

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 AKI (*Acute Kidney Injury*)

2.1.1 Definisi AKI (*Acute Kidney Injury*)

AKI ditandai dengan penurunan mendadak pada fungsi ginjal sehingga menyebabkan penumpukan produk sisa metabolisme dan gangguan keseimbangan cairan serta elektrolit dalam tubuh (Turgut, *et al.*, 2023). Kondisi ini ditandai dengan peningkatan konsentrasi kreatinin serum atau oliguria (keluaran urin kurang dari 500 mL/hari) dan diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan dan penyebab terjadinya AKI (Matuszkiewicz & Małyszko, *et al.*, 2020).

Dalam kondisi normal ginjal berperan sebagai penyaring utama dalam tubuh dengan mengeluarkan sisa metabolisme seperti urea dan kreatinin serta mengatur cairan untuk keseimbangan elektrolit melalui proses filtrasi di glomerulus. Ketika terjadi AKI, fungsi ginjal akan terganggu yang menyebabkan produk limbah metabolik menumpuk dalam darah. Hal ini dapat menyebabkan adanya racun dalam tubuh dan gangguan fungsi organ yang akan mengganggu keseimbangan cairan dan mengurangi kemampuan ginjal dalam mengatur volume cairan dalam tubuh, termasuk ketidakseimbangan elektrolit (Tuttle, *et al.*, 2019).

2.1.2 Klasifikasi AKI (*Acute Kidney Injury*)

1. AKI Prerenal

AKI prerenal terjadi saat adanya penurunan aliran darah ke ginjal yang mengakibatkan hipoperfusi (kurangnya nutrisi) tanpa kerusakan struktural sehingga ginjal tetap utuh dan dapat pulih sepenuhnya jika penyebabnya diatasi dengan cepat. Umumnya kondisi ini disebabkan oleh kondisi dehidrasi, syok akibat kehilangan cairan atau darah dan gagal jantung. Pemulihan volume cairan dapat mengembalikan fungsi ginjal normal jika AKI terjadi akibat dehidrasi (Sancho, *et al.*, 2023).

2. AKI Intrarenal

AKI intrarenal terjadi karena adanya kerusakan langsung pada jaringan ginjal khususnya pada struktur ginjal seperti tubulus yang menyebabkan peningkatan kadar kreatinin serum dan penurunan laju filtrasi glomerulus. Kerusakan ini dipercaya akibat adanya infeksi, inflamasi, bahkan paparan zat nefrotoksik. Hal ini menyebabkan terjadinya kerusakan pada jaringan ginjal yaitu tubular akut, glomerulonefritis, dan nefritis interstitial akut (Sancho, *et al.*, 2023).

3. AKI Postrenal

AKI postrenal terjadi akibat obstruksi aliran urine setelah ginjal mengalami peningkatan tekanan dalam sistem ginjal dan kerusakan pada jaringan ginjal yang kemudian membentuk batu ginjal, pembesaran prostat, atau tumor yang menghalangi saluran kemih (Sancho, *et al.*, 2023).

2.1.3 Etiologi AKI Intrarenal

AKI intrarenal merupakan kondisi yang mempengaruhi glomerulus atau tubulus, seperti nekrosis tubular akut dan nefritis interstisial akut. Cedera glomerulus atau tubular diakibatkan oleh pelepasan vasokonstriktor dari jalur eferen ginjal. Pelepasan vasokonstriktor ini umumnya terjadi karena kondisi iskemia ginjal yang berkepanjangan, dan penggunaan nefrotoksin. Jika faktor penyebabnya tidak segera ditangani dan akan menyebabkan kerusakan sel (Goyal, *et al.*, 2023). Berdasarkan jenis kerusakan AKI intrarenal di sebabkan oleh:

1. Nekrosis Tubular Akut: iskemia dari cedera prerenal yang berkepanjangan; Disebabkan obat-obatan seperti aminoglikosida, vankomisin, amfoterisin B, dan pentamidin; kontras beryodium; rhabdomyolysis; hemolisis intravaskular (Goyal, *et al.*, 2023).
2. Nefritis Interstisial Akut: Disebabkan obat-obatan seperti antibiotik betalaktam, penisilin, NSAID, penghambat pompa proton inhibitor (PPI), dan 5ASA; Penularan; kondisi autoimun (lupus eritematosus sistemik, penyakit terkait IgG/Imunoglobulin Glikoprotein (Goyal, *et al.*, 2023).
3. Glomerulonefritis: penyakit membran basement anti-glomerulus, yang disebabkan SLE/ Systemic Lupus Erythematosus, glomerulonefritis pascainfeksi, nefropati IgA, vaskulitis IgA (Goyal, *et al.*, 2023).

4. Obstruksi intratubular: gammopati monoklonal (seperti pada multiple myeloma), sindrom lisis tumor, anemia hemolitik dan keracunan seperti etilen glikol (Goyal, *et al.*, 2023).

2.1.4 Patofisiologi AKI Intrarenal

AKI intrarenal terjadi akibat kerusakan langsung pada ginjal dan dikategorikan berdasarkan struktur luka pada ginjal: pembuluh darah, glomerulus, tubulus, dan interstitium (Dipiro, 2023).

2.1.4.1 Kerusakan Vaskular Ginjal

Penyumbatan arteri ginjal dapat terjadi dengan cara yang sama dengan penyumbatan pembuluh darah jantung, di mana gumpalan darah (trombus) terbentuk bersamaan dengan penumpukan lemak dan kolesterol yang dikenal sebagai plak aterosklerosis. Pembuluh darah ini sangat rentan terhadap peradangan, yang dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah kecil dan mengganggu fungsi ginjal ketika kapiler ginjal terkena dampaknya (Dipiro, 2023).

Neutrofil (sel darah putih) dapat menyerang dinding pembuluh darah, yang menyebabkan kerusakan. Kerusakan ini dapat mencakup pembentukan trombus, infark jaringan, dan pengendapan kolagen dalam struktur pembuluh darah. Selain itu, peradangan pembuluh darah dapat menjadi parah dan mendorong terjadinya nekrosis tubular dan iskemik secara bersamaan. Disamping itu, hipertensi yang tidak diobati

juga dapat mengganggu aliran darah mikrovaskular ginjal, sehingga menyebabkan kerusakan pada kapiler ginjal (Dipiro, 2023).

2.1.4.2 Kerusakan Glomerulus

Glomerulus berfungsi menyaring cairan dan zat terlarut ke dalam tubulus sambil menahan protein serta komponen darah besar lainnya di ruang intravaskular. Cedera ginjal dapat terjadi ketika protein tidak mampu bersirkulasi dan kemudian mengendap di glomerulus dan memicu reaksi inflamasi. Contoh kondisi yang dapat menyebabkan hal ini adalah nefritis lupus dan nefropati IgA (Dipiro, 2023).

2.1.4.3 Kerusakan tubulus ginjal

Kerusakan tubulus ini di kenal sebagai necrosis tubulus akut yang merupakan penyebab utama AKI. Kerusakan tubulus akut dapat terjadi akibat iskemia ginjal atau paparan terhadap zat nefrotoksik, seperti aminoglikosida dan pewarna kontras (Dipiro, 2023) .

ATN (*Acute tubular necrosis*) ditandai oleh empat fase yang berbeda: inisiasi, ekstensi, pemeliharaan, dan pemulihan. Fase ini dimulai segera setelah cedera, berlangsung selama beberapa jam hingga beberapa hari. Pada fase ini, terjadi kerusakan sel epitel tubulus yang disebabkan oleh penurunan aliran darah ke ginjal. Hal ini mengakibatkan penurunan laju filtrasi glomerulus, di mana sisa-sisa seluler dapat menyumbat lumen tubulus. Fase ekstensi terjadi di medula luar ginjal dengan berlanjutnya kerusakan sel akibat hipoksia (oksigen rendah) dan respons inflamasi.

Laju filtrasi glomerulus terus menurun, dan kerusakan pada sel tubulus semakin parah, yang dapat menyebabkan komplikasi lebih lanjut (Dipiro, 2023).

Pada fase pemeliharaan laju filtrasi glomerulus tetap kurang optimal meskipun ada upaya perbaikan, fungsi ginjal tetap terganggu. Kemudian terjadilah fase pemulihan ditandai dengan regenerasi sel-sel tubulus baru dan pemulihan fungsi ginjal. Sel-sel tubulus yang selamat dari cedera akan mengalami rediferensiasi (Pemulihan sel yang rusak), sehingga laju filtrasi glomerulus mulai meningkat kembali menuju kondisi normal (Dipiro, 2023).

2.1.4.4 Kerusakan interstitial ginjal

Dikenal sebagai *nefritis interstitial akut* (AIN), merupakan reaksi hipersensitivitas yang bersifat tidak menentu dan kadang tertunda, AIN paling sering disebabkan oleh penggunaan obat-obatan. Penyebab lainnya termasuk infeksi, penyakit autoimun, atau penyebab idiopatik. AIN ditandai oleh peradangan tubulus dan interstisium, serta edema, monosit dan makrofag. Proses patogenik spesifik tergantung pada penyebab AIN (Dipiro, 2023)

AIN yang diakibatkan induksi oleh obat ditandai dengan pengenalan sel dendritik interstitial ginjal dan sel epitel tubulus ginjal terhadap agen penyebab sebagai imunogenik, yang kemudian mengaktifkan limfosit T untuk menghasilkan molekul proinflamasi. Setelah peradangan interstitial akut terjadi, kondisi ini dapat

berkembang dengan cepat menjadi proses pembekuan darah yang lebih merusak (Dipiro, 2023) .

2.1.5 Manifestasi Klinis AKI (*Acute Kidney Injury*)

Tanda atau gejala awal AKI dapat di curigai apabila terdapat keluhan seperti di bawah ini: (Dipiro, 2023)

a) Perubahan Karakter Urin

-Penurunan jumlah urin (oliguria) atau tidak ada urin sama sekali (anuria). -
Perubahan warna urin, seperti urin berwarna cola yang menunjukkan adanya darah.

b) Pembengkakan

-Edema pada tungkai, pergelangan kaki, dan/atau kaki akibat penumpukan cairan.

c) Gangguan Elektrolit

-Ketidakseimbangan elektrolit yang dapat menyebabkan berbagai gejala seperti mual dan muntah.

d) Peningkatan Berat Badan tiba-tiba akibat penumpukan cairan dalam tubuh.

e) Nyeri Hebat

- Nyeri di perut atau pinggang, yang bisa menjadi indikasi adanya masalah ginjal seperti glomerulonephritis.

2.1.6 Diagnosis AKI (*Acute Kidney Injury*)

Pemeriksaan Diagnosa AKI meliputi : (Dipiro, 2023)

- Kadar sCr (*serum creatinine*) : adalah tes utama yang digunakan untuk memperkirakan fungsi ginjal namun kadar kreatinin mengalami perubahan yang lebih lama di banding kan laju filtrasi glomerulus selama 1 hingga 2 hari, yang dapat menyebabkan keterlambatan dalam diagnosis AKI. Jika kadar sCr meningkat, ini menunjukkan adanya penurunan fungsi ginjal (Dipiro, 2023) .

Peningkatan bertahap dari nilai rendah (kurang dari 0,6 mg/dL) ke nilai normal (0,8-1,2 mg/dL) dapat mengindikasikan adanya AKI, terutama pada pasien dengan massa otot rendah. Jika sCr tetap tinggi meskipun ada perbaikan nutrisi dan massa otot, ini menunjukkan bahwa fungsi ginjal terganggu (Dipiro, 2023) .

- Perhitungan Laju Filtrasi Glomerulus: Metode perhitungan GFR (*Glomerular filtration rate*) seperti Cockcroft-Gault digunakan untuk memperkirakan fungsi ginjal berdasarkan kadar sCr (Dipiro, 2023) .

Formula Cockcroft dan Gault (1973)

$$C_{Cr} = \left\{ \frac{(140 - \text{usia}) \times \text{berat}}{72 \times S_{Cr}} \right\} \times 0.85 \text{ (jika perempuan)}$$

Keterangan:

C_{Cr} (pembersihan kreatinin) = mL/menit

Usia = tahun

Berat = kg

S_{Cr} (kreatinin serum) = mg/dL

- Blood Urea Nitrogen (BUN) : Nilai BUN yang tinggi dapat menunjukkan gangguan fungsi ginjal namun, karena dipengaruhi oleh banyak faktor ekstrarenal (seperti status volume dan asupan protein), peningkatan BUN tidak selalu spesifik untuk kerusakan ginjal (Dipiro, 2023) .
- Output Urin : Pengukuran output urin selama periode tertentu (4-24 jam) memungkinkan penilaian jangka pendek terhadap fungsi ginjal. Penurunan output urin yang sangat rendah (<0,5 mL/kg/jam) atau anuria dapat menunjukkan adanya kerusakan ginjal hingga menunjukkan gagal ginjal total (Dipiro, 2023) .

- Kliens Kreatinin (Crcl) : Memperkirakan laju filtrasi glomerulus membantu dalam penyesuaian dosis obat (Dipiro, 2023) .

2.1.7 Komplikasi AKI

AKI yang tidak ditangani dengan baik atau AKI yang mendapatkan terapi kurang maksimal akan menyebabkan komplikasi beberapa komplikasi yang di laporkan yaitu:

1. Komplikasi kardiovaskular

Komplikasi kardiovaskular, seperti gagal jantung, infark miokard, aritmia dan henti jantung dapat terjadi pada pasien AKI. Pada lansia terjadi risiko khusus yang signifikan yaitu kelebihan cairan (Oliguru) , hal ini disebabkan oleh fungsi jantung yang mulai terbatas pada kelompok usia ini. Selain itu, AKI dapat menyebabkan tidak seimbangnya elektrolit dan asam-basa, yang berpotensi meningkatkan risiko terjadinya aritmia serta menurunkan kontraktilitas miokard (Workeneh, 2024).

2. Komplikasi paru

Komplikasi paru pada pasien AKI merupakan faktor risiko utama yang paling signifikan menyebabkan kematian, termasuk cedera pada paru-paru karna kelebihan cairan (Hipervolemia) akibat meningkatnya permeabilitas pembuluh darah paru, yang

umumnya diiringi dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi dan infiltrasi leukosit (Workeneh, 2024).

3. Komplikasi gastrointestinal

Mual, muntah dan anoreksia sering terjadi pada komplikasi AKI dan merupakan salah satu tanda utama uremia (Tingginya urea dalam darah) termasuk pendarahan pada gastrointestinal (Workeneh, 2024).

Komplikasi lain pada GI (Gastrointestinal) yaitu: (Workeneh, 2024)

- Pankreatitis : Peradangan pada pankreas yang dapat menyebabkan peningkatan kadar amilase dalam darah, yang dikenal sebagai hiperamilasemia ringan.

Pengukuran kondisi ini ditentukan dengan mengukur kadar lipase.

- Ikterus : Penyakit kuning sering mempersulit AKI. Penyakit kuning dengan AKI dapat disebabkan oleh kemacetan hati, transfusi darah, dan sepsis.
- Hepatitis yang terjadi bersamaan dengan AKI.

4. Komplikasi infeksi

Infeksi ini dikaitkan dengan homeostasis sitokin yang berubah dan mengakibatkan disfungsi sel kekebalan yang terkait dengan AKI. Tempat infeksi yang paling umum adalah saluran paru dan saluran kemih (Workeneh, 2024).

5. Komplikasi neurologis

Patofisiologi gejala neurologis pada AKI masih belum jelas namun gejala ringan meliputi kelesuan, mengantuk, pembalikan siklus tidur-bangun, dan defisit kognitif atau memori. Beberapa penyebabnya sering dikaitkan dengan kemungkinan akumulasi metabolit neurotoksik yang dapat menyebabkan ketidakseimbangan dalam transportasi air seluler dan gangguan penghalang darah ke otak. Gejala-gejala ini mampu mempengaruhi kadar BUN atau kreatinin (Workeneh, 2024) .

2.1.8 Penatalaksanaan Terapi Pengobatan AKI (*Acute kidney injury*)

2.1.8.1 Pencegahan AKI

Pencegahan cedera ginjal akut (AKI) adalah langkah awal yang harus diambil, terutama pada individu yang memiliki faktor risiko. Beberapa strategi pencegahan yang dapat diterapkan meliputi: (Dipiro, 2023) .

1. Menghindari Obat Nephrotoxic

Obat-obatan tertentu, seperti NSAID dan beberapa antibiotik (contohnya aminoglikosida), dapat merusak jaringan ginjal. Perlu pertimbangan dalam meresepkan obat tersebut pada pasien dengan riwayat penyakit ginjal atau kondisi yang berpotensi memperburuk fungsi ginjal (Dipiro, 2023) .

2. Optimalisasi Status Hemodinamik

Menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit sangat penting untuk mencegah hidrasi dan dapat memperbaiki perfusi ginjal. Pada pasien yang berisiko mengalami dehidrasi akibat diare atau muntah diberikan cairan secara intravena (Dipiro, 2023) .

3. Monitoring yang Ketat

Pada pasien dengan risiko tinggi, seperti mereka yang menderita diabetes mellitus atau hipertensi, pemantauan fungsi ginjal melalui tes darah secara berkala sangat penting. Ini termasuk pemeriksaan kadar serum kreatinin dan urine output, yang dapat memberikan indikasi awal adanya gangguan ginjal (Dipiro, 2023) .

4. Penggunaan Peringatan Elektronik

Implementasi sistem peringatan di rumah sakit dapat meningkatkan deteksi dini AKI. Dengan adanya notifikasi otomatis ketika terjadi perubahan signifikan dalam parameter ginjal, tenaga medis dapat segera melakukan intervensi yang diperlukan (Dipiro, 2023) .

2.1.8.2 Penatalaksanaan AKI

Penatalaksanaan AKI harus dilakukan secara teliti dan kompleks, dengan fokus pada identifikasi penyebab dan perbaikan fungsi ginjal. Langkah-langkah yang dapat dilakukan meliputi:

1. Identifikasi Penyebab

Melakukan evaluasi menyeluruh terhadap penyebab AKI. Hal ini mencakup pengambilan riwayat medis yang lengkap, pemeriksaan fisik, serta analisis laboratorium. Misalnya, jika AKI disebabkan oleh infeksi, pengobatan dengan antibiotik yang tepat harus segera dimulai (Dipiro, 2023).

2. Manajemen Cairan dan Elektrolit

Penyesuaian asupan cairan dan elektrolit dalam penatalaksanaan AKI dilakukan jika pasien mengalami overload cairan. Sebaliknya pada pasien yang mengalami dehidrasi, rehidrasi dengan cairan intravena dapat dilakukan untuk mengembalikan volume sirkulasi darah (Dipiro, 2023).

3. Terapi Dukungan

Pengobatan dukungan yang dilakukan meliputi manajemen tekanan darah, pemantauan status gizi, serta identifikasi dan penghindaran penyebab AKI. Jika pasien mengalami hipertensi, pengendalian tekanan darah harus dilakukan untuk mencegah kerusakan lebih lanjut pada ginjal (Dipiro, 2023).

4. Terapi Penggantian Ginjal

Bagi pasien dengan AKI berat atau berkepanjangan, terapi penggantian ginjal seperti hemodialisis atau dialisis peritoneal (Cuci darah) mungkin diperlukan untuk membersihkan limbah metabolik dari darah hingga fungsi ginjal pulih (Dipiro, 2023).

2.1.8.3 Pengobatan yang Digunakan

Satu-satunya intervensi terapeutik yang memiliki manfaat terbukti dalam pengelolaan AKI adalah pemberian larutan kristaloid melalui infus intravena (IV). Pemberian larutan ini harus dilakukan dalam jumlah yang cukup untuk menjaga kondisi cairan tubuh tetap normal (Workeneh, 2024).

2.1.9 Diuretik

Meskipun diuretik tidak menunjukkan pengaruh signifikan pada hasil akhir AKI, namun obat ini berguna dalam menjaga keseimbangan cairan dan digunakan secara luas. Diuretik juga dapat membantu mengurangi ketergantungan pada terapi penggantian ginjal (Workeneh, 2024).

1. Furosemide (Lasix)

Furosemid merupakan suatu obat diuretik yang berperan utama dalam meningkatkan ekskresinya air melalui proses penghambatan sistem ko-transportasi yang terkait dengan ion klorida. Akibatnya, reabsorpsi natrium dan klorida di daerah *Loop Henle* yang tebal serta tubulus ginjal distal akan berkurang. Pada pasien yang menderita gagal ginjal, dosis yang lebih tinggi umum digunakan untuk mencapai efek diuretika yang optimum, yaitu hingga 600 mg sehari dalam kondisi tertentu. Penggunaan infus Intravena (IV) sering dilakukan untuk mempertahankan produksi urin, terutama dalam setting perawatan intensif (Workeneh, 2024).

2. Agen Inotropik ; Dopamin (Intropin)

Dopamin berfungsi dengan merangsang reseptor adrenergik Beta-1 dan dopaminergik, dengan efek hemodinamik yang tergantung pada dosis. Pada dosis rendah (0,5-3,0 mcg/kg/menit), dopamin cenderung merangsang reseptor dopaminergik, mengakibatkan vasodilatasi pada pembuluh darah ginjal dan meningkatkan aliran darah ke ginjal (Workeneh, 2024).

Selain itu, dopamin mengurangi penyerapan natrium, yang membantu mengurangi kebutuhan energi pada tubulus yang rusak dan meningkatkan aliran urin, sehingga membantu mencegah obstruksi tubular (Workeneh, 2024).

3. Vasodilator ;Fenoldopam (Corlopam)

Fenoldopam merupakan agonis selektif reseptor dopamin yang bertindak sebagai vasodilator cepat. Obat ini meningkatkan aliran darah ke korteks dan medula ginjal, yang tidak hanya meningkatkan diuresis, tetapi juga memiliki efek adrenergik yang minimal. Fenoldopam biasanya digunakan untuk mengobati hipertensi berat, terutama pada pasien dengan gangguan ginjal (Workeneh, 2024).

4.Penghambat Saluran Kalsium

Meskipun penghambat saluran kalsium menunjukkan efektivitas dengan AKI, obat-obatan ini diyakini bekerja dengan cara vasodilatasi dan semakin banyak digunakan untuk meningkatkan fungsi ginjal pasca-transplantasi (Workeneh, 2024).

5. Nifedipine (Adalat, Procardia, dan lainnya)

Nifedipine berfungsi dengan mengendurkan otot polos dan menyebabkan vasodilatasi, yang meningkatkan aliran darah serta pengiriman oksigen ke jaringan ginjal (Workeneh, 2024).

6. Alternatif Lainnya; N-asetilsistein (Asetadote)

N-asetilsistein digunakan untuk mencegah toksisitas akibat kontras sebagai alternatif obat seperti individu dengan diabetes mellitus. Mekanisme kerja Nasetilsistein dalam mencegah nefropati yang diinduksi langsung, berkaitan dengan kemampuan obat ini untuk menghilangkan radikal bebas serta meningkatkan vasodilatasi yang bergantung pada endotelium (Workeneh, 2024).

2.1.10 Penatalaksanaan AKI di Indonesia

Penatalaksanaan AKI intrarenal bertujuan utama untuk menjaga homeostasis, mencegah progresivitas kerusakan ginjal, serta menghindari komplikasi sistemik, seperti asidosis metabolik, gangguan elektrolit dan volume overload. Manajemen dilakukan berdasarkan etiologi dan stadium AKI pasien, serta mempertimbangkan risiko komplikasi seperti kejang, edema serebral, dan hipertensi refrakter. Langkah awal penatalaksanaan yaitu sebagai berikut: (Kemenkes, 2022)

1. Identifikasi cepat berdasarkan gejala prodromal (demam, muntah, diare, batuk), disertai penurunan produksi urin (oliguria atau anuria).

2. Pemeriksaan penunjang seperti ureum, kreatinin, elektrolit (Na, K, Cl), urinalisis, serta penilaian kadar inflamasi (CRP, prokalsitonin) dilakukan untuk konfirmasi dan monitoring.
3. Penatalaksanaan klinis dimulai sejak pasien terdeteksi memiliki penurunan produksi urin $<0,5$ mL/kgBB/jam selama 6–12 jam atau tidak berkemih ≥ 8 jam siang hari.

2.1.11 Terapi Farmakologis dan Non-Farmakologis

1. Terapi Cairan dan Keseimbangan Elektrolit

Pemberian cairan dilakukan terutama pada AKI intrarenal yang disertai anuria. Cairan diberikan berdasarkan kebutuhan minimal untuk mengganti insensible water loss (IWL), yaitu sebesar 20 mL/kgBB/hari untuk anak <5 tahun dan 400 mL/m²/hari untuk usia ≥ 5 tahun. Koreksi hiperkalemia, hiponatremia, serta asidosis metabolik dilakukan secara terarah dan sesuai hasil laboratorium (Kemenkes, 2022).

Cairan isotonik seperti Ringer Laktat biasanya dihindari pada fase oligurik atau anurik karena risiko retensi volume dan edema paru. Pada kasus tertentu, NaCl 0,9% atau glukosa 5% digunakan secara terbatas, dengan pemantauan diuresis dan berat badan harian (Kemenkes, 2022).

2. Imunoterapi dan Antiinflamasi

Pada kasus dengan dugaan mekanisme hiperinflamasi, terapi kombinasi berupa metilprednisolon intravena 10–30 mg/kgBB/hari selama 3–5 hari disarankan, dilanjutkan dengan steroid oral tapering off selama 2–3 minggu. Jika terindikasi, IVIG (Intravenous Immunoglobulin) dosis 1–2 g/kgBB dapat diberikan secara tunggal atau dibagi 2 hari, tergantung status cairan pasien (Kemenkes, 2022).

3. Antibiotik dan Antimikroba

Pemberian antibiotik seperti cefoperazone 20–40 mg/kgBB/hari dibagi 2–4 kali, menjadi pilihan awal karena spektrum luas dan tidak membutuhkan penyesuaian dosis berdasarkan fungsi ginjal. Jika ada indikasi infeksi *Leptospira* atau *Shigella*, terapi disesuaikan dengan kultur dan sensitivitas mikroorganisme (Kemenkes, 2022).

4. Antikoagulan dan Antihipertensi

Jika terdapat tanda hiperkoagulasi (peningkatan D-dimer, PT/APTT), antikoagulan seperti heparin diberikan sesuai panduan MIS-C. Obat antihipertensi seperti nifedipin atau labetalol digunakan individual untuk mempertahankan perfusi ginjal dan mencegah hipertensi ensefalopati (Kemenkes, 2022)

5. Dialisis dan Perawatan Intensif

Pada pasien dengan gagal ginjal berat (Failure stage KDIGO atau eGFR <35 mL/menit/1,73m²), indikasi dilakukan terapi pengganti ginjal (TPG) atau dialisis segera. Dialisis dapat berupa hemodialisis konvensional atau peritoneal dialysis tergantung ketersediaan dan kondisi pasien. Pemantauan dilakukan di ruang

Pediatric Intensive Care Unit (PICU) dengan dukungan monitor tekanan darah invasif, balancing cairan, dan ventilasi mekanik bila diperlukan (Kemenkes, 2022).

6. Monitoring dan Evaluasi Berkala

Evaluasi yang dilakukan terhadap pasien AKI yaitu: (Kemenkes, 2022)

- a. Kadar kreatinin dan ureum serum.
- b. Elektrolit (Na, K, Ca, Cl), AGD dan pH darah.
- c. Tanda vital, status volume (edema, berat badan), dan output urin.

Pemeriksaan ini menentukan progresivitas kerusakan ginjal dan efektivitas terapi yang diberikan. Bila pasien membaik dan produksi urin meningkat, maka fase pemulihan ginjal (recovery phase) dapat ditandai dengan penurunan kadar kreatinin dan perbaikan GFR (Kemenkes, 2022).

2.1.12 Obat Nefrotoksik

2.1.12.1 Definisi Obat Nefrotoksik

Nefrotoksisitas akibat obat diartikan sebagai adanya cedera ginjal yang disebabkan secara langsung atau tidak langsung oleh obat. Dampaknya bervariasi mulai dari penurunan laju filtrasi glomerulus akut atau kronis hingga sindrom nefrotik dan gangguan hidroelektrolitik (HED) yang berkaitan dengan kerusakan glomerulus dan tubulus (Sales & Foresto, 2020).

2.1.12.2 Obat Nefrotoksik Pada Aki (Acute Kidney Injury)

Beberapa contoh obat yang umumnya dikaitkan dengan penurunan laju filtrasi glomerulus adalah antiinflamasi, antibiotik, seperti vankomisin, aminoglikosida, dan agen kemoterapi, seperti cisplatin dan metotreksat. Kasus tubulopati sangat umum terjadi pada penggunaan obat amfoterisin B, polimiksin dan tenofovir, sedangkan kasus glomerulopati sering terjadi pada penggunaan inhibitor VEGF, bifosfonat, dan imunoterapi (Sale & Foresto, 2020).

Tabel 1 : Obat nefrotoksik

Medication	Class	Type of Damage
Acetaminophen	Non-narcotic analgesic	Chronic interstitial nephritis, acute tubular necrosis
Acetazolamide	Carbonic-anhydrase inhibitor	Proximal renal tubular acidosis
Acyclovir	Antiviral	Acute interstitial nephritis, crystal nephropathy
Allopurinol	Hypouricemic agent	Acute interstitial nephritis
Aspirin	Non-narcotic analgesic	Chronic interstitial nephritis
Amitriptyline	Antidepressant	Rhabdomyolysis
Aminoglycosides	Antimicrobial	Acute tubular necrosis
Amphotericin B	Antifungal	Acute tubular necrosis, distal renal tubular acidosis
ACE inhibitors	Antihypertensive	Acute kidney injury
ARBs	Antihypertensive	Acute kidney injury
Benzodiazepines	Sedative-hypotonic	Rhabdomyolysis

Medication	Class	Type of Damage
Beta lactams	Antimicrobial	Acute interstitial nephritis
Carbenicillin	Antimicrobial	Metabolic alkalosis
Cephalosporin	Antimicrobial	Acute tubular necrosis
Chlorpropamide	Sulfonylureas	Hyponatremia, syndrome of inappropriate ADH secretion
Cimetidine	Gastrointestinal	Acute interstitial nephritis
Cisplatin	Antineoplastic	Chronic interstitial nephritis
Clopidogrel	Antiplatelet	Thrombotic microangiopathy
Cocaine	Narcotic analgesic	Rhabdomyolysis
Contrast agents	Contrast medium	Acute tubular necrosis
Cortisone	Corticosteroid	Metabolic alkalosis, hypertension
Cyclophosphamide	Antineoplastic	Hemorrhagic cystitis
Cyclosporine	Immunosuppressive	Acute tubular necrosis, chronic interstitial nephritis, thrombotic microangiopathy
D-penicillamine	Antirheumatic	Nephrotic syndrome
Diphenhydramine	Antihistamine	Rhabdomyolysis
Furosemide	Loop diuretic	Acute interstitial nephritis
Ganciclovir	Antiviral	Crystal nephropathy
Gold Na thiomalate	Antirheumatic	Glomerulonephritis, nephrotic syndrome
Haloperidol	Antipsychotic	Rhabdomyolysis
Indinavir	Antiviral	Acute interstitial nephritis, crystal nephropathy

Medication	Class	Type of Damage
Interferon-alfa	Antineoplastic	Glomerulonephritis
Lansoprazole	Proton pump inhibitor	Acute interstitial nephritis
Lithium	Antipsychotic	Acute interstitial nephritis, nephrotic syndrome
Methadone	Narcotic analgesic	Rhabdomyolysis
Methamphetamine	Psychostimulant	Rhabdomyolysis
Methotrexate	Antineoplastic	Crystal nephropathy
Mitomycin-C	Antineoplastic	Thrombotic microangiopathy
Naproxen	Nonsteroidal anti-inflammatory	Acute and chronic interstitial nephritis, acute tubular necrosis, glomerulonephritis
Omeprazole	Proton pump inhibitor	Acute interstitial nephritis
Pamidronate acid	Bisphosphonate	Glomerulonephritis
Pantoprazole	Proton pump inhibitor	Acute interstitial nephritis
Penicillin G	Antimicrobial	Glomerulonephritis
Pentamidine	Antimicrobial	Acute tubular necrosis
Phenytoin	Anticonvulsant	Acute interstitial nephritis
Phenacetin	Non-narcotic analgesic	Chronic interstitial nephritis, papillary necrosis
Probenecid	Uricosuric	Acute interstitial nephritis
Puromycin	Antimicrobial	Nephrotic syndrome
Quinine	Muscle relaxant	Thrombotic microangiopathy

Medication	Class	Type of Damage
Quinolones	Antimicrobial	Acute interstitial nephritis, crystal nephropathy
Rifampin	Antimicrobial	Acute interstitial nephritis
Ranitidine	Gastrointestinal	Acute interstitial nephritis
Statins	Lipid-lowering	Rhabdomyolysis
Sulfonamids	Antimicrobial	Acute interstitial nephritis, crystalluria
Tacrolimus	Immunosuppressive	Acute interstitial nephritis
Tetracycline	Antimicrobial	Acute tubular necrosis
Thiazides	Diuretic	Acute interstitial nephritis
Tolbutamide	Hypoglycemic	Nephrotic syndrome
Vancomycin	Antimicrobial	Acute interstitial nephritis

Di Indonesia secara umum obat nefrotoksik yang paling banyak digunakan adalah kombinasi obat nefrotoksik lebih dari 3 macam, obat diuretik, NSAID, sefalosporin, ARB, ACEi dan obat kemoterapi (Hadiwati, *et al.*, 2024)

2.1.12.3 Mekanisme Kerusakan Ginjal oleh Obat Nefrotoksik

Mekanisme cedera ginjal yang dihasilkan oleh obat dan Metabolitnya dalam sistem tubuh dimetabolisme di hati, saluran pencernaan, dan ginjal. Ekskresi obat dan metabolitnya dapat melalui dua jalur renal dan ekstrarenal. Pada ekskresi renal, obat dapat dikeluarkan melalui dua jalur yaitu filtrasi glomerulus atau sekresi tubulus. Hasil filtrasi dari glomerulus akan di ekskresi tubulus dan jaringan interstisial di

sekitarnya yang akan menyebabkan tubulus proksimal terpapar terhadap zat-zat yang berpotensi toksik melalui kontak apikal dengan senyawa yang disekresikan ke dalam lumen tubulus. Kemudian penyerapan akan dilakukan oleh sel epitel tubulus, atau aliran balik dari sirkulasi peritubular (Bagian basolateral sel tubulus) ke dalam lumen tubulus (Kwiatkowski, *et al* 2021).

Senyawa yang diekskresikan melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubulus bergerak dari tubulus proksimal ke *loop of Henle* dan kemudian ke tubulus distal. Di bagian distal dari tubulus obat-obatan dapat mengendap, mengkristal, atau membentuk cast, yang menyebabkan obstruksi tubulus. Mekanisme lain adalah perkembangan peradangan tubulointerstisial yang menyebabkan nefritis interstisial. Secara singkat, nefrotoksisitas yang diinduksi oleh obat tersebut akan berkembang dan menjadi penyebab kondisi :

1. Cedera Tubulus Proksimal dan Nekrosis Tubulus Akut

Obat nefrotoksik, seperti aminoglikosida, dapat menyebabkan cedera langsung pada sel-sel epitel tubulus proksimal. Obat ini berinteraksi dengan permukaan apikal sel tubulus, mengakibatkan akumulasi zat beracun didalam sel. Kerusakan ini seringkali bersifat dosis-dependen, di mana semakin tinggi dosis obat, semakin besar risiko cedera ginjal. Aminoglikosida dapat menyebabkan peningkatan kadar kreatinin dalam darah dan gejala AKI lainnya seperti poliuria dan glukosuria (Kwiatkowski, *et al.*,2021).

2. Obstruksi Tubulus oleh Kristal atau Cast

Beberapa obat dapat membentuk kristal atau cast di dalam lumen tubulus ginjal, yang menghalangi aliran urin dan menyebabkan obstruksi. Contoh obat yang dapat menyebabkan obstruksi ini termasuk metotreksat dan indinavir. Obstruksi ini juga merupakan mekanisme dosis-dependen, di mana konsentrasi tinggi obat dalam urin dapat menyebabkan pembentukan kristal (Kwiatkowski, *et al.*, 2021).

3. Nefritis Interstisial

Obat tertentu dapat menyebabkan peradangan pada jaringan interstitial ginjal, yang dikenal sebagai nefritis interstisial yang berpengaruh pada mekanisme dosis independent, di mana reaksi alergi terhadap obat atau metabolitnya dapat memicu respons inflamasi yang merusak jaringan ginjal tanpa tergantung pada dosis obat tersebut, obat yang umumnya menyebabkan kondisi ini yaitu Antibiotik seperti penisilin dan NSAID. (Kwiatkowski, *et al.*, 2021).

2.1.13 Metabolit Asidosis

2.1.13.1 Definisi Metabolit Asidosis

Metabolik asidosis adalah kondisi di mana terjadi penumpukan asam dalam tubuh atau penurunan kadar bikarbonat (HCO_3^-) dalam darah, yang mengakibatkan perubahan keseimbangan asam-basa. Salah satu reaksi tubuh terhadap asidosis ini adalah stimulasi pusat pernapasan di batang otak, yang menyebabkan frekuensi napas cepat dan dalam. Akibatnya, pasien mungkin mengalami berbagai tingkat

kesulitan bernapas (dispnea), gejala lain seperti nyeri dada, jantung berdebar-debar, sakit kepala, kebingungan, kelemahan umum, dan nyeri tulang. Metabolit asidosis secara khusus pada anak-anak dilaporkan adanya gejala tambahan seperti mual, muntah, dan penurunan nafsu makan (Thomas, *et al.*, 2024).

Asam adalah zat yang dapat menyumbangkan ion hidrogen (H^+). Basa adalah zat yang dapat menerima ion H^+ . Pertukaran ion terjadi dan terlepas dari muatan zat, asam kuat akan terionisasi dalam cairan tubuh, dan asam lemah adalah asam yang tidak terionisasi sepenuhnya dalam cairan tubuh. Asam klorida (HCl) dianggap sebagai asam kuat karena hanya hadir dalam bentuk terionisasi sepenuhnya di dalam tubuh, sedangkan asam karbonat (H_2CO_3) adalah asam lemah karena terionisasi tidak lengkap, dan pada kesetimbangan asam-basa ketiga reaktan hadir dalam cairan tubuh. (Thomas, *et al.*, 2024).

2.1.13.2 Mekanisme Tubuh Dalam Mempertahankan Konsentrasi Asam-Basa

Dalam kondisi normal asam pada tingkat yang lebih rendah akan mengalami penambahan basa terus-menerus ke kompartemen cairan ekstraseluler hal ini dilakukan tubuh agar tubuh mempertahankan kesetabilan asam-basa dalam tubuh dengan cara: (Thomas, *et al.*, 2024).

1. Buffer

Merupakan senyawa asam atau basa lemah yang mampu meminimalkan perubahan pH dalam cairan tubuh. Fosfat merupakan contoh buffer yang efektif

dalam menetralkan perubahan pH. Ketika terjadi penambahan ion hidrogen (H^+) dalam cairan ekstraseluler, ion monohidrogen fosfat (HPO_4^{2-}) akan mengikat H^+ untuk membentuk ion dihidrogen fosfat ($H_2PO_4^-$), sehingga mencegah terjadinya perubahan pH yang signifikan (Thomas, *et al.*, 2024).

Pada kondisi asidosis metabolik kronis, penyangga intraseluler, seperti hemoglobin dan kalsium pada tulang akan menggantikan sistem buffer bikarbonat ekstraseluler, terutama ketika kadar HCO_3^- ekstraseluler rendah. Hal ini akan menurunkan pH intraseluler eritrosit dan mempertahankan pH ekstraseluler yang mengakibatkan hemoglobin susah melepaskan oksigen ke jaringan. Pelepasan ion H^+ ini juga akan menyebabkan pengeluaran kalsium dari tulang yang dapat menyebabkan osteoporosis (Thomas, *et al.*, 2024).

2. Sekresi Kalium dan Asam Ginjal

Sekresi asam ginjal dipengaruhi oleh kadar serum K^+ (Kalium) dan dapat terjadi akibat pergeseran K^+ antara intraseluler dan ekstraseluler. Pada kondisi hipokalemia, asidosis intraseluler bisa muncul, sedangkan hiperkalemia dapat menyebabkan alkalosis intraseluler. Penurunan kadar serum K^+ dapat membantu memperbaiki asidosis metabolik yang terkait dengan hiperkalemia (Thomas, *et al.*, 2024).

3. Celah Anion Urin (Urin Anion Gap)

Menghitung AG urin sangat berguna dalam menganalisis beberapa kasus asidosis metabolik non-AG. Kation utama yang diukur dalam urin adalah Na^+ dan K^+ , sedangkan anion utama adalah Cl^- (Thomas, *et al.*, 2024).

Dalam kondisi asidosis metabolik, ginjal berperan aktif dengan meningkatkan sintesis amonia (NH_3) untuk membantu menetralkan kelebihan ekskresi ion hidrogen (H^+) dan ammonium klorida (NH_4Cl). Peningkatan kadar NH_4^+ yang tidak terukur akan berkontribusi pada peningkatan kadar anion klorida (Cl^-) yang terukur dalam urine, yang pada gilirannya menghasilkan anion gap (AG) negatif. Ini merupakan respons normal tubuh terhadap pengasaman sistemik dan oleh karena itu, jika AG urin menunjukkan hasil positif dalam kasus asidosis metabolik non-anion gap, hal ini dapat mengindikasikan adanya gangguan dalam kemampuan ginjal untuk mengasamkan urine, seperti yang terjadi pada asidosis tubular ginjal (Thomas, *et al.*, 2024).

2.1.12.3 Hubungan Kondisi Metabolit Asidosis Dan AKI

1. Peningkatan Produksi Hormon Parakrin

Pada kondisi asidosis metabolik, ginjal merespons dengan meningkatkan produksi hormon parakrin, seperti angiotensin II, aldosteron, dan endotelin-1. Hormon-hormon ini berfungsi untuk meningkatkan ekskresi asam, dan dalam jangka pendek dapat memberikan manfaat dengan mengurangi akumulasi asam dalam tubuh. Namun, meskipun respons ini bersifat adaptif, peningkatan kadar hormon

tersebut secara kronis dapat menyebabkan efek yang merugikan dalam jangka panjang (Wesson, *et al.*, 2020).

2. Efek Inflamasi dan Fibrosis pada Jaringan Ginjal

Peningkatan kadar angiotensin II dan aldosteron berkontribusi pada proses peradangan dan fibrosis di jaringan ginjal. Angiotensin II, khususnya, dapat merangsang sekresi pro-inflamasi dan meningkatkan permeabilitas kapiler, yang pada akhirnya dapat memperburuk kerusakan pada jaringan ginjal. Efek ini dapat menyebabkan peningkatan sel-sel inflamasi, yang selanjutnya berkontribusi pada kerusakan tubulus-interstisial (Wesson, *et al.*, 2020).

3. Proses Ammoniogenesis dan Aktivasi Jalur Komplemen

Asidosis metabolik juga meningkatkan proses ammoniogenesis di tubulus proksimal ginjal. Proses ini melibatkan metabolisme glutamin menjadi amonium, yang kemudian diekskresikan. Meskipun ini membantu dalam ekskresi asam, akumulasi amoniak dalam jaringan ginjal dapat memicu aktivasi jalur komplemen, yang berpotensi menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada sel-sel ginjal. Aktivasi komplemen dapat menghasilkan reaksi inflamasi yang merusak jaringan ginjal, memperburuk kondisi yang ada (Wesson, *et al.*, 2020).

4. Akumulasi Asam dan Penurunan Fungsi Ginjal

Dengan progresi penyakit ginjal kronis, kemampuan ginjal untuk mengekskresi asam semakin menurun. Hal ini menyebabkan akumulasi asam dalam jaringan ginjal, yang dapat merusak sel-sel ginjal dan mempercepat penurunan fungsi ginjal. Akumulasi asam ini juga dapat menciptakan lingkungan yang lebih

asam di dalam ginjal, yang semakin memperburuk kerusakan jaringan ginjal (Wesson, *et al.*, 2020).

2.1.14 Dignosis Metabolit Asidosis

2.1.14.1 Pertimbangan Pendekatan Diagnostik Asidosis Metabolik

Diagnosis utama kondisi asidosis metabolik adalah dengan melakukan pengukuran elektrolit serum dan analisis gas darah arteri. Dalam analisis gas darah, jika pH di bawah 7,40 dan tekanan parsial karbon dioksida arteri (PaCO_2) rendah, serta kadar bikarbonat (HCO_2) juga rendah, ini dapat mengkonfirmasi diagnosis asidosis metabolik (Thomas, *et al.*, 2024)

2.1.14.2 Evaluasi Laboratorium

Selain diagnosis asidosis metabolik melalui evaluasi elektrolit serum dan ABG (*Arterial Blood Gas*), kesenjangan anion (AG) perlu dihitung untuk membantu diagnosis banding asidosis metabolik dan untuk mengidentifikasi gangguan lain. Secara umum, asidosis dengan AG tinggi terjadi jika AG lebih besar dari 10-12 mEq/L, sedangkan asidosis non-AG hadir jika AG 10-12 mEq/L atau kurang. AG akan menurun sebesar 2,5 mEq untuk setiap penurunan 1 g/dL dalam albumin serum. Jika AG meningkat, celah osmolar harus dihitung dengan mengurangi osmolalitas serum yang dihitung ,dari osmolalitas serum yang diukur. Tes tambahan, seperti skrining racun dan tes untuk gangguan metabolisme, juga dapat dilakukan untuk mengidentifikasi penyebab yang mungkin meningkatkan AG. Jika AG tidak

meningkat, analisa urin harus dilakukan dan pH urin diperoleh dengan elektroda pH pada sampel urin pagi. Penghitungan AG urin dari pengukuran elektrolit dalam urin akan membantu identifikasi adanya kehilangan bikarbonat dari ginjal pada asidosis metabolik non-AG. (Thomas, *et al.*, 2024).

2.1.14.3 Tes Khusus

Mengukur gradien kalium transtubular berguna untuk menentukan etiologi hiperkalemia (Tingginya kalium) atau hipokalemia (Rendahnya kalium) yang terkait dengan asidosis metabolik. Selain itu, aktivitas renin plasma dan kadar aldosteron plasma dapat membantu menentukan penyebab hiperkalemia dan hipokalemia yang menyertai asidosis metabolik (Thomas, *et al.*, 2024).

2.1.14.4 Studi Pencitraan dan Elektrokardiografi

Studi pencitraan seperti radiograf perut, pemindaian CT, atau ultrasonografi ginjal dapat menunjukkan keberadaan batu ginjal atau nefrokalsinosis pada pasien dengan RTA distal. Selain itu, elektrokardiogram (EKG) dapat digunakan untuk mendeteksi kelainan yang diakibatkan oleh ketidakseimbangan elektrolit (Thomas, *et al.*, 2024) .