

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 AKI (*Acute Kidney Injury*)

2.1.1 Definisi AKI (*Acute Kidney Injury*)

Acute Kidney Injury (AKI) merupakan keadaan klinis yang umumnya terlihat dari penurunan fungsi ginjal itu sendiri secara tiba-tiba dibuktikan oleh perubahan kreatinin serum (SCr), nitrogen urea darah (BUN) atau kreatinin (Cr), dan penurunan produksi urin. Konsekuensi AKI bisa serius, terutama pada pasien yang dirawat di rumah sakit (Dipiro, 2023).

2.1.2 Klasifikasi AKI (*Acute Kidney Injury*)

2.1.2.1 Berdasarkan Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function, and Stadium Kidney Disease (RIFLE), Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)

Berdasarkan klasifikasi RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, dan End-stadium kidney disease) AKI dibagi menjadi lima kategori yang masing-masing menggambarkan tingkat keparahan kerusakan ginjal (Er and Okyay *et al.*, 2020)

a. Risk (Risiko): Terjadi peningkatan serum kreatinin lebih dari 1.5 kali nilai dasar dari jumlah normal yaitu ≥ 0.3 mg/dL atau penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) lebih dari 25% yang di artikan sebagai potensi kerusakan ginjal.

b. Injury (Cedera): Peningkatan serum kreatinin lebih dari 2 kali nilai dasar atau penurunan LFG lebih dari 50% yang di artikan bahwa ada nya kerusakan ginjal yang lebih nyata dan memerlukan perhatian medis yang lebih intensif (Er and Okyay *et al.*, 2020)

c. Failure (Kegagalan) Peningkatan serum kreatinin lebih dari 3 kali nilai dasar atau serum kreatinin mencapai ≥ 4 mg/dL. Ini menunjukkan kegagalan ginjal yang serius, sering kali memerlukan intervensi seperti dialisis (Er and Okyay *et al.*, 2020).

d. Loss (Kehilangan): Tahap ini mengacu pada kondisi di mana ginjal kehilangan fungsinya secara permanen, yang memerlukan dialisis jangka panjang (Er and Okyay *et al.*, 2020)

e. End-stage kidney disease (Penyakit ginjal tahap akhir): Merupakan kondisi di mana ginjal tidak dapat berfungsi sama sekali, dan pasien memerlukan dialisis atau transplantasi ginjal (Er and Okyay *et al.*, 2020).

Kriteria KDIGO adalah yang paling umum digunakan untuk mendiagnosis dan menentukan stadium AKI, kriteria KDIGO telah diakui di berbagai populasi pasien karena penentuan stadiumnya berkorelasi erat dengan mortalitas, biaya, dan lama tinggal di rumah sakit sehingga dipercaya lebih efektif. Sistem penentuan stadium KDIGO bergantung pada SCr dan produksi urin sebagai kriteria diagnostik utama, sistem ini dikaitkan dengan beberapa kelemahan yaitu peningkatan SCr biasanya terlihat sekitar 1 atau 2 hari setelah perkembangan AKI. Waktu tunda peningkatan SCr ini dapat menunda diagnosis AKI dan berdampak buruk pada hasil pasien karena urin menjadi penanda spesifik pada kondisi ini namun volume urin dapat berubah, pasien dengan AKI bisa jadi nonoligurik (keluaran urin lebih dari 500 mL/hari), oligurik (keluaran urin kurang dari 500 mL/hari), atau anurik (keluaran urin kurang dari 50 mL/hari). Dokumentasinya bisa jadi sulit terutama

pada pasien yang mampu buang air kecil secara mandiri sehingga volume urin tidak tercatat secara spesifik (Dipiro, 2023)

Tabel 1. Klasifikasi KDIGO

Tahap KDIGO	Kriteria Scr	Kriteria Output Urin
Tahap 1	Peningkatan Scr $\geq 0,3$ mg/dL ($27 \mu\text{mol/L}$) atau 1,5-1,9 kali lipat dari baseline	$< 0,5$ mL/kg/jam selama 6-12 jam
Tahap 2	Peningkatan Scr 2-2,9 kali lipat dari baseline	$< 0,5$ mL/kg/jam selama ≥ 12 jam
Tahap 3	Peningkatan Scr tiga kali lipat dari baseline, atau Scr ≥ 4 mg/dL ($354 \mu\text{mol/L}$), memerlukan RRT tahun	Anuria selama ≥ 12 jam

Catatan:

- **Scr:** Serum kreatinin.
- **GFR:** Laju Filtrasi Glomerulus, dihitung menggunakan metode **MDRD**.
- **RRT:** Terapi Pengganti Ginjal (Dipiro, 2023)

2.1.2 Etiologi

Etiologi AKI dapat dibagi menjadi tiga kategori besar berdasarkan lokasi anatomi cedera yang terkait dengan faktor pencetus. Penatalaksanaan pasien yang mengalami gangguan ini sebagian besar didasarkan pada identifikasi etiologi spesifik yang bertanggung jawab atas AKI pasien. Penyebab AKI telah dikategorikan sebagai berikut:

(a) Etiologi dari AKI prerenal dikelompokkan, yakni penurunan curah jantung (Kondisi ini terjadi ketika jantung tidak mampu memompa darah dengan baik, karena emboli pulmonal (penyumbatan pembuluh darah paru), gangguan irama jantung, infark, atau kardiomiopati. Hypovolemia terjadi ketika tubuh kekurangan

cairan atau darah, yang bisa disebabkan oleh kondisi seperti pankreatitis (peradangan pankreas), obstruksi usus (penyumbatan saluran pencernaan), hypoalbuminemia (kekurangan protein dalam darah), diare, luka bakar, atau dehidrasi. Ini terjadi ketika ada gangguan pada pembuluh darah yang mempengaruhi aliran darah ke ginjal, seperti pada sindrom hepatorenal (gangguan ginjal akibat penyakit hati) atau sepsis (infeksi tubuh yang meluas).

(b) AKI intrarenal parenkim ginjal akibat penyebab langsung dari suatu penyakit. paling sering adalah acute tubular necrosis (ATN) yaitu kerusakan pada saluran ginjal. Adapun etiologi lain dari AKI renal, yakni glomerulonephritis, obstruksi arteri renalis, vasculitis, nefritis interstitial intrinsik, akibat kerusakan struktural pada ginjal, paling sering tubulus akibat cedera iskemik atau memasuki kondisi toksik, (Mesropian *et al.*, 2016)

(c) Postrenal 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. Namun, pasien dengan insufisiensi ginjal yang sudah ada sebelumnya dapat mengalami AKI dengan penyumbatan hanya pada satu ginjal. Sumbatan saluran kemih dapat muncul sebagai anuria atau aliran urin yang terputus-putus (seperti poliuria yang bergantian dengan oliguria), tetapi dapat juga muncul sebagai nokturia atau AKI nonoligurik. Pemulihan tepat waktu dari penyebab pra-ginjal atau pasca-ginjal biasanya menghasilkan pemulihan fungsi yang cepat, tetapi koreksi yang terlambat dapat menyebabkan kerusakan ginjal. AKI pascaginjal dapat berkembang jika obstruksi

terletak di 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 dalam kasus pasien dengan satu ginjal yang berfungsi) untuk menghasilkan gagal ginjal yang nyata (Makris and Spanou 2016).

2.1.3 Epidemiologi

Acute kidney injury (AKI) menunjukkan bahwa kondisi ini umum terjadi di berbagai kondisi klinis, dengan prevalensi bervariasi. Insidensi AKI di komunitas berkisar antara 0,5–0,9%, meningkat hingga 0,7–18% pada pasien rawat inap, dan mencapai 20% pada pasien ICU. Pasien pasca operasi umum memiliki risiko sekitar 1%, sementara pasien kritis dapat mencapai 70%. Angka mortalitas AKI dilaporkan cukup tinggi, berkisar 25–80%, tergantung pada tingkat keparahan dan komorbiditas. Faktor risiko AKI termasuk usia lanjut, riwayat hipertensi, sepsis, serta penggunaan obat nefrotoksik. Pasien dengan AKI berat, terutama yang memerlukan terapi pengganti ginjal seperti continuous renal replacement therapy (CRRT), memiliki risiko kematian hingga 80%. Studi epidemiologi juga menunjukkan bahwa AKI sering berkontribusi pada sindrom disfungsi organ multipel, dengan dampak nyata terhadap biaya perawatan dan kualitas hidup pasien (X, Firly, and Wahyu 2020)

2.1.4 Patofisiologi

2.1.4.1 AKI Prerenal

Penyakit prerenal memiliki berbagai penyebab yang saling terkait. Untuk memahami penyebabnya, penting untuk mengenali hubungan langsung antara nilai

GFR dan perfusi ginjal. Baroreseptor, yang terletak di pembuluh darah dekat jantung (tepatnya di sinus karotis), serta reseptor jantung, dapat menyebabkan perubahan pada perfusi sistemik yang buruk. Sebagai respons terhadap kondisi ini, sistem saraf simpatik akan terstimulasi, yang menyebabkan peningkatan sekresi renin dan hormon antidiuretik akibat penurunan perfusi pada arteriol aferen. Arteriol aferen mampu mempertahankan perfusi yang memadai hingga tekanan darah sistolik turun di bawah 80 mmHg. Angiotensin 1 dan angiotensin 2 terbentuk melalui konversi oleh enzim renin, yang diproduksi oleh sel-sel glomerulus pada dinding arteriol aferen. Angiotensin 2 selanjutnya meningkatkan sintesis aldosteron, yang menyebabkan vasokonstriksi dan stimulasi sistem saraf simpatik. Selain itu, angiotensin 2 bekerja pada arteriol eferen untuk mempertahankan fraksi filtrasi ketika curah jantung menurun. Jika volume intravaskular atau curah jantung terus menurun, peningkatan angiotensin 2 dapat menyebabkan konstiksi arteriol aferen dan penurunan GFR lebih lanjut (Radi, 2018).

Normalnya ginjal menerima pasokan darah yang sangat besar, sekitar 1.100 mL/menit, atau sekitar 20 sampai 25 persen dari curah jantung. Tujuan utama dari tingginya aliran darah ke ginjal ini adalah menyediakan cukup plasma untuk laju filtrasi glomerulus yang tinggi yang dibutuhkan untuk pengaturan volume cairan tubuh dan konsentrasi zat terlarut secara efektif. Oleh karena itu, penurunan aliran darah ke ginjal biasanya diikuti oleh penurunan GFR. Akibatnya, keadaan yang menurunkan aliran darah ke ginjal secara akut biasanya akan menyebabkan oliguria, yang berarti menurunnya keluaran urine. Keadaan ini mengakibatkan terkumpulnya air dan zat terlarut dalam cairan tubuh. Jika aliran darah ginjal sangat

menurun, dapat terjadi penghentian total keluaran urine, suatu keadaan yang disebut anuria. Jika penyebab AKI prerenal tidak dikoreksi dan iskemia ginjal menetap lebih dari beberapa jam, tipe gagal ginjal ini dapat berkembang menjadi AKI intrarenal, dan postrenal (Guyton,2019)

2.1.4.2 AKI Intrarenal

Acute Kidney Injury (AKI) terjadi ketika ada kerusakan langsung pada struktur ginjal. AKI intrinsik dapat dibedakan menjadi beberapa jenis berdasarkan lokasi kerusakan pada ginjal, yaitu kerusakan vaskular, glomerulus, tubulus, dan interstisium:

a. Kerusakan Vaskular

Dapat terjadi jika ada penyumbatan pada pembuluh darah besar di ginjal, seperti arteri renalis yang bisa terblokir oleh trombus atau emboli. Selain itu, hipertensi yang tidak terkontrol juga dapat merusak aliran darah mikrovaskuler di ginjal, dan menyebabkan kerusakan kapiler (Dipiro, 2023)

b. Kerusakan glomerulus

Kerusakan glomerulus ini jarang terjadi dalam AKI, namun dapat disebabkan oleh endapan kompleks imun di glomeruli yang memicu reaksi inflamasi, seperti pada nefritis lupus atau nefropati IgA (penumpukan protein imunoglobulin di dalam penyaring ginjal glomerulus) (Dipiro, 2023).

c. Kerusakan tubulus

Penyebab lain gagal ginjal akut intrarenal adalah nekrosis tubulus yang berarti kerusakan sel epitel tubulus. Beberapa penyebab umum nekrosis tubular (1) iskemia berat dan pasokan oksigen dan zat makanan ke sel epitel tubulus yang tidak adekuat dan jika iskemia cukup berat sampai menyebabkan gangguan hebat pada pengangkutan zat makanan dan oksigen ke sel-sel epitel tubulus ginjal, dan jika gangguan ini terus berlangsung, kerusakan atau penghancuran sel-sel epitel dapat terjadi. Jika kerusakan ini terjadi, sel-sel tubulus "terlepas" dan menyumbat banyak nefron, sehingga tidak terdapat keluaran urine dari nefron yang tersumbat, nefron ini sering kali gagal mengekskresi urine bahkan ketika aliran darah ginjal kembali normal, selama tubulus masih tersumbat. Penyebab tersering kerusakan epitel tubulus akibat iskemia adalah penyebab dari AKI prerenal (2) Racun, toksin, atau obat-obatan yang merusak sel-sel epitel tubulus, bahkan banyak sekali racun dan obat-obatan yang dapat merusak epitel tubulus dan menyebabkan AKI (Guyton,2019).

d. Kerusakan interstisial

Nefritis interstisial akut (AIN) keadaan 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, serta edema dengan lesi yang terdiri dari sel mononuklear, yang menjadi 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 interstitial ginjal dan ginjal yang mengenali agen yang menyinggung sebagai imunogenik dan aktivasi limfosit T yang menginduksi molekul proinflamasi. Setelah peradangan interstitial akut terjadi, dapat berkembang dengan cepat ke proses fibronik yang lebih destruktif yang ditandai dengan peningkatan matriks interstitial, iskemia, atrofi tubular, dan fibrosis interstitial (Krishnan & Perazella, 2015; Joyce et al.,2017). Prognosis AIN bervariasi tergantung pada penyebab spesifik, fungsi ginjal namun, diperkirakan hampir seperempat pasien mungkin tidak pulih fungsi ginjal nya (Joyce *et al.*,2017).

2.1.4.3 AKI Postrenal

AKI postrenal terjadi setelah adanya obstruksi akut pada aliran urin, yang menyebabkan peningkatan tekanan intratubular dan penurunan GFR. Selain itu, obstruksi saluran kemih akut dapat mengganggu aliran darah ginjal dan memicu proses inflamasi, yang turut berkontribusi pada penurunan GFR. AKI pascaginjal dapat berkembang jika obstruksi terjadi pada bagian manapun dalam sistem pengumpulan urin, mulai dari tubulus ginjal hingga uretra. Jika obstruksi terjadi di atas kandung kemih, maka kedua ginjal harus terlibat (atau satu ginjal pada pasien yang hanya memiliki satu ginjal yang berfungsi) untuk menyebabkan gagal ginjal yang nyata. Namun, pasien dengan insufisiensi ginjal sebelumnya dapat mengalami AKI meskipun obstruksi hanya terjadi pada satu ginjal. Obstruksi urin dapat terlihat sebagai anuria atau aliran urin yang terputus-putus (misalnya, poliuria yang bergantian dengan oliguria), tetapi juga bisa muncul sebagai nokturia atau AKI nonoligurik (Makris & Spanou, 2016).

Pada jenis kerusakan ginjal seperti ini, fungsi normal ginjal dapat dipulihkan jika penyebab dasar masalahnya dikoreksi dalam waktu beberapa jam. Namun sumbatan kronis pada traktus urinarius, yang berlangsung selama beberapa hari atau berminggu- minggu, dapat menyebabkan kerusakan ginjal yang ireversibel. Beberapa penyebab AKI pascarenal antara lain (1) sumbatan bilateral ureter atau pelvis renalis oleh batu atau gumpalan darah yang besar, (2) sumbatan kandung kemih, dan (3) sumbatan di uretra (Guyton,2019).

2.1.5 Manifestasi Klinis

AKI meliputi pemeriksaan riwayat dan fisik, dan riwayat penggunaan obat-obatan yang berlebihan. Pemeriksaan fisik meliputi evaluasi penggunaan terapi cairan, tanda gagal ginjal akut, kronik, infeksi dan sepsis. Dapat dilihat juga dengan Parameter laboratorium seperti serum kreatinin, BUN, dan elektrolit. Analisis urin dan pemeriksaan mikroskopis dapat membantu mengetahui penyebab utama AKI, untuk mengetahui diagnosis awal, menilai risiko, dan prognosis AKI. Diagnosis memerlukan penilaian teknis yang spesifik. Indeks fungsi ginjal secara keseluruhan yang terbaik adalah GFR, namun pengukuran GFR secara langsung sulit dilakukan. Biasanya, GFR diperkirakan dengan menggunakan kadar serum penanda filtrasi endogen, seperti kreatinin. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa peningkatan kecil kreatinin serum dikaitkan dengan hasil AKI yang lebih buruk. Selain itu, keluaran urin merupakan parameter fungsi ginjal yang sensitif dan biomarker cedera tubulus. Namun, hubungan antara keluaran urin, GFR dan cedera tubulus sangat lah kompleks (Kellum *et al.*, 2021).

Salah satu langkah pertama dalam proses diagnostik adalah menentukan apakah perubahan fungsi ginjal bersifat akut, kronis, atau akibat perubahan akut pada pasien dengan CKD yang diketahui (juga disebut gagal ginjal akut-kronis). Pasien juga harus segera dievaluasi untuk setiap perubahan penggunaan cairan dan elektrolit (Dipiro, 2021). Peningkatan serum kreatinin dikaitkan dengan kerusakan ginjal. Kreatinin merupakan produk limbah dalam darah yang berasal dari pencernaan protein dan pemecahan otot. Kreatinin dibuang melalui ginjal, jadi ketika fungsi ginjal menurun atau mengalami kerusakan maka kadar kreatinin didalam serum akan meningkat yang mengakibatkan terjadinya penumpukan di dalam aliran darah. Penumpukan kreatinin ini beresiko meningkatkan kerusakan pada organ tubuh lainnya (Shahbaz & Gupta, 2023).

Meningkatnya kadar nitrogen urea di dalam aliran darah merupakan gambaran AKI prerenal. Sekitar 40-50% urea diserap kembali dalam tubulus yang terkait dengan penyerapan kembali natrium dan air. Karena proses ini diatur oleh aktivitas neurohormonal dan fungsi ginjal, rasio urea terhadap kreatinin (UCR) telah diusulkan untuk menjadi nilai dalam praktik klinis (Brookes & Power, 2022). Peningkatan kadar kalium dan kadar natrium juga dikaitkan dengan perkembangan AKI dan prognosis yang buruk. Pasien dengan kadar kalium diatas 4,6 mmol/L beresiko mengalami perkembangan ke AKI stadium 3. Begitu juga dengan pasien yang mengalami peningkatan kadar natrium diatas 141 mmol/L beresiko mengalami AKI stadium 3 (Chen, *et al.*, 2021).

2.1.6 Diagnosis

2.1.6.1 Kadar Kreatinin Serum (SCr)

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

2.1.6.2 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).

2.1.6.3 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/kgbb/jam) atau anuria dapat menunjukkan adanya kerusakan ginjal, sementara anuria menunjukkan gagal ginjal total (Dipiro, 2023).

2.1.7 Penatalaksanaan Terapi Dan Manajemen *Acute Kidney Injury* (AKI) Prerenal

Tujuan jangka pendek manajemen AKI termasuk meminimalkan tingkat kerusakan pada ginjal, mengurangi komplikasi, dan mempercepat pemulihan fungsi ginjal pasien. Terapi harus fokus pada pemeliharaan fungsi organ dengan mempertahankan tujuan utamanya adalah agar fungsi ginjal pasien dipulihkan ke keadaan normal (Dipiro, 2021). Karena tidak ada pengobatan khusus yang dapat mengembalikan AKI atau mempercepat pemulihannya, tindakan pendukung yang berfokus pada hemodinamik, keseimbangan cairan, keseimbangan asam-basa, dan homeostasis elektrolit adalah andalan terapi (Dipiro, 2023). Beberapa pasien AKI cenderung mengalami kelebihan volume, yang harus diperbaiki untuk menghindari komplikasi paru dan jantung. Keadaan euvolemik dapat dicapai dengan bantuan diuretik, yang merupakan landasan dalam penanganan pasien tersebut. Biasanya, furosemid diperlukan untuk memperbaiki kelebihan cairan pada pasien AKI. Namun, furosemid tidak berperan dalam mengubah AKI oliguria menjadi AKI non-oliguria (Goyal *et al.*, 2023).

Dalam beberapa kasus, terapi penggantian ginjal jangka pendek diperlukan untuk AKI sampai fungsi ginjal pulih. Beberapa indikasi untuk RRT adalah hiperkalemia berat dan tidak responsif, perikarditis uremik, dan edema paru. Hal ini terlihat khususnya pada fase oliguria nekrosis tubular akut, di mana pasien rentan mengalami berbagai kelainan elektrolit serta kelebihan cairan (Cahn *et al.*, 2019). Terapi penggantian ginjal biasanya diperlukan untuk jangka waktu pendek, mulai dari beberapa hari hingga beberapa minggu. Namun, beberapa kasus

memerlukan waktu berbulan-bulan untuk pulih dan mungkin memerlukan dukungan RRT berkala (Goyal *et al.*, 2023)

2.1.7.1 Terapi Non Farmakologi

Tatalaksana pada AKI meliputi perubahan pada diet, yakni pembatasan cairan, garam, kalium, dan fosfor. Pada pasien yang mengalami katabolisme protein dan keseimbangan nitrogen negatif, yang merupakan kondisi yang kompleks, penting untuk melakukan penyesuaian asupan nutrisi. Untuk mendukung pemulihan dan mencegah kerusakan lebih lanjut, pasien perlu meningkatkan konsumsi protein atau asam amino harian. Asupan protein yang disarankan adalah antara 1,2 hingga 1,5 g/kg/hari, lebih tinggi dari kebutuhan normal yang sekitar 1 g/kg/hari. Selain itu, asupan glukosa harus dibatasi, dengan jumlah yang tidak boleh melebihi 5 g/kg/hari, untuk menghindari dampak negatif pada metabolisme tubuh (Chen, *et al.*, 2019).

Konsumsi lipid juga harus dijaga, dengan rentang antara 0,5 hingga 1,0 g/kg/hari, untuk mendukung fungsi tubuh yang optimal. Pemberian vitamin yang larut dalam air sangat dianjurkan, terutama bagi pasien yang membutuhkan terapi penggantian nutrisi. Pemberian vitamin ini dapat dilakukan dalam bentuk suplemen guna mencegah kekurangan yang dapat memperburuk kondisi pasien. Rute pemberian nutrisi yang paling disarankan adalah melalui rute enteral, yaitu dengan memberikan nutrisi langsung ke saluran pencernaan. Namun, dalam beberapa kasus, pencapaian tujuan nutrisi hanya melalui rute enteral mungkin tidak memungkinkan, sehingga rute parenteral (melalui pembuluh darah) menjadi

alternatif yang diperlukan untuk memastikan kecukupan gizi pasien (Chen, *et al.*, 2019).

2.1.7.2 Terapi Farmakologi

a. Cairan Intravena

Cairan intravena merupakan salah satu intervensi utama dalam pencegahan gagal ginjal akut (AKI) yang telah terbukti efektif dan rutin digunakan, terutama pada pasien dengan ketidakstabilan hemodinamik atau volume intravaskular yang berkurang, serta pada mereka yang akan menjalani prosedur radiologi yang memerlukan pemberian kontras. Ketidakstabilan hemodinamik dan hipotensi sistemik dapat meningkatkan risiko AKI karena kondisi ini dapat menyebabkan penurunan perfusi ginjal, yang pada gilirannya berpotensi menyebabkan cedera ginjal lebih lanjut. Berbagai jenis cairan intravena digunakan untuk menggantikan volume intravaskular, di antaranya kristaloid isotonik dan larutan koloid. Kristaloid isotonik lebih sering digunakan dalam praktik klinis, namun larutan koloid juga menjadi pilihan dalam beberapa situasi (Dipiro, 2023).

Pada beberapa kelompok pasien, seperti pasien yang menderita sirosis atau peritonitis bakterial spontan, albumin dapat memberikan manfaat terapeutik. Hal ini karena albumin merupakan protein utama yang berperan dalam mempertahankan tekanan osmotik koloid plasma, serta memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada hasil utama pasien, seperti risiko AKI, kebutuhan untuk terapi penggantian ginjal (RRT), dan mortalitas, terapi penggantian dengan albumin menunjukkan hasil yang setara dengan penggunaan isotonik. Oleh karena itu, pedoman KDIGO 2012

merekomendasikan penggunaan kristaloid isotonik daripada koloid untuk ekspansi volume intravaskular pada pasien yang berisiko mengalami AKI (Dipiro.2021).

b. Terapi Hipovolemik

Penurunan tekanan kapiler glomerulus dan fraksi filtrasi, yang mengarah pada penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR), dapat terjadi bahkan pada pasien sepsis yang sudah menjalani resusitasi yang memadai. Hal ini dapat disebabkan oleh vasodilatasi pada arteriol eferen ginjal, yang menyebabkan penurunan tekanan glomerulus. Pada kondisi ini, penggunaan vasokonstriktor selektif pada arteriol eferen, seperti angiotensin II, vasopresin, dan terlipresin, dapat menjadi strategi yang efektif untuk meningkatkan produksi urin dan memulihkan GFR. Contohnya, norepinefrin bertindak sebagai vasokonstriktor pada arteriol aferen dan dapat menurunkan tekanan glomerulus. Namun, meskipun norepinefrin menginduksi konstiksi pada arteriol aferen, infus norepinefrin dapat meningkatkan perfusi ginjal karena peningkatan tekanan arteri (MAP) yang dipertahankan, sehingga membantu mempertahankan aliran dan tekanan glomerulus lebih tinggi dibandingkan dengan penurunan yang disebabkan oleh konstiksi aferen.

Dalam kasus di mana efek ini tidak cukup, pengurangan dosis norepinefrin yang dikombinasikan dengan infus vasopresin untuk mempertahankan MAP dapat memberikan manfaat tambahan dengan menginduksi konstiksi pada arteriol eferen, yang dapat diimbangi dengan peningkatan MAP yang diperoleh dari vasopresin. Meskipun perubahan hemodinamik pada glomerulus ini sulit untuk dievaluasi secara langsung di tempat tidur pasien, pemahaman mendalam

tentang fisiologi ginjal sangat penting dalam membantu interpretasi klinis dan pengelolaan pasien dengan kondisi seperti sepsis yang mempengaruhi fungsi ginjal (Peerapornratana *et al.* 2019)

c. Terapi Hiperkalemia

Hiperkalemia berat, yang didefinisikan dengan kadar kalium plasma lebih dari 6,5 mmol/l, merupakan kondisi darurat medis yang memerlukan penanganan segera. Jika kadar kalium serum melebihi 6,5 mmol/l atau terdapat perubahan pada elektrokardiogram (EKG) seperti gelombang T berpuncak tinggi, interval QT yang memendek, interval PR yang memanjang, atau kompleks QRS yang lebar, pengobatan harus dimulai dengan segera.

- a. Langkah pertama dalam pengobatan hiperkalemia adalah menstabilkan miokardium. Pemberian kalsium melalui infus dapat membantu mengatasi efek hiperkalemia pada jantung dan mengembalikan jejak EKG ke keadaan yang lebih normal tanpa memengaruhi kadar kalium serum. Kalsium diberikan dalam bentuk bolus intravena, berupa 10 hingga 20 ml kalsium glukonat 10% atau kalsium klorida, yang diberikan selama dua hingga lima menit. Pemberian kalsium harus segera dilakukan jika terdapat perubahan pada gelombang P atau QRS (Teo, 2021).
- b. Terapi Insulin dan Dextrosa, Insulin meningkatkan penyerapan kalium ke dalam sel. Untuk menghindari terjadinya hipoglikemia, dekstrosa ditambahkan ke dalam bolus insulin. Sebanyak 10 unit insulin larut cepat dicampurkan dengan 500 ml dekstrosa 50% dan diberikan dalam infus intravena selama 10 hingga 20 menit. Penurunan kadar kalium biasanya

dapat terlihat setelah 20 hingga 30 menit setelah terapi ini (Teo, 2021)

- c. Penggunaan Albuterol, yang bekerja dengan mengikat reseptor β_2 , dapat meningkatkan penyerapan kalium intraseluler melalui aktivasi $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$. Terapi kombinasi insulin dan dekstrosa dengan albuterol dapat memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan jika salah satu terapi saja yang digunakan (Teo, 2021).
- d. Resin Penukaran Ion dan Hemodialisi, Pada pasien dengan gagal ginjal prerenal yang merespons resusitasi, peningkatan ekskresi kalium melalui ginjal dapat menormalkan kadar kalium tubuh. Namun, pada pasien dengan gagal ginjal yang tidak membaik, tindakan tambahan untuk meningkatkan ekskresi kalium sering kali diperlukan. Resin penukar ion, seperti Resonium A (natrium polistirena sulfat) dan kalsium resonium (kalsium polistirena sulfonat), digunakan untuk mengikat kalium di saluran gastrointestinal dan meningkatkan ekskresi kalium dalam tinja. Efek samping umum dari penggunaan resin ini meliputi hiperkalsemia dan kelebihan air/garam, tergantung pada jenis resin yang digunakan (Teo, 2021).
- e. Hemodialisis sebagai pilihan terakhir: Jika hiperkalemia berat tidak dapat diatasi dengan pengobatan lainnya, hemodialisis menjadi pilihan yang paling efektif untuk mengeluarkan kalium dari tubuh. Hemodialisis dapat dengan cepat mengurangi kadar kalium serum dan mengembalikan keseimbangan elektrolit tubuh (Teo, 2021).

b. IVFD KA-EN 1B

Cairan infus yang sering digunakan pada pasien anak-anak dan juga sering dilakukan pencampuran sediaan intravena adalah KA-EN 1B. Komposisi yang terkandung dalam 500 ml infus KA-EN 1B yakni dextrose 4.12%, dan NaCl 0.22%. Larutan infus yang mengandung kombinasi dextrose dan NaCl memiliki keunggulan selain sebagai terapi pengganti cairan dan elektrolit juga memberikan kebutuhan kalori dan nutrisi dalam tubuh. Larutan infus KA-EN 1B memiliki kadar dextrose yang rendah sehingga potensi terjadinya inkompatibilitas juga rendah. IVFD KA-EN 1B, jika tidak diberikan dengan dosis yang tepat, dapat menyebabkan kelebihan cairan (overload cairan), yang membebani ginjal dan memperburuk keadaan pasien yang sudah menderita AKI. Ginjal yang sudah rusak kesulitan untuk mengatur keseimbangan cairan tubuh, sehingga pemberian cairan harus dilakukan dengan hati-hati. (Haqiroh, *et al.*, 2019)

c. NaCl

Pada pasien AKI yang disebabkan oleh dehidrasi atau syok, larutan NaCl (NaCl 0,9%) sering digunakan untuk resusitasi cairan. Tujuannya untuk memperbaiki status cairan tubuh, meningkatkan perfusi ginjal, dan mengembalikan volume darah yang hilang. (Kimura, *et al.*, 2020). Natrium adalah kation yang paling banyak ditemukan dalam cairan ekstraseluler, dengan jumlahnya mencapai sekitar 60 mmol per kg berat badan, sementara hanya sedikit (sekitar 10-14 mmol/L) yang ada dalam cairan intraseluler. Dalam kondisi normal, ekskresi natrium oleh ginjal diatur sedemikian rupa sehingga keseimbangan antara asupan

dan pengeluaran natrium tetap terjaga, yang menjaga kestabilan volume cairan ekstraseluler (Tambajong, *et al.*, 2016).

Lebih dari 90% tekanan osmotik cairan ekstraseluler ditentukan oleh garam, khususnya dalam bentuk natrium klorida (NaCl) dan natrium bikarbonat (NaHCO₃), sehingga perubahan tekanan osmotik pada cairan ekstraseluler mencerminkan perubahan konsentrasi natrium. Perbedaan kadar natrium antara cairan ekstraseluler dan intraseluler terjadi karena adanya proses transport aktif natrium keluar sel yang dipertukarkan dengan kalium yang masuk ke dalam sel melalui pompa Na⁺/K⁺. Jumlah natrium dalam tubuh menggambarkan keseimbangan antara natrium yang masuk dan yang dikeluarkan. Kadar natrium normal dalam tubuh berkisar antara 135-145 mmol/L. Pemasukan natrium diperoleh melalui diet yang diserap oleh epitel mukosa saluran cerna melalui proses difusi, sementara pengeluarannya terjadi melalui ginjal, saluran cerna, dan keringat di kulit (Tambajong, *et al.*, 2016).

d. Diuretik

Diuretik merupakan obat yang dapat digunakan untuk mengeluarkan cairan berlebihan didalam tubuh dengan memicu proses pembentukan urin. Diuretik dapat bekerja dengan meningkatkan eksresi air, natrium dan klorida sehingga mampu menyeimbangkan cairan ekstrasel dan menurunkan volume darah dalam tubuh. Selain itu diuretik memiliki fungsi utama dalam memobilisasi cairan yang berarti dapat mengubah keseimbangan cairan dalam tubuh, sehingga kapasitas cairan ekstral sel dapat kembali normal (Katzung,2022).

Tabel 2. Mekanisme Kerja Golongan Diuretik

Kelompok Diuretik	Mekanisme Kerja	Tempat kerjanya di tubulus
Diuretik loop (furosemide, bumetamid)	Menghambat ko-transporter Na^+ - K^+ - Cl^- di membrane luminal	Segmen tebal asenden ansa Henle
Diuretik tiazid (hidroklorotiazid, klortalidon)	Menghambat ko-transporter Na^+ - K^+ - Cl^- di membrane luminal	Tubulus distal bagian awal
Inhibitor anhidrase karbonat (asetazolamid)	Menghambat sekresi H^+ dan reabsorpsi HCO_3^- yang menurunkan reabsorpsi Na^+	Tubulus proksimal
Antagonis aldosteron	Menghambat kerja aldosteron pada reseptor tubulus, menurunkan reabsorpsi Na^+ , dan menurunkan sekresi K^+	Tubulus koligens
Penghambat kanal Na^+ (triamterene, amilorid)	Menghambat masuknya Na^+ ke dalam kanal Na^+ di membrane luminal, menurunkan reabsorpsi Na^+ , dan menurunkan sekresi K^+	Tubulus koligens
Diuretik osmotik (manitol)	Menghambat reabsorpsi cairan dan zat terlarut dengan meningkatkan osmolaritas cairan tubulus	Terutama tubulus proksimal

(Guyton,2019)

a. Diuretik Loop

Furosemid, asam etakrinat, dan bumetanid adalah diuretik kuat yang menurunkan reabsorpsi aktif di segmen tebal pars asenden ansa Henle dengan menghambat ko- transporter 1-natrium, 2-klorida, 1-kalium yang terletak di membran luminal sel epitel. Diuretik ini termasuk diuretik terkuat yang dipakai secara klinis. Diuretik loop akan meningkatkan pengeluaran natrium, klorida, kalium, dan elektrolit lain, serta air karena dua alasan: (1) Diuretik tersebut sangat meningkatkan jumlah zat terlarut yang disampaikan ke bagian distal nefron (distal delivery), dan zat-zat terlarut ini juga bekerja sebagai zat osmotik yang juga mencegah reabsorpsi air. (2) Diuretik ini menurunkan reabsorpsi ion dari ansa Henle ke dalam interstisium medula, yang akan menurunkan osmolaritas interstisium medulla (Guyton,2019).

Oleh karena efek ini, diuretik loop mengganggu kemampuan ginjal untuk memekatkan atau mengencerkan urine. Pengenceran urine terganggu karena penghambatan reabsorpsi natrium dan klorida di ansa Henle menyebabkan banyak ion-ion ini diekskresikan bersama dengan peningkatan ekskresi air. Pemekatan urine terganggu karena pemekatan ion-ion tersebut di cairan interstisial medula ginjal, dan oleh karena itu, osmolaritas medula ginjal menurun. Akibatnya, reabsorpsi cairan dari duktus koligens menurun, sehingga kemampuan pemekatan maksimal ginjal juga sangat menurun. Selain itu, penurunan osmolaritas cairan interstisial medula ginjal menurunkan absorpsi air dari pars desenden ansa Henle. Akibat berbagai efek tersebut, 20-30 persen filtrat glomerulus dapat

disalurkan ke dalam urine, yang menyebabkan keluaran urine, dalam keadaan akut, meningkat sampai sebesar 25 kali normal, paling tidak selama beberapa menit Furosemid dapat bekerja secara pesat, seperti pemberian secara oral dalam 0,5-1 jam dan bertahan selama 4-6 jam, sedangkan untuk intravena selama 2,5 jam. Masa kerja furosemide selama 2-3 jam, untuk waktu paruhnya sangat bergantung pada fungsi dari organ berupa ginjal (Guyton,2019).

b. Diuretik Tiazid

Derivat tiazid, seperti klorotiazid, terutama bekerja pada tubulus distal bagian awal untuk menghambat ko-transporter natrium-klorida di membran luminal sel tubulus. Dalam keadaan yang baik, obat ini dapat menyebabkan paling banyak 5 sampai 10 persen filtrat glomerulus mengalir ke dalam urine, yang kira-kira sama dengan jumlah natrium yang normalnya direabsorpsi oleh tubulus distal. Umumnya menunjukkan peningkatan natriuresis dan diuresis bila diberikan dalam kombinasi dengan diuretik loop (Guyton, 2019).

c. Inhibitor Anhidrase Karbonat

Asetazolamid menghambat enzim anhidrase karbonat, yang penting untuk reabsorpsi bikarbonat (HCO_2) di tubulus proksimal. Anhidrase karbonat banyak terdapat di tubulus proksimal, yang merupakan tempat utama bekerja nya inhibitor anhidrase karbonat. Sejumlah anhidrase karbonat juga terdapat di sel tubulus lain, seperti sel interkalatus di tubulus

koligens. Oleh karena sekresi ion hidrogen (H^+) dan reabsorpsi HCO_3^- di tubulus proksimal berpasangan dengan reabsorpsi natrium melalui mekanisme konter- transpor ion natrium-hidrogen di membran luminal, penurunan reabsorpsi HCO_3^- juga menurunkan reabsorpsi natrium. Penghambatan reabsorpsi natrium dan HCO_3^- dari cairan tubulus mengakibatkan ion-ion ini tetap berada di tubulus dan bekerja sebagai diuretik osmotik. Seperti yang diperkirakan, kerugian inhibitor anhidrase karbonat adalah menyebabkan asidosis akibat hilangnya HCO_3^- yang berlebihan dalam urine (Martens,2023).

d. Antagonis Reseptor Mineralokortikoid

Spirolakton dan eplerenon merupakan antagonis mineralokortikoid yang bersaing dengan aldosteron untuk tempat ikatan reseptor di sel epitel tubulus koligens oleh sebab itu, dapat menurunkan reabsorpsi natrium dan sekresi kalium di segmen tubulus tersebut. Akibatnya, natrium tetap berada di dalam tubulus dan bekerja sebagai diuretik osmotik, sehingga menyebabkan peningkatan ekskresi air serta natrium. Oleh karena obat-obat ini juga menghambat efek aldosteron untuk meningkatkan sekresi kalium di tubulus, obat tersebut juga akan menurunkan ekskresi kalium. Antagonis reseptor mineralokortikoid juga menyebabkan perpindahan kalium dari sel ke cairan ekstraseluler. Pada keadaan tertentu, pergerakan tersebut menyebabkan konsentrasi kalium di cairan ekstraseluler sangat meningkat. Dalam hal ini, spironolakton dan antagonis reseptor mineralokortikoid lain disebut sebagai potasium-

sparing diuretik. Banyak diuretik lain yang menyebabkan kehilangan kalium dalam urine, yang berlawanan dengan antagonis reseptor mineralokortikoid "menghemat" kehilangan kalium (Kintscher, 2022)

e. Penghambat Kanal Natrium

Amilorida dan triamteren juga menghambat reabsorpsi natrium dan sekresi kalium di tubulus koligens, serupa dengan efek spironolakton. Meskipun demikian, pada tingkat seluler, obat-obat ini bekerja secara langsung menghambat masuknya natrium ke dalam kanal natrium di membran luminal sel epitel tubulus koligens. Akibat penurunan masuknya natrium ini ke dalam sel epitel, terjadi juga penurunan transpor natrium melintasi membran basolateral sel oleh sebab itu, akan menurunkan aktivitas pompa natrium-kalium adenosin trifosfatase. Penurunan aktivitas ini akan menurunkan transpor kalium ke dalam sel dan akhirnya menurunkan sekresi kalium ke dalam cairan tubulus. Untuk itu, penghambat kanal natrium juga merupakan potassium sparing diuretics dan menurunkan laju ekskresi kalium dalam urine. Amilorida terutama digunakan sebagai tambahan untuk diuretik thiazide seperti hidroklorotiazid dan diuretik loop seperti furosemide, untuk menghemat kalium yang berisiko mengalami hipokalemia selama pengobatan jangka Panjang terhadap edema. Obat ini mulai bekerja sekitar 2 jam setelah pemberian oral dan efek diuretiknya mencapai puncaknya dalam 6 hingga 10 jam dan telah dilaporkan bertahan selama sekitar 24 jam (Martens,2023).

f. Diuretik Osmotik

Tekanan osmotik dari zat terlarut ini menurunkan reabsorpsi air, yang membilas jumlah besar cairan tubulus masuk ke dalam urine. Urine dalam jumlah besar juga terbentuk pada penyakit tertentu yang berkaitan dengan kelebihan zat terlarut yang gagal direabsorpsi dari cairan tubulus. Contohnya, ketika konsentrasi glukosa darah meningkat hingga mencapai kadar yang tinggi pada diabetes melitus, peningkatan jumlah glukosa yang terfiltrasi ke dalam tubulus akan melebihi kemampuannya untuk mereabsorpsi glukosa (artinya, melebihi transpor maksimumnya untuk glukosa). Kira-kira pada kadar glukosa plasma di atas 250 mg/dL sedikit kelebihan glukosa yang akan direabsorpsi oleh tubulus bahkan, kelebihan glukosa tetap berada di tubulus, bekerja sebagai diuretik osmotik, dan menyebabkan hilangnya cairan ke dalam urine dengan cepat. Oleh karena itu, salah satu tanda diabetes melitus yang tidak terkontrol adalah poliuria (produksi urine lebih banyak), yang diimbangi dengan besarnya asupan cairan (polidipsia) akibat dehidrasi, peningkatan osmolaritas cairan ekstrasel, dan kemudian aktivasi mekanisme rasa haus (Guyton,2019).

2.2 Clinical Outcome

Clinical outcome merupakan hasil yang ditunjukkan oleh pasien setelah menerima terapi di rumah sakit. Menurut FDA penilaian terhadap *clinical outcome* bertujuan untuk mengetahui apakah obat yang digunakan memberikan manfaat terapi atau tidak (FDA, 2021). *Outcome* klinik yang

diharapkan pada pasien dengan *Acute Kidney Injury* (AKI) prerenal adalah pemulihan fungsi ginjal secara optimal. Hal ini dinilai berdasarkan respon pasien terhadap terapi yang diberikan, terutama terapi diuretik serta terapi pendukung lainnya, dan dilihat dari kadar kreatinin, elektrolit seperti natrium dan kalium dan nilai BUN pada pasien. Keberhasilan terapi juga dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk jenis kelamin, usia pasien, serta kondisi komorbid yang dapat mempengaruhi tingkat pemulihan. Oleh karena itu, pemantauan ketat dan penyesuaian terapi yang tepat sangat diperlukan untuk mencapai perbaikan fungsi ginjal secara maksimal (Teo *et al.*, 2019)

