningkatkan kadar mRNA dari kolagen tipe IV, fibronectin dan laminin dalam 72 jam sejak terjadinya hipoksia dibandingkan sel normoksia. Saat 72 jam setelah hipoksia, kadar mRNA dari matriks protein ekstraseluler tersebut akan naik sebanyak dua sampai tiga kalinya. Peningkatan ekspresi matriks protein ekstraseluler juga dikarenakan adanya penurunan aktivitas dari gelatinase dan peningkatan ekspresi inhibitor metalloproteinase.⁴⁰

Hipoksia ginjal juga mengakibatkan peningkatan aktivasi *protein kinase C* (PKC) pada sel mesangial ginjal. PKC merupakan molekul yang penting dalam pertumbuhan dan diferensiasi sel. Aktivasi PKC dapat bersifat akut dan dapat berkelanjutan. Hipoksia juga akan meningkatkan kadar calcium (Ca) intraseluler di sel mesangial.⁴⁰

Orphanides dkk (2007) mengemukakan bahwa hipoksia akan memacu sintesis *specific growth factors* di sel dan jaringan, diantaranya eritropoetin, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet derived growth factor* (PDGF), *endothelin-1* (ET-1), *interleukin-6* (IL-6) dan *transforming growth factor-β1* (TGF-β1). Peningkatan kadar TGF-β1 di sel mesangial dimulai saat 2 jam setelah terjadinya hipoksia dan kadar maksimal didapatkan pada saat 72 jam setelah hipoksia, hal ini bersamaan dengan peningkatan kadar matriks protein ekstraseluler.⁴² TGF-β1 terlibat pada proses degenerasi jaringan parenkim. Pada ginjal, TGF-β1 menyebabkan fibrosis glomerulus dan tubulointerstisial dengan merangsang sintesis matriks ekstraseluler dan menekan degradasinya. TGF-β1 dapat menginduksi apoptosis sel endotel, podosit dan merubah sel epitel tubulus menjadi miofibroblas.⁴³

Patofisiologi

Asfiksia akan mengakibatkan GGA dikarenakan gangguan aliran distribusi darah sehingga bersifat GGA pre renal. GGA pre renal ditandai dengan LFG yang normal dan meningkatnya reabsorpsi air dan elektrolit pada tubulus. Menurunnya aliran darah pada nefron bagian distal akan menstimulasi apparatus juxtaglomerulus untuk mensekresi renin yang mengakibatkan peningkatan pelepasan aldosteron sehingga meningkatkan reabsorpsi natrium.²⁶

Menurunnya aliran darah akan menurunkan volume intravaskuler sehingga menstimulasi pelepasan vasopressin dan reabsorpsi air dari duktus kolektivus. Hal ini akan bermanifestasi sebagai oliguria, menurunnya kadar natrium dalam urin dan

meningkatkan osmolalitas urin. Kadang tidak terjadi oliguria dikarenakan kurang responsifnya ginjal terhadap vasopressin.²⁶

Keadaan hipoperfusi dan anoksia yang berkepanjangan awalnya akan mengakibatkan nekrosis tubuler akut. Kerusakan sel epitel tubulus ginjal akan mengganggu kerja filtrasi glomerulus di mana terjadi obstruksi pada tubulus dan terjadi *backleak* filtrasi glomerulus. Segmen S3 pada tubulus proksimal merupakan bagian yang rentan terjadi kerusakan karena iskemia atau perlukaan, kemudian diikuti segmen S1, S2 dan *pars ascenden* dari ansa Henle. Gangguan hemodinamik ini akan menurunkan suplai darah dan oksigen pada medula ginjal sehingga akan terjadi vasokonstriksi dan kongesti pada pembuluh darah medula ginjal. Sel darah juga berperan akan kerusakan ini diantaranya leukosit akan melepaskan sitokin yang bersifat vasokonstriktor seperti leukotrien dan tromboksan yang mengakibatkan kerusakan sel endotel.²⁶

Kerusakan pada sel endotel memacu produksi endothelin (ET). Bentuk isoform dari ET yaitu ET1 mempunyai kemampuan vasokonstriktor yang kuat. *Nitric oxide* (NO) yang diproduksi oleh sel endotel normalnya akan melawan pengaruh vasokonstriksi dari ET1. Produksi NO pada sel endotel yang normal dikendalikan oleh *nitric oxide synthase* (NOS), dan kerusakan pada sel endotel akan menurunkan produksi NOS sehingga tidak akan terjadi perlawanan terhadap efek vasokonstriktor.²⁶

Keadaan hipoksia akan menurunkan produksi dari *nitric oxide* (NO). Menurunnya kadar NO pada sel mesangial ginjal akan berakibat kerusakan pada glomerulus ginjal. Produksi NO mempunyai keuntungan diantaranya akan menghambat proses adhesi, proliferasi dan sintesis matriks ekstraseluler di sel mesangial ginjal. Turunnya kadar NO ini dikarenakan adanya peningkatan sintesis TGF- β 1 pada keadaan hipoksia. TGF- β 1 akan menghambat aktifitas dan produksi NO di sel mesangial dan sel epitel tubulus proksimal. Sehingga akan terjadi peningkatan proliferasi sel dan matriks protein ekstraseluler.⁴⁰

Dauber dkk (1996) dalam penelitian terhadap 7 orang neonatus dengan asfiksia perinatal menemukan 4 dari 7 orang neonatus dengan gagal ginjal. Gejala utama oliguria disertai peningkatan *blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin. Gagal ginjal diduga terjadi karena ginjal sangat sensitif terhadap hipoksia. Hipoksia yang terjadi dalam 24 jam pertama kehidupan akan mengakibatkan iskemia ginjal yang awalnya bersifat sementara namun bila hipoksia berlanjut akan menyebabkan kerusakan korteks dan medula yang bersifat menetap.⁴⁵

Beberapa penelitian mengenai pengaruh hipoksemia terhadap kerusakan ginjal telah dilakukan. Selama kejadian hipoksia, laju filtrasi glomerulus ginjal dan aliran urin pada neonatus masih konstan, akan tetapi terjadi penurunan aliran darah ginjal dan peningkatan tahanan pembuluh darah ginjal dan fraksi filtrasi, di mana vasokonstriksi pada pembuluh darah ginjal yang berhubungan dengan keadaan hipoksia akan banyak terjadi pada pembuluh darah yang efferen dibandingkan

afferent. Hipoksia pada ginjal juga mengakibatkan peningkatan fraksi ekskresi dari natrium dan klorida sama seperti peningkatan osmolalitas urin dan penurunan klirens dari ginjal.³⁵

Akhirnya, hipoksia ginjal dapat menimbulkan gangguan perfusi dan dilusi ginjal, serta kelainan filtrasi glomerulus. Hal ini timbul karena proses redistribusi aliran darah akan menimbulkan beberapa kelainan ginjal antara lain nekrosis tubulus dan berakhir dengan gagal ginjal.⁴⁴