

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Acute Kidney Injury (AKI)

2.1.1 Definisi *Acute Kidney Injury* (AKI)

Gagal ginjal akut (*Acute Kidney Injury*) merupakan penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba dalam waktu singkat, baik itu dalam hitungan hari atau minggu. Hal ini dikarenakan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) yang menyebabkan peningkatan kadar serum kreatinin dan kadar nitrogen urea di dalam darah (BUN) (Hoste, *et al.*, 2018; Kellum, *et al.*, 2021).

2.1.2 Klasifikasi *Acute Kidney Injury* (AKI)

Tabel 2.1 Kriteria Acute Kidney Injury (AKI) Berdasarkan RIFLE

RIFLE Kriteria	Solan GFR Kriteria	Kriteria Pengeluaran Urin
Resiko	GFR menurun >25% dari baseline	<0.5 mL/kg/jam selama 6 jam
Cedera	GFR penurunan >50% dari baseline	<0.5 mL/kg/jam selama 12 jam
Kegagalan	GFR penurunan >75% dari baseline atau serum kreatinin serum ≥ 4 mg/ dL	<0.3 mL/kg/jam selama 24 jam
Kehilangan	Kehilangan fungsi total (RRT) selama berminggu	Anuria ≥ 12 jam
ESKD	RRT > 3 bulan	

AKI (Acute Kidney Injury) di klasifikasikan menurut beberapa kriteria yaitu RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, and End-Stage Kidney Disease), AKIN (Acute Kidney Injury Network), dan KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) (Dipiro, 2023). Bahkan Kriteria KDIGO telah divalidasi di seluruh populasi pasien yang berbeda dan stadiumnya

berkorelasi erat dengan kematian, biaya, dan lama rawat inap di rumah sakit (Pereira, *et al.*, 2017)

Tabel 2.2 Kategori Acute Kidney Injury (AKI) Berdasarkan AKIN dan KDIGO

AKIN Kriteria	S Kriteria	Kriteria Pengeluaran Urin
Stage 1	Keningkatan $S \geq 0.3$ mg/dl ($27 \mu\text{mol/L}$ atau 1.5 sampai 2 peningkatan dari baseline	<0.5 mL/kg/jam selama 6 jam
Stage 2	Serum kreatinin serum meningkat >2 sampai 3 kali dari baseline Peningkatan	20.5 mL/kg/jam selama 12 jam
Stage 3	$S > 3$ kali lipat dari baseline atau $S \geq 4\text{mg/dL}$ ($354 \mu\text{mol/L}$) dengan peningkatan minimal 0.5 mg/d ($44 \mu\text{mol}$) atau RRT	<0.3 mL/kg/jam selama ≥ 24
KDIGO Kriteria	S Kriteria	Kriteria Pengeluaran Urin
Stage 1	Peningkatan $S \geq 0.3$ mg/dL ($\geq 27 \mu\text{mol/l}$) atau 1.5-1.9 dari baseline	<0.5 mL/kg/jam selama 6-12 jam
Stage 2	S meningkat ≥ 2 -2.9 dari baseline	<0.5 mL/kg/jam selama ≥ 12 hours
Stage 3	S peningkatan 3 kali dari baseline $S \geq 4\text{mg/dL}$ ($354 \mu\text{mol/L}$) atau RRT	Anuria ≥ 12 jam

2.1.3 Etiologi Acute Kidney Injury (AKI)

Etiologi AKI dapat dibagi menjadi tiga kategori besar berdasarkan lokasi anatomi cedera yang terkait dengan faktor pencetus. Manajemen pasien yang datang dengan gangguan ini sebagian besar didasarkan pada identifikasi etiologi spesifik yang bertanggung jawab atas AKI pasien. Secara tradisional, penyebab AKI telah dikategorikan sebagai (a) prerenal, yang diakibatkan oleh penurunan perfusi ginjal pada jaringan parenkim yang tidak rusak, (b) intrinsik, akibat kerusakan struktural pada ginjal yang terjadi pada tubulus akibat iskemik atau

toksik, dan (c) postrenal, yang diakibatkan karena terhalangnya aliran urin di bagian hilir ginjal (Dipiro, 2023)

- a) *Acute Kidney Injury* prerenal disebabkan oleh peningkatan kreatinin serum dan urea darah dan hasil dari penurunan perfusi ginjal, yang mengarah ke penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR).
- b) *Acute Kidney Injury* intrinsik dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Yang paling umum adalah nekrosis tubular akut (Acute Tubular Necrosis), glomerulonefritis yang berkembang pesat, dan nefritis interstitial. Kemudian penyakit pembuluh darah, termasuk sindrom uraemik hemolitik, purpura trombotik trombositopenik, dan lain-lainnya, juga bisa menjadi penyebab AKI secara intrinsik ini.
- c) *Acute Kidney Injury* postrenal disebabkan oleh penyumbatan sistem penampungan air kemih oleh massa intrinsik atau ekstrinsik.

2.1.4 Patofisiologi *Acute Kidney Injury* (AKI)

Ginjal mempertahankan homeostasis cairan tubuh, elektrolit, osmolalitas dan pH, mengeluarkan produk sisa metabolisme dan mengeluarkan hormon dan molekul bioaktif. Karena AKI mengganggu homeostasis, AKI dalam keadaan parah berpotensi sangat mematikan, kecuali jika terapi penggantian ginjal (KRT) berhasil mempertahankan homeostasis sampai fungsi ginjal pulih. AKI dalam keadaan kegagalan multiorgan sering kali mematikan meskipun sudah dilakukan terapi penggantian ginjal (KRT) (Uchino, *et al.*, 2005).

Ginjal terdiri dari nefron, unit fungsional kecil yang independen dengan bagian glomerulus yang menyaring cairan dan molekul kecil dari darah dan satu tubulus yang menyerap kembali sebagian besar molekul yang disaring dan

mengeluarkan produk sisa metabolisme, memekatkan urin menjadi 1-2 liter per hari (Prowle, *et al.*, 2014). Jumlah nefron ditetapkan pada saat lahir dan menurun seiring bertambahnya usia, mulai dari usia sekitar 25 tahun. Seiring bertambahnya usia, maka aktivitas metabolisme juga menurun, individu yang sehat pada usia 70 tahun dapat bertahan hidup hanya dengan setengah dari jumlah nefron semula tanpa adaptasi. Namun, *endowment nefron* yang rendah saat lahir atau kehilangan nefron di luar proses penuaan normal akan memperpendek umur ginjal. Oleh karena itu, kejadian penyakit ginjal kronis (PGK/CKD) dan gagal ginjal yang memerlukan terapi penggantian ginjal (KRT) meningkat pada populasi lansia. AKI dan CKD saling berkaitan karena AKI dapat menyebabkan kehilangan nefron yang tidak dapat dipulihkan pada setiap fase kehidupan serta memperpendek usia ginjal. Dengan demikian, AKI merupakan faktor risiko penting untuk CKD, terutama pada populasi yang menua.

Hilangnya fungsi ekskresi ginjal mengimplikasikan gangguan pada fungsi utama ginjal yaitu mempertahankan homeostasis. Misalnya melalui ekskresi produk sisa metabolisme. Kadar kreatinin serum dan nitrogen urea sering digunakan sebagai biomarker penurunan fungsi ginjal, tetapi penggunaannya sendiri kurang memperhatikan fungsi ekskresi ginjal. Homeostasis cairan terpengaruh, karena penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) dan aktivasi sistem renin-angiotensin meningkatkan retensi cairan, yang bermanifestasi sebagai edema perifer, efusi ruang ketiga, dan kongesti paru, terutama pada mereka yang mengalami gagal jantung. Selain itu, karena keluaran urin menentukan ekskresi kalium, hiperkalemia merupakan komplikasi umum dari AKI yang parah. Ketika hiperkalemia menyebabkan perubahan elektrokardiogram, AKI menjelma

menjadi keadaan darurat medis dan memerlukan intervensi segera. Hiponatremia dan hipernatremia dapat terjadi ketika ginjal kehilangan kapasitas untuk memekatkan atau mengencerkan urin sesuai kebutuhan. Gangguan pembersihan fosfat menyebabkan hiperfosfatemia (Weyker, *et al.*, 2016).

AKI juga mempengaruhi homeostasis asam-basa. Penurunan kapasitas ekskresi asam tetap pada pasien dengan AKI menyebabkan asidosis metabolik tubular dan kompensasi pernapasan melalui peningkatan dorongan ventilasi. Meskipun asidosis metabolik hiperkloremia berkembang pada awalnya, pelebaran kesenjangan anion sering terlihat sebagai hasil akumulasi fosfat, sulfat dan anion organik kecil dalam aliran darah (Meijers, B, *et al.*, 2009) . Penurunan kapasitas untuk mengeluarkan produk sisa metabolisme diindikasikan oleh azotemia tetapi menyiratkan gangguan homeostasis dari ratusan, bahkan ribuan, metabolit lain yang bukan merupakan produk sisa, yang secara bersama-sama menyebabkan gejala uraemia, seperti kelelahan, tremor, atau kebingungan (Lee, *et al.*, 2018).

Gagal ginjal mempengaruhi sebagian besar sistem organ tubuh. Banyak dari racun uremik yang berhubungan dengan AKI berasal dari mikrobiota usus, seperti indoksil sulfat atau p-kresil sulfat. Mikrobiota itu sendiri mengalami pergeseran dalam komposisinya, karena AKI dan asidosis yang menyertainya, seperti azotemia, iskemia usus, dan perubahan lain dari lingkungan mikro usus yang memengaruhi sekresi dan metabolit mikrobiota yang diperlukan untuk fisiologi manusia normal paru-paru dipengaruhi oleh hiperpnea untuk mengimbangi asidosis metabolik, hipervolemia, sitokin, stres oksidatif, dan elemen sitotoksik dari puing-puing sel nekrotik yang kemudian dilepaskan oleh nekrosis parenkim pada ginjal, yang menyebabkan cedera mikrovaskuler, dan

pada akhirnya menyebabkan sindrom gangguan pernapasan akut. AKI memengaruhi fungsi jantung melalui asidosis, hiperkalemia, toksin uraemik, hipervolemia, hipertensi, dan inflamasi sistemik. Ensefalopati uremik juga melibatkan respons stres oksidatif sistemik (Sharfuddin & Molitoris, 2011).

Endowment nefron rendah mengacu pada penurunan fungsi ekskresi ginjal dan sering kali juga cedera jaringan. Penipisan volume, syok hemoragik, dan gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang berkurang, sindrom hepatorenal, kongesti vena, atau hiperkalsemia dapat menyebabkan hipoperfusi ginjal yang berpotensi reversibel yang secara sementara menurunkan GFR tanpa cedera parenkim, namun ketika iskemia berlanjut, cedera tubulus iskemik dapat berubah menjadi nekrosis tubulus. Obat-obatan nefrotoksik dan agen radiokontras berkontribusi pada AKI pada pasien yang dirawat di rumah sakit dan juga merupakan penyebab umum AKI yang didapat di masyarakat. Ada banyak mekanisme yang terlibat, tetapi sebagian besar obat dapat diklasifikasikan ke dalam enam kategori utama. Pertama, beberapa obat, terutama kemoterapi seperti cisplatin dan antimikroba seperti amfoterisin atau aminoglikosida, memiliki nefrotoksisitas kimiawi langsung. Obat-obatan yang dibersihkan melalui ginjal, seperti vankomisin, sangat bermasalah karena disfungsi ginjal yang diinduksi oleh obat dapat menyebabkan akumulasi obat dan metabolitnya, yang selanjutnya memperkuat toksisitas. Kedua, beberapa agen bersifat nefrotoksik melalui mekanisme yang diperantarai oleh kekebalan tubuh, yang menyebabkan nefritis tubulointerstitial alergi, yang dapat sulit didiagnosis karena kurangnya tanda-tanda yang jelas. Ketiga, beberapa obat penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE) dan penghambat reseptor angiotensin, dapat menyebabkan penurunan GFR dengan

mempengaruhi hemodinamik intrarenal. Obat-obatan dengan efek hemodinamik pada perfusi ginjal dapat melindungi nefron dari perkembangan yang berhubungan dengan hiperfiltrasi menjadi PGK, meskipun penurunan perfusi ginjal yang substansial dan terus-menerus dapat menyebabkan nekrosis tubular akut iskemik (ATN). Keempat, ketika metabolit obat mengkristal di dalam tubulus ginjal, mereka dapat menyebabkan obstruksi aliran urin intrarenal dan cedera ginjal. Kelima, mekanisme kerja beberapa obat dapat berkontribusi terhadap AKI, misalnya kegagalan perdarahan intrarenal yang berhubungan dengan antikoagulan oral atau nefropati urat akut yang berhubungan dengan obat-obat urikosurik. Kemudian yang terakhir ekskresi ginjal dari beberapa obat atau metabolit obat bersaing dengan kreatinin pada transporter tubular yang sama, menurut AKI, meskipun fungsi ginjal lainnya tetap tidak terpengaruh (Peired, *et al.*, 2020).

Kerusakan sebagian besar nefron tergantung pada tingkat keparahan AKI, yang berarti CKD pasca AKI menandakan berkurangnya umur ginjal. Albuminuria setelah AKI merupakan indikator klinis CKD, meskipun GFR tampak pulih sepenuhnya. Pengaruh AKI terhadap umur ginjal paling jelas terlihat pada orang dewasa yang lebih tua, di mana kehilangan nefron yang berhubungan dengan AKI menambah kehilangan nefron yang berhubungan dengan usia dan, sering menyebabkan CKD karena cedera sebelumnya atau nefropati kronis, yang disebut sebagai AKI pada CKD. Dengan demikian, karena ATN mengimplikasikan kehilangan nefron, tingkat keparahan ATN menentukan efeknya pada umur ginjal. Pada kasus yang ekstrim, ATN yang parah dapat menyebabkan gagal ginjal dengan kebutuhan akan KRT yang terus-menerus

(Odutayo, *et al.*, 2017).

Proses patofisiologis AKI melibatkan AKI prerenal, AKI intrinsik, dan AKI postrenal.

2.1.4.1 AKI Prerenal

Patofisiologi penyakit prerenal ini beragam. Untuk memahami penyebabnya, penting untuk mengetahui konsep bahwa perfusi ginjal dan GFR memiliki korelasi langsung. Setiap kali terjadi hipotensi atau perfusi sistemik yang buruk, baroreseptor di arteri dan reseptor di jantung mengenali perubahan ini. Sebagai respons, mereka meningkatkan tonus simpatis. Penurunan perfusi yang dirasakan oleh arteriol aferen menyebabkan peningkatan sekresi renin dan sekresi hormon antidiuretik. Arteriol aferen dapat mempertahankan perfusi yang adekuat hingga tekanan darah sistolik turun di bawah 80 mmHg (Manzoor & Bhatt, 2023).

Renin merupakan enzim protein yang dilepaskan oleh sel-sel jukstaglomerulus yang terdapat pada dinding arteriol aferen, yang bekerja dengan cara mengubah angiotensin 1 menjadi angiotensin 2. Angiotensin 2 kemudian meningkatkan sintesis aldosteron, menyebabkan vasokonstriksi, dan stimulasi sistem saraf simpatik. Selain itu, ketika terjadi penurunan curah jantung yang ringan hingga sedang, angiotensin 2 bekerja pada arteriol eferen untuk mempertahankan fraksi filtrasi. Jika dalam keadaan ini, volume intravaskular atau curah jantung menurun lebih lanjut, maka peningkatan tambahan angiotensin 2 akan menyebabkan konstriksi arteriol aferen dan penurunan GFR berikutnya (Radi, 2018).

Efek gabungan dari proses-proses ini menjaga aliran darah ke jantung dan

otak, tetapi pada gilirannya, hal itu menyebabkan vasokonstriksi sirkulasi ginjal, splanknik, dan mukokutan. Vasokonstriksi ginjal, seperti yang disebutkan sebelumnya, menyebabkan penurunan GFR. Sebaliknya, jika mekanisme kompensasi ini tidak efektif pada pasien tertentu, penurunan terus-menerus dalam curah jantung, atau tekanan arteri juga akan menyebabkan penurunan GFR. Perfusi ginjal juga dapat terganggu dalam kondisi yang menyebabkan edema/anasarka. Dalam kasus ini, perfusi ginjal menurun karena disfungsi splanknik dan jantung menyebabkan pengumpulan darah vena (Andreucci *et al.*, 2017).

Pasien yang berisiko terkena AKI prerenal sangat rentan terhadap perubahan tonus arteriolar aferen dan eferen, karena mereka mungkin tidak dapat mengkompensasi dengan mudah. Beberapa obat mengganggu respons adaptif ginjal ini, dan pengurangan tekanan hidrostatik glomerulus yang dihasilkan memicu penurunan GFR yang tiba-tiba dan kadang-kadang disebut sebagai AKI fungsional. Penyebab umum sindrom ini adalah penurunan resistensi arteriolar eferen sebagai akibat dari inisiasi ACE inhibitor atau ARB. Misalnya, individu dengan gagal jantung sering diberi ACE inhibitor atau ARB untuk membantu meningkatkan fungsi ventrikel kiri, tetapi jika dosis dititrasi terlalu cepat, mereka mungkin mengalami penurunan GFR. Jika peningkatan Scr kurang dari 30% dari awal dan kadar serum kalium berada dalam kisaran normal, pengobatan umumnya dapat dilanjutkan. Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) juga dapat mengendapkan AKI pada individu yang rentan karena dampaknya pada produksi prostaglandin ginjal dan vasodilatasi arteriolar aferen, yang diandalkan beberapa pasien untuk mempertahankan GFR (Dipiro, 2023).

2.1.4.2 AKI Intrinsik

AKI intrinsik dihasilkan dari kerusakan langsung pada ginjal dan dikategorikan berdasarkan struktur yang terluka di dalam ginjal: pembuluh darah, glomeruli, tubulus, dan interstisium.

a. Kerusakan pembuluh darah ginjal

Meskipun pembuluh darah yang lebih kecil juga dapat terhalang oleh aterom boli atau tromboemboli, kerusakannya terbatas dan perkembangan AKI yang signifikan secara klinis tidak mungkin terjadi. Namun, sel kecil ini rentan terhadap proses inflamasi yang menyebabkan kerusakan mikrova dan disfungsi pembuluh darah ketika kapiler ginjal terpengaruh. Neutrofil menyerang dinding pembuluh darah, menyebabkan kerusakan yang dapat mencakup pembentukan trombus, infark jaringan, dan pengoposan kolagen di dalam struktur pembuluh darah. Vaskulitis ginjal difus bisa parah dan meningkatkan nekrosis tubulus akut iskemik (ATN) yang menyertainya. Hipertensi yang tidak diobati juga dapat membahayakan aliran darah mikrovaskular ginjal, menyebabkan kerusakan kapiler ginjal (Dipiro, 2023).

b. Kerusakan glomerulus

Kerusakan glomerulus adalah penyebab AKI yang tidak umum. Glomerulus berfungsi untuk menyaring cairan dan zat terlarut ke dalam tubulus sambil mempertahankan protein dan komponen darah besar lainnya di ruang intravaskular. Cedera ginjal dapat berkembang ketika kompleks imun yang bersirkulasi disimpan di glomeruli dan menyebabkan reaksi inflamasi (misalnya, nefritis lupus, nefropati IgA) (Ostermann & Liu, 2017).

c. Kerusakan tubulus

Sebagian besar kasus AKI intrinsik disebabkan oleh ATN, yang dapat disebabkan oleh iskemia ginjal atau paparan nefrotoksin (misalnya, aminoglikosida, pewarna kontras). Tubulus yang terletak di dalam medula ginjal sangat berisiko mengalami cedera iskemik, karena bagian ini aktif secara metabolik dan dengan demikian memiliki kebutuhan oksigen yang tinggi. Namun, dibandingkan dengan korteks, menerima pengiriman oksigen yang relatif rendah. Dengan demikian, kondisi iskemik yang disebabkan oleh hipotensi parah atau paparan obat vasokonstriksi secara istimewa mempengaruhi tubulus lebih dari bagian ginjal lainnya (Dipiro, 2023).

Evolusi klinis ATN ditandai dengan empat fase berbeda: inisiasi, ekstensi, pemeliharaan, dan pemulihan. Cedera sel epitel tubulus ginjal adalah ciri khas fase inisiasi yang diakibatkan oleh vasokonstriksi dan iskemia, dan menyebabkan pengurangan GFR. Bertentangan dengan namanya, ATN tidak hanya ditandai dengan nekrosis dan kematian sel tetapi juga oleh spektrum besar cedera seluler yang biasanya melibatkan kerusakan subletal pada sel. Tingkat cedera tidak hanya tergantung pada tingkat keparahan dan durasi iskemia tetapi juga pada sensitivitas sel-sel ginjal terhadap kerusakan yang dapat bervariasi berdasarkan metabolisme sel, lokasi fisik di dalam ginjal, tingkat perfusi darah regional, status oksigenasi, dan permeabilitas membran. Selanjutnya, perubahan struktur sitoskeletal menyebabkan hilangnya polaritas epitel dan fungsi penghalang. Akibatnya, filtrat glomerulus mulai bocor kembali ke interstitium dan diserap kembali ke dalam sirkulasi sistemik. Selain itu, urin yang rendah terhalang oleh akumulasi sel epitel yang terkelupas, puing-puing sel, dan pembentukan gips (Ostermann & Liu, 2017; Bevc *et al.*, 2017).

d. Kerusakan interstisial

Nefritis interstisial akut (AIN) adalah reaksi imun hipersensitivitas tertunda idiosinkratik yang paling sering disebabkan oleh obat-obatan dan lebih jarang oleh infeksi, penyakit autoimun, atau penyebab idiopatik. AIN ditandai dengan peradangan tubular dan interstisial, dan edema dengan lesi yang terdiri dari sel mononuklear, dengan dominasi limfosit (terutama limfosit CD4+ T) dan monosit atau makrofag. Proses patogen spesifik tergantung pada penyebab AIN. Penyakit yang diinduksi obat ditandai dengan sel epitel tubulus interstisial ginjal dan ginjal yang mengenali agen yang menyinggung sebagai imunogenik dan aktivasi limfosit T yang menginduksi molekul proinflamasi. Setelah peradangan interstisial akut terjadi, ia dapat berkembang dengan cepat ke proses fibronik yang lebih destruktif yang ditandai dengan peningkatan matriks interstisial, iskemia, atrofi tubular, dan fibrosis interstisial (Krishnan & Perazella, 2015; Joyce *et al.*, 2017). Prognosis AIN bervariasi tergantung pada penyebab spesifik, fungsi ginjal dasar, dan deteksi tepat waktu dari agen yang menyinggung; namun, diperkirakan hampir seperempat pasien mungkin tidak pulih fungsi ginjal dasar mereka (Joyce *et al.*, 2017).

2.1.4.3 AKI Postrenal

AKI pascaginjal terjadi setelah obstruksi akut aliran urin, yang meningkatkan tekanan intratubular dan dengan demikian menurunkan GFR. Selain itu, obstruksi saluran kemih akut dapat menyebabkan gangguan aliran darah ginjal dan proses inflamasi yang juga berkontribusi terhadap penurunan GFR. AKI pascaginjal dapat berkembang jika obstruksi terletak pada tingkat mana pun dalam sistem pengumpulan urin (dari tubulus ginjal hingga

uretra). Jika obstruksi berada di atas kandung kemih, maka harus melibatkan kedua ginjal (atau satu ginjal pada pasien dengan satu ginjal yang berfungsi) untuk menghasilkan gagal ginjal yang signifikan. Namun, pasien dengan insufisiensi ginjal yang sudah ada sebelumnya dapat mengembangkan AKI dengan obstruksi hanya pada satu ginjal. Obstruksi urin dapat muncul sebagai anuria atau aliran urin yang terputus-putus (seperti poliuria yang bergantian dengan oliguria) tetapi juga dapat muncul sebagai nokturia atau AKI nonoligurik. Pemulihan tepat waktu dari penyebab pra-ginjal atau pasca-ginjal biasanya menghasilkan pemulihan fungsi yang cepat, namun koreksi yang terlambat dapat menyebabkan kerusakan ginjal (Makris & Spanou, 2016).

2.1.5 Manifestasi Klinis *Acute Kidney Injury* (AKI)

Pada dasarnya, sebagian besar penyebab AKI sebenarnya tidak spesifik untuk ginjal karena ginjal sangat sensitif terhadap gangguan sistemik. Memang, penyebab yang paling umum adalah syok septik, pasca operasi besar, syok kardiogenik, dan hipovolemia (Polat, *et al.*, 2014). Sebagian besar kasus bersifat multifaktorial, dan, setelah kejadian yang menyebabkan cedera ginjal, banyak jalur patofisiologis terjadi, termasuk ketidakstabilan hemodinamik, disfungsi mikrosirkulasi, cedera sel tubulus, obstruksi tubulus, kongesti ginjal, trombus mikrovaskuler, disfungsi endotel, dan inflamasi (Dellepiane, *et al.*, 2016).

Ada beberapa gejala yang diyakini sebagai penanda bahwa seseorang sudah terdiagnosa AKI, diantaranya seperti mudah kelelahan, kehilangan nafsu makan, mual, dan muntah. Hal ini adalah bentuk dari akibat ketidakberfungsian organ-organ tubuh yang dikarenakan konsentrasi elektrolit tidak menjalankan fungsinya dengan baik. Kemudian dan gejala lain seperti otot terasa mulai lemah

dan detak ritme jantung mulai tidak stabil. Perlu diketahui bahwa otot memerlukan elektrolit agar dapat berfungsi sebagaimana seharusnya. Jantung dikendalikan oleh sejumlah otot (otot jantung), yang berarti jantung juga bergantung pada sejumlah elektrolit penting untuk berfungsi dengan baik. Tubuh akan berusaha mempertahankan fungsi jantung selama mungkin. Jika tubuh tidak bisa mengimbangi efek gagal ginjal akut, maka fungsi jantung akan terganggu, yang menyebabkan irama jantung jadi tidak beraturan. Hal inilah yang pada akhirnya dapat menyebabkan kurangnya suplai darah ke seluruh tubuh (Malek, *et al.*, 2018).

Secara teori jika seseorang terdiagnosa AKI, ada kemungkinan bahwa orang tersebut akan mengeluarkan urin dalam volume sedikit. Namun tidak menutup kemungkinan orang yang menghasilkan volume urin normal masih bisa terindikasi AKI karena mengalami peningkatan kadar kreatinin yang signifikan. Pada orang dewasa, produksi urin yang normal adalah 0,5-1 mL/jam /kg berat badan atau 1-2 L/hari. Kemudian pada anak-anak dan bayi, masing-masing sekitar 1 mL/jam/kg berat badan dan 2 mL/jam/kg berat badan dalam keadaan normal (Arnold, *et al.*, 2016).

Klasifikasi AKI yang saat ini digunakan secara luas dikembangkan oleh kelompok kerja *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) pada tahun 2012 dan mendefinisikan AKI sebagai peningkatan kadar kreatinin serum (SCr) hingga setidaknya 0,3 mg/dL dalam waktu 48 jam, peningkatan SCr hingga lebih dari 1,5 kali lipat dari nilai awal (yang diketahui atau diduga terjadi dalam 7 hari sebelumnya), atau penurunan output urin (UO) hingga kurang dari 0,5 mL/kg/jam selama 6 jam. Klasifikasi ini juga mengelompokkan berbagai tingkat

keparahan AKI dan memberikan kriteria yang dapat diterapkan dalam aktivitas klinis dan investigasi (KDIGO, 2012).

Serum kreatinin merupakan penanda yang tidak sensitif karena dapat diubah oleh faktor-faktor yang memengaruhi produksinya (usia, jenis kelamin, diet, massa otot, dan sepsis), pengenceran (pemberian cairan), eliminasi (disfungsi ginjal sebelumnya), dan sekresi (obat-obatan). Oleh karena itu, serum kreatinin tidak dapat digunakan sebagai estimasi akurat laju filtrasi glomerulus (GFR) dalam keadaan tidak stabil, dan tingkat disfungsi akibat berkurangnya massa otot, peningkatan katabolisme, atau keseimbangan cairan yang positif pada pasien yang kritis. Selain itu, sering kali diperlukan waktu 2-3 hari sebelum SCr meningkat setelah cedera ginjal ketika cedera ginjal terjadi dalam keadaan cadangan ginjal yang sesuai, yang berarti nefron lain meningkatkan fungsi untuk mengkompensasi nefron yang cedera, sehingga serum kreatinin mungkin tidak berubah meskipun terjadi kerusakan struktural yang sebenarnya (Moresco, *et al.*, 2018).

Biomarker urin dan serum yang potensial untuk AKI telah diidentifikasi, yaitu sistatin-C, neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), N-asetilglukosaminidase (NAG), kidney injury molecule 1 (KIM-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin 18 (IL-18), protein pengikat asam lemak tipe hati (L-FABP), calprotectin, angiotensinogen urin (AGT), mikroRNA urin, protein pengikat faktor pertumbuhan seperti insulin 7 (IGFBP7), dan penghambat jaringan metaloproteinase-2 (TIMP-2). Baik NGAL dan IGFBP7 dengan TIMP-2 adalah penanda yang paling menjanjikan yang telah divalidasi dalam berbagai pengaturan. Namun, peningkatan biaya dan kurangnya bukti substansial dari

peningkatan hasil merupakan batasan penting untuk penggunaan klinis mereka secara luas (Mehta, 2017).

2.1.6 Penatalaksanaan Terapi Dan Manajemen *Acute Kidney Injury* (AKI)

AKI harus ditangani dengan dukungan hemodinamik dan penggantian volume, sementara terapi AKI postrenal harus fokus pada menghilangkan penyebab obstruksi. Pada saat yang sama, komorbiditas pasien dan fungsi ginjal awal ginjal awal pasien perlu ditinjau. Hilangnya fungsi ginjal yang dikombinasikan dengan kondisi klinis lainnya, seperti gagal jantung dan hati, dikaitkan dengan mortalitas yang lebih tinggi. Terkadang, metode yang paling efektif untuk menangani AKI adalah pengobatan penyakit penyerta. Pada pasien yang juga menderita CKD, ginjal memiliki lebih sedikit cadangan, dan ada kemungkinan lebih besar untuk sembuh total mungkin tidak akan pernah terjadi. Pada AKI yang lebih parah, RRT mungkin diperlukan untuk mempertahankan cairan, elektrolit, dan keseimbangan asam-basa sambil membuang limbah yang menumpuk produk atau racun (Nakazawa, *et al.*, 2017).

Manajemen AKI intrarenal pada prinsipnya yaitu menangani penyebab AKI seperti menghindari zat pemicu alergen, menghindari toksin dan obat-obatan nefrotoksik, memberikan steroid dan imunosupresif, mengurangi penggunaan kontras, pemberian antibiotik, vasopressor dan cairan pada pasien sepsis. AKI Intrarenal disebabkan oleh kerusakan intersisium dan kapiler-kapiler ginjal. Kerusakan intersitium terjadi pada kasus nefritis yang disebabkan oleh reaksi alergi yang disebabkan oleh obat-obatan (penisilin, sefalosporin dan sulfonamide) dan infeksi (bakteri dan virus). Sedangkan kerusakan vaskular ginjal biasanya disebabkan oleh penyakit yang merusak vaskular ginjal sehingga menurunkan

perfusi dan GFR. Beberapa penyakit yang menyebabkan kerusakan vaskular ginjal yaitu hipertensi, penyakit tromboemboli, preklampsia, dan hemolyticuremic syndrome (HUS) (Erfurt, *et al.*, 2023).

2.1.6.1 Terapi Farmakologi

A. Terapi Cairan

Pada dasarnya terapi cairan bertujuan untuk mempertahankan atau memulihkan intravaskular yang efektif volume intravaskular yang efektif untuk memastikan perfusi ginjal terpenuhi. Hampir menyerupai dengan strategi pencegahan hidrasi, cairan intravena harus digunakan secara bijaksana karena penipisan volume dan kelebihan cairan dapat mempengaruhi fungsi ginjal dan memperbesar kemungkinan kematian. Oleh karena itu, menjaga keseimbangan cairan merupakan tantangan utama pada pasien AKI, terutama mereka yang sakit kritis. Selain itu, pasien harus dipantau untuk asupan cairan, keluaran urin, edema paru dan perifer, tekanan darah (≥ 65 mmHg), dan serum elektrolit. Output urin $\geq 0,5$ mL/kg/jam yang umumnya ditargetkan selama awal fase resusitasi cairan (Rhodes, *et al.*, 2016).

Pada pasien anuria atau oliguria, rehidrasi terjadi lebih lambat, seperti 250 mL bolus atau 100 mL/jam infus garam isotonik jangka pendek atau larutan larutan kristaloid, patut dipertimbangkan untuk mengurangi risiko edema paru, terutama jika terdapat gagal jantung dan insufisiensi paru. Garam isotonik telah dikaitkan dengan asidosis metabolik hiperkloremik, terutama jika dehidrasi disertai dengan adanya ketidakseimbangan elektrolit yang parah dapat diterima oleh infus yang besar dan relatif cepat. Misalnya, jika dehidrasi yang diakibatkan oleh diare berat disertai asidosis metabolik akibat kehilangan bikarbonat, cairan rehidrasi IV yang

optimal adalah dekstrosa 5% dengan 0,45 natrium klorida ditambah 50 mEq (mmol) natrium bikarbonat per liter. Cairan ini sebagian besar akan tetap berada di ruang intravaskular, memberikan perfusi yang diperlukan tekanan ke ginjal, serta sejumlah besar bikarbonat untuk memperbaiki asidosis (Dipiro, 2020).

Jika AKI merupakan akibat gejala anemia, transfusi sel darah merah ke hemoglobin > 7 g/dL (70 g/L; 4,34 mmol/L) adalah pengobatan pilihan. Setelah tercapai tercapai, garam normal dapat digunakan untuk memulihkan volume intravaskular (Rhodes, *et al*, 2016). Albumin biasanya lebih disukai pada individu dengan hipoalbuminemia sekunder akibat sirosis atau sindrom nefrotik (Caraceni, *et al.*, 2013). Pada pasien yang kritis pasien yang sakit dengan syok vasodilatasi, vasopresin atau dopamin dapat digunakan bersama dengan cairan untuk mempertahankan hemodinamik dan perfusi ginjal (KDIGO, 2012).

B. Terapi Penggantian Ginjal

Hemodialisis intermiten

Hemodialisis intermiten (IHD) merupakan terapi yang paling sering digunakan dalam terapi penggantian ginjal. IHD sudah tersedia di sebagian besar fasilitas perawatan akut, dan sebagian besar petugas kesehatan sudah terbiasa dengan penggunaannya. Hemodialisis biasanya berlangsung selama 3-4 jam, dengan laju aliran darah ke dialyzer biasanya berkisar antara 200-400 mL/menit. Keuntungan dari IHD termasuk cepat menghilangkan volume dan zat terlarut dan dengan demikian berkontribusi pada koreksi sebagian besar kelainan elektrolit yang terkait dengan AKI. Tantangan utamanya adalah hipotensi, yang biasanya disebabkan oleh pembuangan intravaskular yang cepat volume intravaskular dalam

waktu singkat. Hal ini dapat mengakibatkan pembersihan zat terlarut yang tidak efektif, kurangnya koreksi asidosis, volume yang berkelanjutan kelebihan beban, dan pemulihan yang tertunda karena penghinaan iskemik lebih lanjut ke ginjal (Dipiro, 2020).

Terapi Pengganti Ginjal Lanjutan

Penggantian ginjal berkelanjutan merupakan pilihan yang layak untuk menangani pasien yang secara hemodinamik yang tidak stabil dengan AKI, terutama bagi mereka yang tidak dapat mentoleransi pembuangan volume yang cepat. Berbeda dengan IHD yang berlangsung beberapa jam, CRRT berjalan terus menerus 24 jam tanpa henti, memberikan pembuangan zat terlarut dan cairan yang lebih lambat tetapi lebih konsisten dari waktu ke waktu (Gaudry, *et al*, 2016). Beberapa varian CRRT telah dikembangkan, termasuk venovenous kontinu hemofiltrasi vena lanjutan (CVVH), hemodialisis vena lanjutan (CVVHD), dan hemodiafiltrasi vena lanjutan (CVVHDF) (Bagshaw, *et al.*, 2017; Heung, *et al.*, 2017). Modalitas ini berbeda dalam tingkat keduanya pembuangan zat terlarut serta pembersihan cairan. Penghapusan zat terlarut dan cairan dapat dicapai melalui tiga mekanisme yang berbeda: difusi, konveksi, dan adsorpsi membran. CRRT dapat mencapai jumlah penghilangan zat terlarut yang lebih besar (Villa, *et al*, 2015). CVVHD menyediakan lebih banyak penghilangan zat terlarut secara ekstensif yang bekerja terutama melalui difusi, di mana zat terlarut molekul pada konsentrasi yang lebih tinggi melewati dialisis membran ke area dengan konsentrasi yang lebih rendah. Selain itu, beberapa cairan dihilangkan sebagai fungsi dari koefisien ultrafiltrasi dialyzer dan tekanan darah pasien. CVVHD berpotensi memiliki risiko pembekuan yang lebih rendah sirkuit dialyzer daripada CVVH karena penurunan

hemokonsentrasi, karena ada lebih sedikit pembuangan cairan secara keseluruhan selama proses. CVVHDF menggabungkan keduanya konveksi dan hemodialisis, mencapai pembuangan zat terlarut dan cairan yang lebih tinggi (Fayad, *et al.*, 2016).

Diuretik

Diuretik loop merupakan obat yang paling sering direkomendasikan untuk pengelolaan cairan kelebihan cairan pada pasien dengan cedera ginjal akut. Secara teoretis loop diuretik memiliki beberapa manfaat seperti peningkatan output urin, penurunan risiko cedera iskemik dengan menghambat kotransporter Na-K-Cl, sehingga dapat mengurangi kebutuhan oksigen dan meningkatkan aliran darah ke ginjal karena peningkatan ketersediaan prostaglandin. Meningkatkan keluaran urin dari oligurik ke nonoligurik mungkin bermanfaat, karena AKI nonoligurik dikaitkan dengan hasil yang lebih baik daripada AKI oligurik (Nadeau-Fredette and Bouchard, 2013). Namun, studi klinis telah menemukan bahwa meskipun loop diuretik meningkatkan pengeluaran urin, mereka tidak mengurangi kejadian AKI atau meningkatkan hasil pasien (yaitu, mortalitas, kebutuhan untuk RRT, pemulihan ginjal) untuk pasien sudah stabil dengan AKI (KDIGO, 2012).

Masalah yang sering terjadi dari penggunaan diuretik ini adalah resistensi terjadi resistensi terhadap diuretic itu. Resistensi diuretik ini dapat terjadi karena asupan natrium yang berlebihan dapat mengganggu kemampuan diuretik untuk menghilangkan natrium (Asare, 2009). Pasien dengan ATN memiliki jumlah nefron yang berfungsi di mana diuretik dapat mengarahkan aksinya. Penyebab lain misalnya, seperti glomerulonefritis, yang dikaitkan dengan proteinuria berat. Diuretik loop intraluminal tidak dapat mengarahkan efeknya dalam lengkung henle

jika mereka terikat secara ekstensif pada protein yang ada dalam urin. Yang terakhir bisa terjadi karena fenomena pemecahan, yang merupakan respons yang menurun terhadap natriuresis yang berhubungan dengan pengulangan pemberian diuretik loop, yang dapat menyebabkan resistensi diuretik (Dipiro, 2020)

Cara untuk mengatasi resistensi diuretik pada AKI adalah dengan menggunakan loop diuretik bersamaan dengan diuretik dari kelas yang berbeda. Diuretik yang bekerja pada tubulus distal (seperti klortiazid dan metolazone) atau saluran pengumpul (amiloride, triamterene, dan spironolactone) yang mungkin memiliki efek sinergis bila diberikan bersamaan diuretik loop dengan memblokir reabsorpsi natrium dan klorida. Kombinasi dari diuretik jenis thiazide dan diuretik loop telah digunakan dan terbukti berhasil dalam pengelolaan kelebihan cairan. Ketika kombinasi tersebut digunakan, harus ada penilaian tindak lanjut mengenai peningkatan diuresis (Dipiro, 2020).

C. Manajemen Elektrolit

Komplikasi yang sering terjadi pada AKI adalah hipernatremia dan retensi cairan. Asupan natrium harus dipantau karena asupan natrium yang tidak diinginkan dari obat intravena atau makanan dapat berkontribusi terhadap kegagalan terapi diuretik. Sementara itu, gangguan elektrolit yang paling umum ditemukan pada pasien AKI adalah hiperkalemia, karena lebih dari 90% kalium dieliminasi melalui ginjal. Pemantauan asupan kalium sangat penting karena konsentrasi yang tinggi dapat menyebabkan gangguan aritmia jantung yang dapat mengancam nyawa. Beberapa makanan dan obat-obatan seperti bubuk pengganti fosfor oral dan alkaizer mengandung banyak jumlah kalium. Selain itu, beberapa

obat dapat meningkatkan retensi kalium oleh ginjal dan juga harus dihindari atau diawasi dengan ketat dipantau jika digunakan. Seperti, penggunaan kalium eksogen yang harus dihindari pada pasien dengan AKI kecuali, jika pasien mengalami hipokalemia.

2.1.6.2 Terapi Nonfarmakologi

Pertimbangan Nutrisi dalam AKI

Manajemen nutrisi pada pasien AKI yang kritis dengan AKI perlu memperhitungkan gangguan metabolisme yang diakibatkan oleh gangguan fungsi ginjal dan proses penyakit yang mendasarinya. Gangguan dalam metabolisme glukosa, lipid, dan protein mengakibatkan hiperglikemia, resistensi insulin, hipertrigliseridemia, katabolisme protein, dan keseimbangan nitrogen negatif. KDIGO merekomendasikan asupan kalori sebesar 20-30 kkal/kg/hari atau setara dengan (84-126 kJ/kg/hari) tidak tergantung tahap gangguan ginjal. Dalam pengaturan AKI nonkatabolik tanpa memerlukan dialisis, direkomendasikan 0,8-1 g/kg/hari protein dan 1- 1,5 g/kg/hari jika pasien menerima terapi penggantian ginjal. CRRT dikaitkan dengan peningkatan pembuangan molekul kecil yang larut dalam air seperti asam amino dan nutrisi tertentu. Yang menyebabkan pasien hiperkatabolik yang menerima CRRT akan memiliki kebutuhan protein yang lebih tinggi hingga maksimum 1,7 g/kg/hari (KDIGO, 2012).