

**PERBANDINGAN PERUBAHAN KREATININ SERUM MUTLAK  
DAN RELATIF TERHADAP DETEKSI DINI DAN LUARAN PADA  
PASIEN *ACUTE KIDNEY INJURY* YANG DIRAWAT DI *INTENSIVE  
CARE UNIT***

*COMPARISON OF ABSOLUTE AND RELATIVE SERUM  
CREATININE CHANGES IN EARLY DETECTION AND OUTCOME  
OF ACUTE KIDNEY INJURY PATIENTS TREATED IN INTENSIVE  
CARE UNIT*

**SUPONO**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
BIDANG STUDI ILMU ANESTESI, TERAPI INTENSIF  
DAN MANAJEMEN NYERI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2018**

**PERBANDINGAN PERUBAHAN KREATININ SERUM MUTLAK  
DAN RELATIF TERHADAP DETEKSI DINI DAN LUARAN PADA  
PASIEN *ACUTE KIDNEY INJURY* YANG DIRAWAT DI *INTENSIVE  
CARE UNIT***

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri

Disusun dan diajukan oleh

**SUPONO**

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 (Sp-1)  
BIDANG STUDI ILMU ANESTESI, TERAPI INTENSIF  
DAN MANAJEMEN NYERI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2018**

**KARYA AKHIR**

**PERBANDINGAN PERUBAHAN KREATININ SERUM MUTLAK DAN RELATIF  
TERHADAP DETEKSI DINI DAN LUARAN PADA PASIEN ACUTE KIDNEY  
INJURY YANG DIRAWAT DI INTENSIVE CARE UNIT**

***Comparison of absolute and relative serum creatinine changes in early  
detection and outcome of acute kidney injury patients treated in intensive care  
unit***

Disusun dan diajukan oleh :

**SUPONO**


Nomor Pokok : C113212204

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir  
Pada tanggal 18 Agustus 2017

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

**Komisi Penasihat**

  
Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV  
Ketua

  
dr. Haizah Nurdin, Sp.An-KIC  
Anggota

**Pit. TKP-PPDS**

**Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu,  
Fakultas Kedokteran Unhas**

**Dekan,**

**Fakultas Kedokteran Unhas**

  
**Dr. dr. Syafri K. Arif, Sp.An-KIC-KAKV**

  
**Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS**

## **PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR**

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Supono

Nomor Pokok : C113212204

Program Studi : Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 1 Januari 2018

Yang menyatakan

**Supono**

## PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat ALLAH SWT dengan selesainya karya akhir ini. Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak oleh karenanya penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada:

1. DR. Dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV sebagai Ketua Komisi Penasihat sekaligus Pembimbing Akademik Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS, serta sekaligus sebagai Sekretaris Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
2. Dr. Haizah Nurdin, Sp.An-KIC sebagai Anggota Komisi Penasihat yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
3. Dr. Syafruddin Gaus, Sp.An-KMN-KNA sebagai Ketua Program Studi Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, yang senantiasa memberikan masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.

4. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS. Rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan selama ini.
5. Rektor Universitas Hasanuddin, Direktur Pasca Sarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran yang telah memberi kesempatan pada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
6. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur rumah sakit jejaring yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.
7. Kepada Orang tua saya tercinta Bapak Sunardi Hadi Siswanto, Ibu Pandiyem dan Bapak Mustar Machmud, Ibu Misniaty, serta saudara – saudaraku tersayang Puspito, Fitrianingtyas, Gatot Liswoko, Handayani, Murniyati, Faturrahman, Andri Setiawan, Hevy Trisnawati, Raina Sari wulan, penulis haturkan segala hormat dan terima kasih atas segala cinta dan kasih sayang, semangat, dukungan dan doa-doanya yang tulus tanpa henti.
8. Kepada Istriku tercinta, Indri Marinda dan anakku tersayang Yusuf Ponda Permana yang selalu penuh kesabaran, dan pengertian selama saya mengikuti pendidikan dan tiada hentinya mendoakan dan memberikan dukungan walaupun jarak memisahkan kita.

9. Kepada yang terhormat Dr. Ade Hashman Sp.An yang selalu memberi bantuan dan motivasi dari mulai pertama menjalani PPDS sampai selesainya pendidikan ini.
10. Semua teman sejawat PPDS-1 Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
11. Seluruh staf karyawan/karyawati Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS. Kepada Kak Suqni, Kak Dewa, Kak Nining, Kak Rahmi, Kak Irma, Kak Tety, Kak Ana, Kak Rona, Om Agus, rasa hormat dan terimakasih penulis haturkan atas bantuan yang telah diberikan selama ini.
12. Semua pihak yang telah membantu penulis yang tidak bisa penulis sebut satu persatu.

Akhirnya penulis berharap semoga karya akhir ini dapat berguna bagi perkembangan ilmu anestesi di masa yang akan datang. Tidak lupa penulis juga memohon maaf bilamana ada hal-hal yang kurang berkenan dalam penulisan karya akhir ini, karena penulis menyadari sepenuhnya karya akhir ini ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 1 Januari 2018

SUPONO

## ABSTRAK

**SUPONO.** Perbandingan Perubahan Kreatinin Serum Mutlak dan Relatif terhadap Deteksi Dini dan Luaran pada Pasien Acute Kidney Injury yang Dirawat di Intensive Care Unit (dibimbing oleh Hisbullah, Muhammad Faisal Muchtar dan Haizah Nurdin)

Penelitian ini bertujuan membandingkan *Delta-Creatinine* dan KDIGO dalam deteksi dini, mortalitas dan lama rawat inap pasien dengan AKI.

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif yang menganalisis kreatinin serum berdasarkan kriteria *Delta-Creatinine* dan KDIGO pada pasien dengan AKI yang dirawat di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dari Januari 2012 sampai Desember 2016. Klasifikasi AKI berdasarkan kriteria KDIGO, Tahap 1 (peningkatan SCr 1,5-1,9 kali nilai indeks), tahap 2 (peningkatan SCr 2,0-2,9 kali nilai indeks), tahap 3 (peningkatan SCr  $\geq$  3,0 kali nilai indeks) dan kriteria *Delta-Creatinine*; Tahap 1 (peningkatan SCr 0,3-0,69 mg/dL dari nilai indeks), tahap 2 (peningkatan SCr 0,7-1,19 mg/dL dari nilai indeks), tahap 3 (peningkatan SCr  $\geq$  1,2 mg/dL dari nilai indeks). Nilai indeks merupakan nilai SCr terendah dari tiga nilai yang pertama. Nilai kreatinin serum yang pertama dihitung sebagai *glomerular filtration rate* (GFR) basal. Data dianalisis menggunakan uji *Chi-square*, *Fisher's Exact* untuk prediksi deteksi dini AKI dan korelasi *Spearman's Rank* untuk prediksi mortalitas dan lama rawat inap, dengan nilai  $p < 0,05$  bermakna secara statistik.

Dari total 139 pasien yang diinklusi, ditemukan sebesar 72,7% mempunyai GFR basal  $< 60$  mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>. Sebagian besar pasien AKI yang berdasarkan *Delta-Creatinine* lebih banyak dibandingkan dengan yang berdasarkan KDIGO (35,2% Vs 3,5%,  $p < 0,05$ ). *Delta-Creatinine* dan KDIGO mempunyai hubungan positif terhadap risiko mortalitas dalam waktu  $< 48$  jam ( $r: 0,170$  dan  $r: 0,083$ ) dan risiko mortalitas hari ke-30 ( $r: 0,065$  dan  $0,037$ ). Keduanya mempunyai hubungan positif terhadap lama rawat inap ( $r: 0,143$  dan  $r: 0,035$ ).

Kata kunci: *Delta-Creatinine*, KDIGO, AKI



## ABSTRACT

**SUPONO.** Comparison of Absolute and Relative Serum Creatinine Changes in Early Detection and Outcome of Acute Kidney Injury Patients Treated in Intensive Care Unit. (Supervised by: Hisbullah, Muhammad Faisal Muchtar, and Haizah Nurdin).

Objective of this study was to compare Delta-Creatinine and KDIGO in early detection, mortality and LOS patients with AKI.

The study was approved by ethics committee of Faculty of Medicine, Hasanuddin University. It was a cohort and retrospective study that analyzed with SCr based on Delta-Creatinine and KDIGO criteria in patients with AKI admitted to the ICU of Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital from January 2012 to December 2016. Classification of AKI according to KDIGO criteria; stage 1 (SCr increased 1.5-1.9 times of index), stage 2 (SCr increased 2.0-2.9 times of index), stage 3 (SCr increased  $\geq 3.0$  times of index) and Delta-Creatinine criteria; stage 1 (SCr increased 0.3-0.69 mg/dL over index), stage 2 ( SCr increased 0.7-1.19 mg/dL over index), stage 3 ( SCr increased  $\geq 1.2$  mg/dL over index). The index was the lowest of the first three of SCr values. The first SCr value were calculated as basal glomerular filtration rate (GFR). Data were analyzed using Chi-square and Fisher's Exact test for predictor in early detection and Spearman's Rank correlation test for predictor in mortality and LOS, with  $p < 0.05$  was statistically significant.

The results showed a total of 139 patients were included, of which 72.7% had basal GFR  $< 60$  mL/minute/1.73 m<sup>2</sup> and 27.3% had basal GFR  $\geq 60$  mL/minute/1.73 m<sup>2</sup>. The number of the patients with AKI based on Delta-Creatinine was higher than those based on KDIGO (35.2% versus 3.5%,  $p < 0.05$ ). The number the patients with basal GFR  $< 60$  mL/minute/1.73 m<sup>2</sup> and AKI based on Delta-Creatinine was higher than that of KDIGO based (45.5% versus 1%,  $p < 0.05$ ). Both Delta-Creatinine and KDIGO had positive correlation in  $< 48$  hour mortality risk (r: 0.170 and r: 0.083) and day-30 mortality risk (r: 0.065 and 0.037). Both had positive correlation to LOS (r: 0.143 and r: 0.035).

Key word: Delta-Creatinine, KDIGO, AKI

## DAFTAR ISI

|  |           |
|--|-----------|
| HALAMAN JUDUL .....                        | i         |
| HALAMAN PENGANTAR .....                    | ii        |
| HALAMAN PENGESAHAN .....                   | iii       |
| PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....            | iv        |
| PRAKATA .....                              | v         |
| ABSTRAK .....                              | viii      |
| ABSTRACT .....                             | ix        |
| DAFTAR ISI .....                           | x         |
| DAFTAR TABEL .....                         | xii       |
| DAFTAR GAMBAR .....                        | xiv       |
| DAFTAR SINGKATAN .....                     | xv        |
| DAFTAR LAMPIRAN .....                      | xix       |
| <b>BAB I. PENDAHULUAN .....</b>            | <b>1</b>  |
| A. Latar Belakang .....                    | 1         |
| B. Rumusan Masalah .....                   | 6         |
| C. Hipotesa .....                          | 6         |
| D. Tujuan Penelitian .....                 | 7         |
| E. Manfaat Penelitian .....                | 8         |
| <b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>      | <b>9</b>  |
| A. AKI .....                               | 9         |
| 1. Definisi .....                          | 9         |
| 2. Etiologi AKI .....                      | 10        |
| 3. Patofisiologi AKI .....                 | 18        |
| 4. Klasifikasi AKI .....                   | 28        |
| 5. Evaluasi Klinis AKI .....               | 31        |
| 6. Evaluasi Laboratorium AKI .....         | 32        |
| 7. Manajemen AKI .....                     | 48        |
| B. Kreatinin Serum .....                   | 75        |
| C. KDIGO dan Delta Kreatinin .....         | 77        |
| D. Kerangka Teori .....                    | 79        |
| <b>BAB III. KERANGKA KONSEP .....</b>      | <b>80</b> |
| <b>BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN .....</b> | <b>81</b> |
| A. Desain Penelitian .....                 | 81        |
| B. Tempat dan Waktu Penelitian .....       | 81        |

|   |            |
|---|------------|
| C. Populasi .....   | 81         |
| D. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel .....                                      | 81         |
| E. Perkiraan Besaran Sampel.....  | 82         |
| F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....   | 82         |
| G. Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik.....                                    | 83         |
| H. Metode Kerja.....  | 83         |
| I. Alur Penelitian .....  | 85         |
| J. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel.....                                      | 86         |
| K. Definisi Operasional .....   | 87         |
| L. Pengolahan dan Analisa Data .....  | 90         |
| M. Jadwal Penelitian .....  | 90         |
| N. Personalia penelitian .....  | 91         |
| <b>BAB V. HASIL PENELITIAN .....</b>  | <b>92</b>  |
| A. Karakteristik Sampel .....   | 92         |
| B. Mortalitas Pasien.....   | 93         |
| C. GFR .....  | 94         |
| D. KDIGO dan Delta Kreatinin .....  | 94         |
| E. Korelasi KDIGO dan Delta Kreatinin terhadap Mortalitas,<br>Lama Rawat, dan GFR.....      | 97         |
| <b>BAB VI. PEMBAHASAN .....</b>   | <b>100</b> |
| A. Perbandingan Perubahan Kreatinin Serum Mutlak dan<br>Relatif Terhadap Deteksi Dini ..... | 100        |
| B. Korelasi KDIGO dan Delta Kreatinin terhadap Mortalitas,<br>Lama Rawat, dan GFR .....     | 104        |
| <b>BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>  | <b>110</b> |
| A. Kesimpulan .....   | 110        |
| B. Saran .....  | 110        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>   | <b>111</b> |
| <b>LAMPIRAN .....</b>   | <b>116</b> |

## DAFTAR TABEL

| Nomor   | Halaman |
|---|---------|
| Tabel 1. Kategori AKI berdasarkan riwayat dan pemeriksaan fisik.  | 17      |
| Tabel 2. Unit Fungsional Nefron .....   | 18      |
| Tabel 3. <i>Staging</i> RIFLE untuk AKI.....  | 29      |
| Tabel 4. <i>Staging</i> AKIN untuk AKI.....   | 30      |
| Tabel 5. <i>Staging</i> KDIGO untuk AKI .....   | 30      |
| Tabel 6. Korelasi Klinis Nilai GFR.....   | 34      |
| Tabel 7. Indeks Diagnostik Urin untuk Membedakan AKI Prerenal –<br>Instrinsik Renal .....                               | 41      |
| Tabel 8. Faktor Risiko AKI Perioperatif.....  | 49      |
| Tabel 9. Manifestasi Uremia .....   | 51      |
| Tabel 10. Manajemen AKI .....   | 53      |
| Tabel 11. Obat yang Potensial Terakumulasi pada Gangguan<br>Fungsi Ginjal .....   | 56      |
| Tabel 12. Strategi pencegahan pada pasien dengan risiko tinggi<br>AKI .....   | 73      |
| Tabel 13. Sistem penahanan AKI .....  | 78      |
| Tabel 14. Karakteristik sampel umur .....   | 92      |
| Tabel 15. Mortalitas pasien AKI.....  | 93      |
| Tabel 16. Perbandingan GFR pasien .....   | 94      |
| Tabel 17. Perbandingan antara tahap KDIGO dan kriteria Delta<br>Kreatinin berdasarkan GFR dalam waktu < 48 jam.....     | 94      |
| Tabel 18. Perbandingan antara tahap KDIGO dan kriteria Delta<br>Kreatinin berdasarkan mortalitas dalam waktu < 48 jam . | 96      |

|   |    |
|---|----|
| Tabel 19. Korelasi KDIGO dan Delta Kreatinin < 48 jam terhadap mortalitas .....             | 97 |
| Tabel 20. Korelasi KDIGO dan Delta Kreatinin dalam waktu < 48 jam terhadap lama rawat ..... | 98 |
| Tabel 21. Korelasi KDIGO dan Delta Kreatinin terhadap GFR dalam waktu < 48 jam .....        | 98 |
| Tabel 22. Korelasi KDIGO dan Delta Kreatinin < 48 jam terhadap faktor resiko .....          | 99 |

## DAFTAR GAMBAR

| <b>Nomor</b>  | <b>Halaman</b> |
|---|----------------|
| Gambar 1. Prediksi perubahan dalam GFR normal dan SCr dengan umur ..... | 35             |
| Gambar 2. Hubungan antara kreatinin plasma dan GFR .....                | 35             |
| Gambar 3. Manajemen AKI berdasarkan tahapan .....                       | 70             |
| Gambar 4. Kerangka Teori .....  | 79             |
| Gambar 5. Kerangka Konsep .....   | 80             |
| Gambar 6. Alur Penelitian .....   | 85             |

## DAFTAR SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG

|                    |   |
|--------------------|---|
| ACE                | : <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>                          |
| ACEi               | : <i>Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor</i>                |
| ADH                | : <i>Anti Diuretic Hormone</i>                                  |
| AIN                | : <i>Acute Tubulointerstitial Nephritis</i>                     |
| AKI                | : <i>Acute Kidney Injury</i>                                    |
| AKIN               | : <i>Acute Kidney Injury Network</i>                            |
| ALI                | : <i>Acute Lung Injury</i>                                      |
| ANP                | : <i>Atrial Natriuretic Peptide</i>                             |
| ARB                | : <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>                           |
| ARF                | : <i>Acute Renal Failure</i>                                    |
| ATN                | : <i>Acute Tubular Necrosis (ATN)</i>                           |
| ATP                | : <i>Adenosine Triphosphate</i>                                 |
| AUC <sub>ROC</sub> | : <i>Area under the receiver-operating characteristic curve</i> |
| BJ                 | : <i>Berat jenis</i>  |
| BUN                | : <i>Blood Urea Nitrogen</i>                                    |
| CCF                | : <i>Congestive Cardiac Failure</i>                             |
| CHF                | : <i>Chronic Heart Failure</i>                                  |
| CMV                | : <i>Cytomegalo Virus</i>                                       |
| CPB                | : <i>Cardiopulmonary Bypass</i>                                 |
| CrCl               | : <i>Creatinine Clearance</i>                                   |
| CRP                | : <i>C Reactive Protein</i>                                     |

|        |  |
|--------|--|
| CRRT   | : <i>Continous Renal Replacement Therapy</i>                           |
| CVC    | : <i>Catheter Vena Central</i>   |
| CVP    | : <i>Central Venous Pressure</i>                                       |
| DIC    | : <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>                        |
| DM     | : <i>Diabetes Mellitus</i>   |
| EKG    | : <i>Electrocardiography</i>   |
| ENOS   | : <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>                             |
| ET     | : <i>Endothelial</i>   |
| GDT    | : <i>Goal directed therapy</i>   |
| GFR    | : <i>Glomerular Filtration Rate</i>                                    |
| GGK    | : <i>Gagal Ginjal Kronis</i>   |
| HES    | : <i>Hydroxyethyl Starches</i>   |
| HIV    | : <i>Human Immunodefisiensi Virus</i>                                  |
| ICAM-1 | : <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>                             |
| ICU    | : <i>Intensive Care Unit</i>   |
| IGFBP7 | : <i>Insulin-like Growth factor-binding protein 7</i>                  |
| IL-8   | : <i>Interleukin-8</i>   |
| KDIGO  | : <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>                     |
| KIM-1  | : <i>Kidney Injury Molecule-1</i>                                      |
| LFG    | : <i>Laju Filtrasi Glomerulus</i>                                      |
| MAP    | : <i>Mean Arterial Pressure</i>  |
| NCEPOD | : <i>National Confidential Enquiry into Patient Outcomes and Death</i> |
| NAC    | : <i>N-acetylcystein</i>   |



|                   |   |
|-------------------|---|
| NaCl              | : <i>Sodium Chloride</i>                            |
| NGAL              | : <i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i> |
| NO                | : <i>Nitric Oxide</i>                               |
| NSAIDs            | : <i>Non Steroid Anti Inflammatory Drugs</i>        |
| OLT               | : <i>orthotopic liver transplantation</i>           |
| P Cre             | : <i>Plasma Creatinine</i>                          |
| PGE <sub>2</sub>  | : <i>Prostaglandin E<sub>2</sub></i>                |
| PGs               | : <i>Prostaglandins</i>                             |
| P Na              | : <i>Na plasma</i>                                  |
| PO <sub>2</sub>   | : <i>Partial Pressure of Oxygen</i>                 |
| PRC               | : <i>Packed Red Cell</i>                            |
| RAA               | : <i>Renin-Angiotensin-Aldosteron</i>               |
| RIFLE             | : <i>Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage</i>     |
| RRT               | : <i>Renal Replacement Therapy</i>                  |
| SCr               | : <i>serum creatinine</i>                           |
| ScvO <sub>2</sub> | : <i>Central Venous Oxygen Saturation</i>           |
| SLE               | : <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>               |
| SVR               | : <i>Systemic Vascular Resistance</i>               |
| TIK               | : <i>Tekanan Intra Kranial</i>                      |
| TIMP2             | : <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2</i>    |
| TNF               | : <i>Tumor Necrotizing Factor</i>                   |
| U Cre             | : <i>Urine Creatinine</i>                           |
| U Na              | : <i>Urine Sodium</i>                               |

USG : *Ultrasonography*

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Rekomendasi Persetujuan Etik

Lampiran 2 : Lembar Pengumpulan Data dan Pengamatan

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Ginjal memegang peranan penting dalam mengimplementasikan dan mengontrol berbagai fungsi homeostatik, termasuk ekskresi produk sampingan metabolik dalam bentuk urin, regulasi hormon seperti renin, eritropoietin, dan bentuk aktif dari vitamin D, disamping menjaga volume cairan ekstraseluler dan komposisinya agar tetap konstan. Disfungsi ginjal bisa terjadi secara perioperatif sebagai akibat langsung dari pembedahan atau penyakit medis, reduksi penyaluran oksigen ginjal, gangguan nefrotoksin, atau yang lebih sering, kombinasi diantara ketiganya. Bedah dan anastesi memiliki efek yang penting pada fungsi ginjal. Kegagalan dalam identifikasi efek ini dapat mengakibatkan kesalahan yang serius dalam manajemen pasien. Cairan yang berlebihan, hipovolemia, dan gagal ginjal adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasca bedah (Wang HE *et al.*, 2013; Liborio AB *et al.*, 2013).

AKI adalah sindrom yang beragam etiologinya yang ditandai dengan penurunan cepat dalam laju filtrasi glomerulus / *glomerular filtration rate* (GFR). AKI merupakan kejadian umum pada pasien rawat inap, terutama dalam beberapa populasi, seperti pasien sakit kritis, pasien dengan penyakit hati atau hati kronis. Sindrom ini merupakan peningkatan

asimtomatik kreatinin serum dalam konsentrasi minimal yang dapat berlanjut menjadi gagal ginjal anuria. AKI adalah penyebab kematian terkemuka di rumah sakit, dengan kejadian tinggi dan tingkat prevalensi yang bertahan selama dekade terakhir. Pada beberapa penelitian yang berbeda memperkirakan tingkat prevalensi AKI sejumlah 3.2-20% di unit perawatan non ICU, dan sejumlah 22-67% pada pasien sakit kritis di ICU. Menurut Borthwick E dan Ferguson A, AKI berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas, serta biaya dan lama perawatan di rumah sakit. Dari penelitian yang dilakukan oleh *American College of Surgeons - National Surgical Quality Improvement* pada tahun 2005 sampai dengan 2006 menggunakan data klinis lebih dari 75.000 prosedur operasi umum pada 121 pusat kesehatan di USA, didapatkan hasil bahwa AKI memang hanya terjadi pada 1% pasien yang menjalani prosedur operasi umum, tetapi meningkatkan morbiditas sebanyak 3 kali dan mortalitas sebanyak 8 kali pada 30 hari pasca bedah. Saat ini insiden AKI meningkat, baik dalam masyarakat maupun rumah sakit. Perkiraan insiden AKI adalah 2/3 kasus setiap 1000 orang. Dengan 7% terjadi pada pasien di rumah sakit dan sekitar 2/3 pasien terjadi di ICU. Saat ini *National Confidential Enquiry into Patient Outcomes and Death* (NCEPOD) dalam perawatan pasien AKI selama periode perioperatif sebesar 50% pasien meninggal (Rahman M *et al.*, 2012; O'hara JF *et al.*, 2006; Borthwick E & Ferguson A, 2010; Aitken E *et al.*, 2012; Chertow GM *et al.*, 2005; Lewington AJP *et al.*, 2013).

Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan mortalitas pada pasien rawat inap yang mengalami AKI. Dalam laporan secara sistematis, beberapa penelitian mengelompokkan AKI berdasarkan *Risk, Injury, Failure, End Stage* (RIFLE), dimana kematian pasien dengan AKI adalah 31,2% dibandingkan dengan 6,9% pada pasien tanpa AKI. Efek AKI terhadap mortalitas dan morbiditas dapat bertahan bahkan setelah pasien keluar dari rumah sakit, dengan tingkat kematian meningkat pada 90 hari serta 1 tahun setelah episode AKI (Wang HE *et al.*, 2013; Liborio AB *et al.*, 2013).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Podoll AS *et al* (2013), melakukan penelitian pada pasien trauma yang dirawat di ICU, didapatkan 54 (6%) pasien dari 901 pasien mengalami AKI dan angka mortalitas pada pasien AKI dalam waktu 30 hari adalah 29,6%. Hal ini sesuai dengan perkembangan awal terjadinya AKI dimana risiko tinggi terjadi kematian dalam waktu 30 hari dengan tingkat kepercayaan 95%.

Penelitian yang dilakukan oleh Barreto AG *et al* (2015), pada pasien yang menjalani *orthotopic liver transplantation* (OLT) menyatakan bahwa 46,7% terjadi AKI dengan lama rawat di ICU 4 (3-7) hari dibanding pada pasien tidak AKI 3 (2-4) hari ( $p = 0.001$ ), sedangkan lama tinggal di rumah sakit, pada pasien AKI 16 (9-26) dibanding pasien tidak AKI 10 (8-14) hari ( $p = 0.001$ ) dan mortalitas pada pasien AKI sejumlah 15% dalam 30 hari. AKI menjadi faktor risiko independen untuk terjadinya kematian pada kasus ini.

Risiko kematian pada pasien dan kebutuhan untuk terapi penggantian ginjal secara langsung berhubungan dengan tingkat keparahan AKI, observasi yang mendukung penggunaan sistem penahapan berdasarkan kategori. Tingkat keparahan AKI umumnya ditandai dengan perubahan relatif dalam *serum creatinine* (SCr) dan urin output. Ada banyak yang digunakan dalam sistem penahapan AKI, meliputi RIFLE dan *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), dimana tahap AKI sesuai dengan perubahan kreatinin serum relatif. Sementara sistem ini konsisten dalam identifikasi AKI, aplikasi ini dapat menetapkan pasien secara individu untuk tahap AKI yang berbeda (Wang HE *et al.*, 2013).

Terlepas dari kritik mengenai penggunaan SCr sebagai fungsi penanda ginjal dalam praktek klinik, diagnosis AKI masih didasarkan pada tingkat SCr dan *urine output*. Baru-baru ini, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) sebagai pedoman yang digunakan untuk penetapan dan penahapan AKI yang berdasarkan modifikasi dari sistem klasifikasi RIFLE dan AKIN. Karena berhubungan dengan beberapa hasil, termasuk kematian, klasifikasi ini digunakan dalam banyak penelitian dan sekarang lebih sering digunakan dalam praktek klinis (Liborio AB *et al.*, 2013).

Baru-baru ini, KDIGO mengembangkan konsensus berdasarkan stadium sistem AKI yang menggambarkan konsolidasi dari kedua elemen RIFLE dan AKIN. Namun, sistem KDIGO yang kompleks dan membutuhkan SCr dasar pra-rumah sakit (yang diukur atau diperkirakan

dari rumus yang ada menggunakan usia, jenis kelamin dan ras) serta pengukuran urin selama rawat inap. Langkah-langkah ini tidak tersedia secara rutin untuk semua pasien rumah sakit, terutama jika mereka belum menjalani perawatan kritis. KDIGO untuk tahap AKI juga tergantung pada besarnya nilai indeks SCr. *Cut-points* untuk KDIGO dalam penahapan AKI ditentukan oleh konsensus (Wang HE *et al.*, 2013).

Penegakan diagnosis AKI yang terlambat menyebabkan manajemennya menjadi kurang optimal. Untuk meningkatkan ketepatan diagnosis dan manajemen AKI, maka harus mengetahui AKI secara umum dan komplikasinya yang terkait sehingga pemburukan fungsi ginjal lebih lanjut dapat dicegah (Wagener G & Brentjens TE, 2010; Torisaen L *et al.*, 2008; Cerda J *et al.*, 2008; Stier GR, 2004).

Beberapa penelitian telah mengklasifikasikan dan menentukan tahapan AKI menggunakan peningkatan serum kreatinin mutlak bukan kreatinin serum relatif dari nilai indeks ('Delta-Kreatinin'). Wang HE *et al.* (2013), melakukan penelitian dengan sistem Delta Kreatinin, yaitu berdasarkan peningkatan mutlak dalam kreatinin serum pada semua pasien yang masuk di unit gawat darurat, didapatkan bahwa sistem Delta Kreatinin memberikan alternatif sistem penahapan untuk karakteristik AKI, dimana perubahan mutlak dalam kreatinin serum tampak lebih baik dalam menginformasikan diagnosis AKI dan memprediksi risiko kematian dibandingkan perubahan kreatinin serum relatif.



Liborio AB *et al* (2013), melakukan penelitian menggunakan perubahan kreatinin serum mutlak pada pasien infark miokard selama 7 hari pertama tinggal dirumah sakit, didapatkan hasil bahwa perubahan kreatinin serum mutlak lebih unggul ketika mendiagnosa AKI pada pasien yang sebelumnya dengan gagal ginjal kronis (GGK), namun perubahan kreatinin serum relatif dari KDIGO memiliki kinerja yang lebih baik pada pasien tanpa GGK sebelumnya.

Tingginya angka mortalitas pada AKI mengindikasikan perlunya dilakukan tindakan dan penelitian untuk mengurangi mortalitas ini, salah satunya dengan diagnosis dan penatalaksanaan dini AKI. Di Indonesia penelitian mengenai penggunaan parameter perubahan kreatinin serum mutlak pada pasien AKI masih belum ada, oleh karena itu penelitian ini menjadi penting untuk mengetahui secara dini sehingga dapat dilakukan penatalaksanaan yang efektif pada pasien AKI.

## **B. Rumusan Masalah**

Dengan memperhatikan uraian dalam latar belakang penelitian diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana perbandingan perubahan kreatinin serum mutlak dengan perubahan kreatinin serum relatif dalam deteksi dini dan luaran pada pasien AKI yang dirawat di ICU?

## **C. Hipotesa**

Hipotesa dalam penelitian ini adalah perubahan kreatinin serum

mutlak dapat mendeteksi lebih dini dibandingkan dengan perubahan kreatinin serum relatif dan terdapat korelasi positif terhadap luaran pada pasien AKI yang dirawat di ICU.

#### **D. Tujuan Penelitian**

##### **1. Tujuan umum**

Mengetahui perbandingan antara perubahan kreatinin serum mutlak dan perubahan kreatinin relatif dalam deteksi dini AKI pada pasien yang dirawat di ICU.

##### **2. Tujuan khusus**

- a. Menilai perubahan kreatinin serum mutlak pada pasien AKI yang dirawat di ICU dalam 48 jam.
- b. Menilai perubahan kreatinin serum relatif pada pasien AKI yang dirawat di ICU dalam 48 jam.
- c. Menilai perbandingan perubahan kreatinin serum mutlak dengan perubahan kreatinin serum relatif dalam deteksi dini AKI pada pasien dewasa yang dirawat di ICU dalam 48 jam.
- d. Menilai luaran pasien AKI yang dirawat di ICU dalam 48 jam.
- e. Menilai hubungan perubahan kreatinin serum mutlak dan perubahan kreatinin serum relatif terhadap luaran pada pasien AKI yang dirawat di ICU dalam 48 jam.
- f. Menilai luaran pasien AKI yang dirawat di ICU dalam 30 hari.

- g. Menilai hubungan perubahan kreatinin serum mutlak dan perubahan kreatinin serum relatif terhadap luaran pada pasien AKI yang dirawat di ICU dalam 30 hari.

### **E. Manfaat Penelitian**

1. Menambah pengetahuan dan memperluas wawasan tentang pemeriksaan perubahan kreatinin serum mutlak dan perubahan kreatinin serum relatif dalam deteksi dini AKI pada pasien yang dirawat di ICU.
2. Mengetahui hubungan antara perubahan kreatinin serum mutlak dan perubahan kreatinin serum relatif dalam mendefinisikan karakter tahap AKI pada pasien yang dirawat di ICU, sehingga diagnosa AKI dapat ditegakkan dan tindakan dapat segera dilakukan.
3. Pemeriksaan perubahan kreatinin serum mutlak merupakan pemeriksaan yang mudah, murah dan dapat dilakukan segera untuk mencegah timbulnya komplikasi dengan penatalaksanaan AKI sejak dini.
4. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk melakukan penelitian lebih lanjut untuk mendapatkan parameter lain dalam diagnosa awal AKI.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. AKI

##### 1. Definisi

*Acute Kidney Injury (AKI)* atau yang dulu dikenal dengan nama *Acute Renal Failure (ARF)* adalah sindrom gangguan fungsi ginjal yang ditandai dengan penurunan kecepatan filtrasi glomerulus (*Glomerular Filtration Rate/ GFR*), retensi sisa metabolisme nitrogen (azotemia), serta gangguan homeostasis cairan ekstraseluler, elektrolit dan asam basa dengan penurunan atau tidak jumlah urin. Retensi sisa metabolisme merupakan zat-zat yang banyak bekerja sebagai toksin yang merupakan hasil metabolisme protein dan asam amino. Zat yang termasuk yaitu urea, senyawa guanidine (termasuk keratin dan kreatinin), urat, amin alifatik dan beberapa peptida dan metabolit asam amino aromatik. Metabolisme protein dan peptida bersirkulasi pada ginjal yang terganggu menyebabkan disfungsi organ yang luas. AKI dapat terjadi asimtomatis maupun pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (kronis eksaserbasi akut) (O'hara JF *et al.*, 2006; Brady HR & Brenner BM, 2012; Cereda M *et al.*, 2005; Gross JL & Prowle JR, 2015; Bucaloiu ID *et al.*, 2012; Coca SG *et al.*, 2012).

AKI merupakan komplikasi serius dan dihubungkan dengan morbiditas dan mortalitas. Saat ini beberapa sistem definisi untuk AKI diusulkan, berhubungan dengan perubahan kecil pada serum kreatinin

dan penurunan urin output sebagai kriteria diagnosa (Rahman M *et al.*, 2012; Goren O & Matot I, 2015; 2016; Calvert S & Shaw A, 2012).

Perubahan AKI yang awalnya “*acute renal failure*” merupakan istilah terbaik dalam menggambarkan spektrum klinis dari keparahan suatu penyakit dibandingkan dengan ada dan tidaknya kegagalan organ. Perubahan ini juga dihubungkan dengan realisasi SCr mempunyai keterbatasan dalam menentukan diagnosa disfungsi ginjal akut. Pemulihan AKI yang tidak lengkap dan episode AKI merupakan faktor risiko yang signifikan untuk berkembang menjadi perburukan menjadi GJK (Gross JL & Prowle JR, 2015; Chawla LS *et al.*, 2011).

Secara laboratoris, AKI didefinisikan sebagai peningkatan kadar kreatinin serum lebih dari 0,5 mg/dL dibandingkan nilai normal, penurunan 50% klirens kreatinin, atau penurunan fungsi ginjal sehingga memerlukan dialisis (Holt NF, 2012; Kheterpal S *et al.*, 2009).

Menurut KDIGO, AKI didefinisikan sebagai peningkatan SCr lebih dari 0,3 mg/dl (26,5  $\mu\text{mol/l}$ ) selama 24 jam atau peningkatan kreatinin serum 1,5 kali dari nilai normal yang terjadi selama 7 hari (Rahman M *et al.*, 2012; Goren O & Matot I, 2015; Calvert S & Shaw A, 2012).

## **2. Etiologi AKI**

AKI biasanya asimtomatik dan terdiagnosa saat pemeriksaan laboratorium rutin pada pasien yang dirawat di rumah sakit, dimana terdapat peningkatan kadar BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan SCr (Rahman M *et al.*, 2012; Brady HR & Brenner BM, 2012; Gross JL &

Prowle JR, 2015; Goren O & Matot I, 2015).

Berdasarkan etiologinya, AKI dikategorikan menjadi 3, yaitu:

1. Prerenal (55%)

yaitu gangguan yang menyebabkan hipoperfusi ginjal tanpa merusak parenkim ginjal, meliputi:

- a. Hipovolemia: perdarahan, luka bakar, dehidrasi, kehilangan cairan dari saluran cerna (muntah, drain bedah, diare), kehilangan cairan dari ginjal (diuretik, diuresis osmosis pada *diabetes mellitus* (DM), hipoadrenalisme), perpindahan cairan ke ruang ekstravaskular (pankreatitis, peritonitis / *Abdominal compartment syndrom*, trauma, luka bakar, hipoalbuminemia berat).
- b. *Low cardiac output*: aritmia, tamponade, hipertensi pulmonal, emboli pulmonal masif, ventilasi mekanis tekanan positif.
- c. Perubahan rasio resistensi vaskular sistemik ginjal: vasodilatasi sistemik (sepsis, syok neurogenik, terapi antihipertensi, penurunan *afterload*, anestesi, anafilaksis), vasokonstriksi ginjal (hiperkalsemia, norepinefrin, epinefrin, siklosporin, amfoterisin B), sirosis dengan asites / sindrom hepatorenal.
- d. Hipoperfusi ginjal dengan gangguan respon autoregulasi ginjal: inhibitor enzim siklooksigenase, inhibitor *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE). Sindrom kompartemen, penyakit hati kronis, GGK, *renovascular disease*.
- e. Gagal jantung akut dan kronik

- f. Sindrom hiperviskositas: mieloma multipel, makroglobulinemia, polisitemia (Rahman M *et al.*, 2012; Gross JL & Prowle JR, 2015; Goren O & Matot I, 2015; Chawla LS *et al.*, 2011; Bell S *et al.*, 2015; Teixeira C *et al.*, 2014; Kheterpal S *et al.*, 2009).

Sekitar 70 persen kasus dari cedera ginjal akut didapat dalam masyarakat yang dikaitkan dengan kasus prerenal. Dalam kasus ini, fungsi dasar ginjal mungkin normal, tetapi penurunan perfusi ginjal dikaitkan dengan penurunan volume intravaskular (misalnya, muntah atau diare) atau menurunnya tekanan arteri (misalnya, dari gagal jantung atau sepsis) sehingga akan menyebabkan GFR berkurang. Mekanisme autoregulasi sering dapat mengkompensasi beberapa derajat penurunan perfusi ginjal dalam upaya untuk mempertahankan GFR. Pada pasien dengan penyakit ginjal kronis yang sudah ada sebelumnya, namun mekanisme ini terganggu, dan kerentanan untuk terjadinya gagal ginjal kronis eksaserbasi akut lebih tinggi pada pasien tersebut (Rahman M *et al.*, 2012).

Beberapa obat dapat menyebabkan cedera ginjal akut prerenal. Khususnya, *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEi) dan *angiotensin receptor blocker* (ARB) dapat mengganggu perfusi ginjal dengan menyebabkan dilatasi arteriola eferen dan mengurangi tekanan intraglomerular. Obat *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAIDs) juga dapat menurunkan laju filtrasi glomerulus dengan mengubah keseimbangan vasodilatasi / agen vasokonstriksi di mikrosirkulasi ginjal.

Obat tersebut membatasi respon homeostatis normal dengan menyebabkan penurunan volume dan dapat dikaitkan dengan penurunan fungsi ginjal. Pada pasien dengan cedera ginjal akut prerenal, fungsi ginjal biasanya kembali pada fungsi dasarnya setelah status volume yang memadai tercapai, penyebab diobati atau obat yang mengurangi fungsi ginjal dihentikan (Rahman M *et al.*, 2012; Goren O & Matot I, 2015).

## 2. Intrinsik renal (40%)

yaitu gangguan yang secara langsung melibatkan parenkim ginjal, meliputi:

- a. Obstruksi vaskularisasi ginjal: obstruksi arteri ginjal (plak aterosklerosis, trombosis, emboli, diseksi aneurisme, vaskulitis), obstruksi vena ginjal (trombosis, kompresi).
- b. Penyakit glomerulus atau mikrovaskular ginjal: glomerulonefritis, vaskulitis, sindrom uremia hemolitik, purpura trombositopenia trombotik, *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), toksemia kehamilan, hipertensi, nefritis karena radiasi, *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), skleroderma.
- c. Nekrosis tubulus akut / *Acute Tubular Necrosis* (ATN): iskemik prerenal (hipovolemia, *low cardiac output*, vasokonstriksi ginjal, vasodilatasi sistemik), komplikasi obstetrik (abruptio plasenta, perdarahan pasca melahirkan), eksotoksin (radiokontras, siklosporin, antibiotik aminoglikosida, kemoterapi cisplatin, pelarut organik etilen glikol, asetaminofen), endotoksin (rhabdomyolisis,



hemolisis, asam urat, asam oksalat, diskrasia sel plasma/mieloma).

- d. Nefritis interstitial: alergi (beta laktam, sulfonamid, trimetoprim, rifampisin, NSAIDs, diuretik, captopril), infeksi (pielonefritis akut, leptospirosis, *cytomegalo virus* (CMV), kandidiasis), infiltrasi (limfoma, leukemia, sarkoidosis), idiopatik.
- e. Obstruksi dan deposit intratubular: protein mieloma, asam urat, asam oksalat, asiklovir, metotreksat, sulfonamid.
- f. Sindrom metabolik: hiperkalsemia, hiperurisemia (Rahman M *et al.*, 2012; Brady HR & Brenner BM., 2012; Gross JL & Prowle JR, 2015; Goren O & Matot I, 2016; Amdur RL *et al.*, 2009).

Penyebab intrinsik renal juga merupakan sumber penting dari cedera ginjal akut dan dapat dikategorikan oleh komponen dari ginjal terutama yang dipengaruhi (yaitu, tubular, glomerulus, interstitial, atau pembuluh darah) (Butterworth JF *et al.*, 2006).

Nekrosis tubular akut adalah jenis yang paling umum dari cedera ginjal akut intrinsik pada pasien rawat inap. Penyebabnya biasanya iskemik (dari hipotensi berkepanjangan) atau nefrotoksik (dari agen yang merupakan racun bagi sel-sel tubular). Berbeda dengan etiologi prerenal, cedera ginjal akut yang disebabkan oleh nekrosis tubular akut tidak membaik dengan pemberian volume intravaskular dan aliran darah ke ginjal yang memadai. Terjadinya iskemik dan nefrotoksik nekrosis tubular akut dapat diperbaiki dari waktu ke waktu, meskipun terapi penggantian

ginjal sementara mungkin diperlukan, tergantung pada tingkat cedera ginjal dan adanya penyakit ginjal kronis yang sudah ada sebelumnya (Rahman M *et al.*, 2012; Gross JL & Prowle JR, 2015; Goren O & Matot I, 2015; 2016; Sun LY *et al.*, 2015; Zacharias M *et al.*, 2013; Malhotra V *et al.*, 2010).

Penyebab glomerulonefritis dari cedera ginjal akut adalah akibat dari peradangan akut pembuluh darah dan glomeruli. Glomerulonefritis biasanya manifestasi dari penyakit sistemik (misalnya lupus eritematosus sistemik) atau sindrom pulmonary renal (misalnya, sindrom Goodpasture, Wegener granulomatosis). Riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, dan urinalisis sangat penting untuk mendiagnosis glomerulonefritis. Karena dalam pengobatan sering melibatkan pemberian immunosupresif atau obat sitotoksik dengan efek samping yang berpotensi parah, maka biopsi ginjal seringkali diperlukan untuk mengkonfirmasi diagnosis sebelum memulai terapi (Rahman M *et al.*, 2012; Gross JL & Prowle JR, 2015; Goren O & Matot I, 2015; Butterworth JF *et al.*, 2006; McGrath BJ, 1998).

### 3. Pasca renal (5%)

yaitu gangguan yang berhubungan dengan obstruksi traktus urinarius, meliputi:

- a. Ureter: batu, jendalan darah, kanker, kompresi eksternal (fibrosis retroperitoneal).
- b. Vesica urinaria: *neurogenic bladder*, hipertrofi prostat, batu, kanker, jendalan darah.

- c. Uretra: striktur, fimosis, kelainan kongenital (Rahman M *et al.*, 2012; Brady HR & Brenner BM, 2012; Gross JL & Prowle JR, 2015; Goren O & Matot I, 2016; Brienza N *et al.*, 2009).

Kedua AKI postrenal dan prerenal *reversible* pada perjalanan awal penyakit tetapi seiring waktu akan berkembang menjadi AKI renal. Sebagian besar pasien dewasa dengan gagal ginjal akan mengalami oligouria. Pasien tanpa oligouria (pasien dengan pengeluaran urin > 400 ml/hari) akan terus membentuk urin yang berkualitas buruk. Pasien jenis ini cenderung memiliki GFR yang lebih tinggi. Meskipun filtrasi glomerulus dan fungsi tubulus terganggu pada kedua kasus, abnormalitas yang terjadi cenderung kurang berat pada pasien gagal ginjal tanpa oligouria (Borthwick E & Ferguson, 2010; Battle C & Hellewell A, 2011).

Tingkatan gagal ginjal akut sangat bervariasi, tetapi oligouria biasanya menetap dalam 2 minggu kemudian diikuti oleh fase diuretik yang ditandai dengan peningkatan jumlah urin yang progresif. Fase diuretik ini seringkali menghasilkan pengeluaran urin dalam jumlah yang sangat banyak dan biasanya tidak ditemukan pada pasien dengan gagal ginjal tanpa oligouria. Fungsi saluran kemih membaik selama perjalanan penyakit dalam beberapa minggu tetapi tidak dapat kembali menjadi normal dalam waktu 1 tahun (Battle C & Hellewell A, 2011).

Tabel 1: Kategori AKI berdasarkan riwayat dan pemeriksaan fisik

| Tipe AKI  | Riwayat penyakit  | Pemeriksaan fisik  |
|---|---|--|
| Prerenal  | Kehilangan cairan (riwayat muntah, diare, penggunaan diuretik berlebih, perdarahan, luka bakar)   | Kehilangan berat badan, hipotensi ortostatik dan takikardi                                   |
|   | Haus dan intake cairan kurang   | Turgor kulit jelek   |
|   | Penyakit jantung  | Vena leher dilatasi, Bunyi jantung S3, edem perifer  |
|   | Penyakit hati   | Ascites caput medusa, <i>spider angiomas</i>   |
| Intrinsik renal<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute tubular necrosis</li> <li>• Glomerulus</li> </ul> | Riwayat menggunakan medikasi nefrotoksik, hipotensi, trauma atau myalgia, paparan kontras radiografi  | <i>Muscle tenderness</i> , sindrom kompartemen, menilai status volume                        |
|   | Lupus, sklerosis sistemik, <i>rash</i> , arthritis, uveitis, kehilangan berat badan, fatigue, infeksi hepatitis C, HIV, hematuri, batuk, hemoptisis, <i>foamy urine</i> | Edem periorbita, sacral, ekstremitas bawah, rash, ulcus oral/nasal                           |
|   | Penggunaan medikasi (antibiotik, <i>proton pump inhibitors</i> , ruam, arthralgia, demam, penyakit infeksi)   | Demam, ruam berhubungan dengan obat  |
|   | Sindrom nefrotik, trauma, <i>flank pain</i> , antikoagulasi (penyakit atheroemboli), kateter pembuluh darah atau bedah vaskuler   | Livedo reticularis, pemeriksaan funduskopi (menunjukkan hipertensi maligna), abdominal bruit |
| Postrenal   | Hambatan kencing, hematuria, poliuria, batu saluran kencing, medikasi, kanker   | Distensi vesika urinaria, massa pelvis, pembesaran prostat                                   |

Dikutip dari: Rahman M, Shad F, Smith MC (Rahman M *et al.*, 2012).

### 3. Patofisiologi AKI

Setiap ginjal terdiri dari sekitar satu juta unit fungsional yang disebut nefron. Secara anatomis, satu buah nefron terdiri dari sebuah tubulus yang berkelu-liku dengan enam segmen khusus. Darah akan melewati seluruh bagian nefron melalui proses ultrafiltrasi, reabsorpsi, sekresi, dan produk akhirnya akan dieliminasi sebagai urin. Enam segmen anatomis dan fungsional nefron (Tabel 2) meliputi kapiler glomerulus, tubulus konvultus proksimal, loop Henle, tubulus distal, tubulus kolektikus, dan apparatus junxtaglomerulus (Gross JL & Prowle JR, 2015; Goren O & Matot I, 2015; Butterworth JF *et al.*, 2006).

Tabel 2: Unit Fungsional Nefron

| Segmen                    | Fungsi   |
|---------------------------|--|
| Glomerulus                | Ultrafiltrasi darah  |
| Tubulus Proksimal         | Reabsorpsi: Na, Cl, air, bikarbonat, glukosa, protein, asam amino, K, Mg, Ca, fosfat, asam urat, urea<br>Sekresi: anion & kation organik<br>Produksi: amonia |
| Loop Henle                | Reabsorpsi: Na, Cl, air, K, Ca, Mg   |
| Tubulus Distal            | Reabsorpsi: Na, Cl, air, K, Ca, bikarbonat<br>Sekresi: ion H, K, Ca  |
| Tubulus Kolektikus        | Reabsorpsi: Na, Cl, air, K, bikarbonat<br>Sekresi: K, ion H<br>Produksi: amonia  |
| Apparatus Juxtaglomerulus | Sekresi: renin   |

Dikutip dari: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD (2006).

Fungsi utama ginjal adalah menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit, selain itu juga mengekskresikan produk sisa metabolisme,

mengontrol tonus vaskular, meregulasi hematopoiesis dan metabolisme tulang. Ginjal adalah organ yang perfusinya paling baik jika diukur per gram jaringannya, dan mendapat 20% dari *cardiac output*. Aliran darah ginjal / *Renal Blood Flow* (RBF) merupakan sistem autoregulasi yang dipertahankan konstan pada tekanan arteri rata-rata / *Mean Arterial Pressure* (MAP) 50-150 mmHg pada kondisi normotensi. Aliran darah glomerulus diatur oleh tekanan filtrasi glomerulus, dimana sekitar 120 mL/ menit darah difiltrasi oleh kapsula Bowman ke dalam tubulus. Sebagian besar filtrat glomerulus direabsorpsi di tubulus distal. Melalui pompa aktif *adenosine triphosphate* (ATP), NaCl masuk ke ruang interstitial diikuti air secara pasif mengikuti gradien osmolar. Osmolalitas urin dan plasma diregulasi oleh mekanisme umpan balik loop Henle, dimana peningkatan kadar NaCl interstitial misalnya karena hipovolemia, akan meningkatkan reabsorpsi air sehingga menurunkan produksi urin (Goren O & Matot I, 2015; Sun LY *et al.*, 2015).

Korteks renal mendapat 90% darah dari RBF, sedangkan medulla hanya mendapat 10% darah dari RBF. Tekanan oksigen ( $PO_2$ ) di korteks sekitar 50-100 mmHg, sedangkan di medulla 10-15 mmHg lebih rendah. Dibandingkan korteks yang menyerap 18% oksigen jaringan, medulla yang menyerap 79% oksigen jaringan lebih rentan terhadap iskemik (Cereda M *et al.*, 2005; Zacharias M *et al.*, 2013).

Fungsi ginjal yang berubah bisa dipresentasikan sebagai sebuah kesatuan klinis yang berkisar mulai dari perubahan-perubahan normal

selama stres hingga gagal ginjal yang jelas. Secara klinis, ada banyak kesamaan antara keadaan disfungsi ginjal terkompensasi dan terdekompensasi (Cereda M *et al.*, 2005; Goren O & Matot I, 2015).

Ginjal yang mengalami stres bereaksi dengan cara yang dapat diprediksi untuk membantu merestorasi volume intravaskular dan mempertahankan tekanan darahnya. Sistem saraf simpatetik bereaksi terhadap trauma, syok, atau nyeri dengan melepaskan norepinefrin, yang bekerja mirip dengan angiotensin II terhadap arteriol ginjal. Norepinefrin juga mengaktifasi sistem renin-angiotensin-aldosteron dan menyebabkan pelepasan *anti diuretic hormone* (ADH). Akibat nyata dari aktivitas sistem respon stres ini ditandai dengan pergeseran aliran darah dari korteks ginjal ke medulla, reabsorpsi sodium dan air secara signifikan, dan penurunan output urin. Respon stres yang lebih intens bisa menyebabkan penurunan RBF dan GFR dengan menyebabkan konstriksi arteriolar aferen. Jika situasi ekstrim ini tidak dikembalikan menjadi normal, kerusakan iskemik akibat ginjal bisa terjadi, dan AKI bisa bermanifestasi secara klinis (Cereda M *et al.*, 2005; Goren O & Matot I, 2015; Zacharias M *et al.*, 2013).

Lebih sering, beberapa gangguan lain berkontribusi terhadap gagal ginjal pada pasien “stres” dengan vasokonstriksi ginjal yang menyertai. Terkecuali metoksifluran dan kemungkinan enfluran, agen-agen anestesi tidak secara langsung menyebabkan disfungsi ginjal atau mengganggu mekanisme-mekanisme kompensasi normal yang diaktivasi oleh respon

stres. Nefrotoksisitas metoksifluran tampak disebabkan oleh metabolismenya, yang mengakibatkan pelepasan ion-ion fluoride yang diyakini bertanggung jawab atas cedera ginjal. Telah disebutkan bahwa metabolisme metoksifluran ginjal, bukan hepatic, bisa bertanggung jawab atas pembentukan ion-ion fluoride secara lokal yang berkontribusi bagi nefrotoksisitas. Nefrotoksisitas enfluran bisa terjadi, tetapi tampak memiliki sedikit peranan klinis, bahkan pada pasien-pasien yang telah mengalami disfungsi ginjal. Kontroversi seputar nefrotoksisitas imbas sevofluran tampak semakin besar. Reduksi RBF imbas anestesi telah dilaporkan untuk banyak obat, tetapi tidak signifikan secara klinis dan bersifat ireversibel. Demikian juga, agen-agen anestesi belum terbukti mengganggu respon neurohumoral ginjal terhadap stres fisiologis (Malhotra V *et al.*, 2010; Butterworth JF *et al.*, 2006).

Walaupun efek anestesi langsung terhadap ginjal biasanya tidak berbahaya, tetapi efek tidak langsung bisa berkombinasi dengan hipovolemia, syok, keterpaparan nefrotoksin, atau keadaan vasokonstriktif ginjal lain yang kemudian menghasilkan disfungsi ginjal. Jika teknik anestesi yang dipilih menyebabkan reduksi output kardiak yang lama atau hipotensi berkepanjangan yang bersamaan dengan sebuah periode vasokonstriksi ginjal intens, disfungsi ginjal atau gagal ginjal bisa terjadi. Hal ini berlaku baik untuk anestesi umum maupun anestesi regional. Tidak ada studi komparatif yang menunjukkan proteksi ginjal superior atau *outcome* ginjal yang membaik dengan anestesi



umum dibandingkan anestesi regional (Goren O & Matot I, 2015; Malhotra V *et al.*, 2010; Butterworth JF *et al.*, 2006).

Anestesi inhalasi secara umum menyebabkan penurunan GFR karena menurunkan tekanan perfusi ginjal, resistensi vaskular sistemik / *systemic vascular resistance* (SVR), dan *cardiac output* (contohnya halotan). Penurunan ini diperberat oleh kondisi hipovolemi dan rilisnya katekolamin dan ADH sebagai respon stimulus nyeri selama pembedahan. Sevofluran juga dapat menyebabkan AKI karena toksisitas flourida. Kadar flourida intrarenal yang tinggi mengganggu fungsi konsentrasi dari ginjal dan secara teoritis dapat menyebabkan gagal ginjal non-oligouria. Namun, beberapa penelitian tidak menunjukkan relevansinya secara klinis sehingga sevofluran aman digunakan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (Goren O & Matot I, 2015; McGrath BJ, 1998; Brienza N *et al.*, 2009).

Ventilasi tekanan positif yang digunakan selama anestesi umum dapat menurunkan *cardiac output*, RBF, dan GFR. Penurunan *cardiac output* menyebabkan rilisnya katekolamin, renin, dan angiotensin II dengan aktivasi sistem simpoadrenal dan akhirnya menurunkan RBF. Insuflasi abdomen selama prosedur laparoskopi mempunyai efek serupa terhadap RBF dan GFR. Peningkatan tekanan intraabdomen selama prosedur laparoskopi akan diteruskan ke ginjal dan menurunkan RBF lebih jauh lagi (Goren O & Matot I, 2015; Butterworth JF *et al.*, 2006).

Anestesi regional dengan blok simpatis setinggi T4-T10 bermanfaat untuk pasien dengan penyakit ginjal dan pasien dengan risiko AKI pasca bedah yang cukup tinggi. Blok simpatis mengurangi vasokonstriksi ginjal karena katekolamin dan menekan rilisnya kortisol dan epinefrin. Anestesi epidural selain tidak mempunyai efek terhadap RBF selama kondisi pasien normotensi dan isovolemia, juga dapat mengurangi insidensi AKI pasca bedah (Butterworth JF *et al.*, 2006).

Mempertahankan kondisi isovolemia, *cardiac output* yang adekuat, dan tekanan perfusi ginjal adalah manajemen yang dapat dilakukan untuk mencegah AKI pasca bedah dan lebih penting dibanding pemilihan teknik anestesi sendiri (Zacharias M *et al.*, 2013).

Sebenarnya ginjal normal dapat mentoleransi iskemik sambil mempertahankan fungsi normalnya secara adekuat. Dibutuhkan iskemik yang cukup berat untuk menyebabkan cedera ginjal yang bermanifestasi klinis penurunan fungsi ginjal. Sekali terjadi AKI, tidak ada intervensi yang dapat mengembalikan fungsi ginjal secara sempurna, meskipun pada beberapa kasus, fungsi ginjal dapat pulih spontan dalam waktu beberapa hari (Zacharias M *et al.*, 2013; Battle C & Hellewell A, 2011).

Prerenal merupakan penyebab AKI paling sering (55%) dan menggambarkan respon fisiologis dari hipoperfusi ginjal level ringan sampai sedang. AKI prerenal bersifat reversibel jika terjadi pemulihan yang cepat dari RBF dan tekanan ultrafiltrasi glomerulus yang terganggu, selama jaringan parenkim ginjal tidak mengalami kerusakan. Hipoperfusi

berat lebih lanjut akan menyebabkan kerusakan parenkim ginjal (AKI intrinsik). AKI prerenal dapat disebabkan hipovolemia, *low cardiac output*, vasodilatasi sistemik, dan vasokonstriksi intrarenal selektif (Gross JL & Prowle JR, 2015; Goren O & Matot I, 2015).

Hipovolemia menyebabkan penurunan tekanan arteri sistemik. Baroreseptor sentral akan memicu respon neurohumoral untuk mengembalikan volume darah dan tekanan arteri, yang meliputi aktivasi sistem saraf simpatis, sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAA) dan rilisnya vasopresin arginin / hormon antidiuretik. Norepinefrin, angiotensin II dan ADH mengembalikan perfusi kardiak dan serebral dengan memicu vasokonstriksi pembuluh darah non-essensial seperti halnya sirkulasi splanknik dan muskulokutaneus yang menghambat kehilangan natrium melalui kelenjar keringat, memicu rasa haus, serta meretensi natrium dan air. Perfusi, tekanan ultrafiltrasi, dan kecepatan filtrasi glomerulus dipertahankan selama kondisi hipoperfusi melalui beberapa mekanisme kompensasi, diantaranya: (Brady HR & Brenner BM, 2012; Calvert S & Shaw A, 2012).

1. Autoregulasi berupa vasodilatasi arteriola aferen sebagai respon berkurangnya tekanan perfusi.
2. Peningkatan sintesis vasodilator prostaglandin ( $\text{PGE}_2$  dan prostasiklin) yang akan mendilatasi arteriola aferen.
3. Konstriksi arteriola eferen yang dipicu angiotensin II, sehingga tekanan intraglomerular terjaga, fraksi plasma yang difiltrasi melalui

kapiler glomerulus (fraksi filtrasi) meningkat dan GFR dapat dipertahankan.

Pada tahap hipoperfusi berat, terjadi respon kompensasi yang berlebihan yang menyebabkan penurunan GFR dan terjadinya AKI prerenal. Dilatasi autoregulasi dari arteriola aferen maksimal pada kisaran MAP 80 mmHg, hipotensi dibawah level ini berhubungan dengan penurunan GFR. Hipotensi sedikit saja dapat menginduksi AKI pada pasien tua dan pasien dengan penyakit yang berhubungan dengan arteriola aferen (hipertensi nefrosklerosis, vaskulopati diabetik). Obat yang berhubungan dengan respon adaptasi mikrosirkulasi ginjal dapat mengubah hipoperfusi ginjal yang terkompensasi menjadi AKI prerenal atau memicu AKI prerenal menjadi AKI iskemik intrinsik renal. Inhibitor sintesis prostaglandin (inhibitor enzim siklooksigenase, NSAIDs), inhibitor ACE dan inhibitor reseptor angiotensin II dapat digunakan pada pasien yang dicurigai hipoperfusi ginjal. NSAIDs tidak mengganggu GFR pada pasien sehat, namun dapat mencetuskan AKI prerenal pada pasien hipovolemia atau gangguan ginjal kronis dengan GFR normal. Penggunaan inhibitor ACE pada pasien stenosis arteri renalis bilateral atau unilateral dengan satu ginjal yang berfungsi harus hati-hati, karena filtrasi dan perfusi glomerulus tergantung pada angiotensin II. Angiotensin II mempertahankan tekanan filtrasi glomerulus di distal stenosis dengan meningkatkan tekanan arteri sistemik dan memicu konstiksi arteriola eferen. Inhibitor ACE menumpulkan respon ini pada 30% pasien dan

dapat mencetuskan AKI, yang biasanya bersifat reversibel (Brady HR & Brenner BM, 2012; Gross JL & Prowle JR, 2015; Goren O & Matot I, 2015).

Pada AKI prerenal respon neuroendokrin dan penyesuaian hemodinamik menghasilkan penurunan GFR dan oligouria yang reversibel dengan koreksi ketidakseimbangan hemodinamik. Kreatinin serum berhubungan dengan GFR tetapi hanya setelah peningkatan yang signifikan kehilangan filtrasi glomerulus sampai 50%. Nilai dasar kreatinin serum akan mengimplikasikan perbedaan GFR tergantung umur, jenis kelamin dan ras. Hal inilah awal disfungsi ginjal mungkin sering tidak terdeteksi (Gross JL & Prowle JR, 2015; Workeneh BT & Batuman V, 2014).

Pada kondisi dimana autoregulasi tidak dapat mengkompensasi hipoperfusi, akan terjadi iskemik parenkim ginjal, yang dalam bentuk ekstrem menyebabkan nekrosis korteks renal bilateral dan gagal ginjal ireversibel. Patogenesis cedera tubulus setelah pembedahan mayor menghasilkan interaksi yang kompleks antara predisposisi dasar, gangguan hemodinamik, akibat nefrotoksik dan respon inflamasi. Mekanisme inflamasi memainkan peran sentral menyebabkan cedera seluler secara langsung dan inflamasi yang memicu disfungsi mikrosirkulasi yang berperan dalam iskemik jaringan lokal. Iskemik ginjal akut sering terjadi pasca prosedur mayor kardiovaskular, trauma berat, perdarahan, sepsis, dan hipovolemia berat. Kemudian AKI sering

mengekspresikan proses inflamasi yang melibatkan disfungsi multi organ pada pasien sakit kritis. Iskemik jaringan memainkan peran penting dalam inisiasi AKI perioperatif yang dicetuskan oleh inflammasi dan penurunan perfusi mikrovaskular. Resistensi pre glomerulus mungkin meningkatkan respon cedera tubulus, mengurangi perfusi renal yang bergantung sistem hemodinamik. Dalam spektrum hipoperfusi, patofisiologi AKI prerenal dan iskemik ginjal akut dikategorikan menjadi 3 fase, yaitu:

#### 1. Fase Inisiasi

Periode awal hipoperfusi ginjal saat terjadi iskemik, dalam hitungan jam sampai hari. Terjadi penurunan GFR karena:

- a. Tekanan ultrafiltrasi glomerulus berkurang sebagai konsekuensi penurunan RBF,
- b. Obstruksi aliran filtrat glomerulus yang melalui tubulus karena debris sel-sel nekrotik,
- c. Kebocoran filtrat glomerulus melalui epitel tubulus yang cedera. Cedera iskemik paling sering terjadi di bagian medulla dari tubulus proksimal dan loop Henle.

Kedua segmen tersebut mempunyai aktivitas transpor aktif yang tergantung ATP, konsumsi oksigen paling tinggi, dan terletak di bagian ginjal yang relatif iskemik bahkan pada kondisi basal (Gross JL & Prowle JR, 2015)

## 2. Fase Pemeliharaan

Periode stabilisasi GFR pada titik terendahnya (5-10 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>), produksi urin minimal, dan komplikasi uremia meningkat. Terjadi 1-2 minggu. GFR dipertahankan rendah sebagai upaya koreksi hemodinamik sistemik. Cedera sel epitel berkontribusi terhadap vasokonstriksi persisten intrarenal melalui umpan balik tubuloglomerulus. Penurunan fungsi pompa NaCl menyebabkan penurunan reabsorpsi Na. Kemoreseptor di apparatus juxtaglomerulus akan mendeteksi peningkatan kadar Cl intravaskular dan mengeluarkan renin yang akan menyebabkan vasokonstriksi sehingga terjadi penurunan GFR dan produksi urin (oligouria). Tanpa mekanisme umpan balik ini, GFR akan tetap tinggi (120 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>), air tidak dapat direabsorpsi sehingga terjadi dehidrasi (Brady HR & Brenner BM, 2012; Battle C & Hellewell A, 2011).

## 3. Fase Pemulihan

Periode regenerasi sel epitel tubulus dan kembalinya GFR ke level premorbid (Brady HR & Brenner BM, 2012).

## 4. Klasifikasi AKI

AKI diklasifikasikan berdasarkan perubahan kadar kreatinin serum dan atau penurunan produksi urin dari nilai normal dalam waktu 48 jam. Pada tahun 2004, ditetapkan kriteria RIFLE sebagai sistem klasifikasi AKI. RIFLE (Tabel 3) menjelaskan 3 tingkat keparahan AKI berdasarkan

kadar kreatinin serum dan produksi urin (*Risk, Injury, Failure*) serta 2 variabel *outcome* (*Loss, End-stage*). Penggunaan kriteria urine output pada RIFLE dapat mengenali lebih awal terjadinya AKI dibandingkan hanya kreatinin serum saja (Podoll AS *et al.*, 2013; Gross JL & Prowle JR, 2015; Battle C & Hellewell A, 2011; Wlodzimirow KA *et al.*, 2012; Ephraim RKD *et al.*, 2016).

Tabel 3. *Staging* RIFLE untuk AKI

| <b>Stage</b>     | <b>GFR</b>                                 | <b>Produksi Urin</b>                                  |
|------------------|--|---|
| <i>Risk</i>      | SCr ↑ 1,5 x atau GFR ↓ > 25%               | < 0,5 mL/kg/jam dalam 6 jam                           |
| <i>Injury</i>    | SCr ↑ 2 x atau GFR ↓ > 50%                 | < 0,5 mL/kg/jam dalam 12 jam                          |
| <i>Failure</i>   | SCr ↑ 3 x atau ≥ 4 mg/dL atau GFR ↓ > 75%  | < 0,5 mL/kg/jam dalam 24 jam atau anuria dalam 12 jam |
| <i>Loss</i>      | AKI persisten = fungsi ginjal ↓ > 4 minggu | Dialisis dependen selama 4 minggu                     |
| <i>End-stage</i> | Dialisis dependen > 3 bulan                |   |

Dikutip dari: Borthwick E, Ferguson A; Calvert S, Shaw A.

Pada tahun 2007, *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), yang merupakan kelompok nefrologis dan intensivis internasional merekomendasikan kriteria AKIN (Tabel 4) untuk mengklasifikasikan AKI berdasarkan perubahan kadar kreatinin serum dari nilai normal pada pasien yang telah mendapat hidrasi yang optimal. Penilaian AKI berdasarkan AKIN juga ditujukan untuk meningkatkan *outcome* pada pasien dengan AKI saja (Chertow GM *et al.*, 2005; Gross JL & Prowle JR, 2015; Goren O & Matot I, 2016; Stafford-Smith M *et al.*, 2008; Mehta RL *et al.*, 2007; Melnikov VY & Molitoris BA, 2008).



Tabel 4. *Staging* AKIN untuk AKI

| <b>Stage</b> | <b>Kreatinin Serum</b>                                | <b>Produksi Urin</b>                                  |
|--------------|---|---|
| 1            | SCr ↑ ≥ 0,3 mg/dL atau ↑ ≥ 150-200% dari nilai normal | < 0,5 mL/kg/jam dalam > 6 jam                         |
| 2            | SCr ↑ > 200-300% dari nilai normal                    | < 0,5 mL/kg/jam dalam > 12 jam                        |
| 3            | SCr ↑ > 300% dari nilai normal atau ↑ ≥ 4 mg/dL       | < 0,3 mL/kg/jam dalam 24 jam atau anuria dalam 12 jam |

Dikutip dari: Borthwick E & Ferguson A (2010); Calvert S & Shaw A (2012); Battle C & Hellewell A (2011).

Kriteria kemudian berkembang yang di update pada tahun 2012 kriteria *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) untuk diagnosa dan manajemen AKI. Klasifikasi diagnosa AKI relatif meningkatkan kreatinin serum dari nilai dasar dan sebagai tanda yang lebih akurat daripada memburuknya fungsi glomerulus karena kreatinin serum itu sendiri. Urin output dimasukkan dalam standar definisi AKI. Oligouria yang berlangsung lebih 12 jam merupakan penanda AKI spesifik tinggi. Penurunan urin output merupakan respon stress dan perubahan hemodinamik karena penurunan fungsi ginjal (Gross JL & Prowle JR, 2015).

Tabel 5. *Staging* KDIGO untuk AKI

| <b>Stage</b> | <b>Kreatinin Serum</b>   | <b>Produksi Urin</b>                                  |
|--------------|--|---|
| 1            | SCr ↑ ≥ 0,3 mg/dL dalam 48 jam atau ↑ ≥ 150-190% dari nilai normal   | < 0,5 mL/kg/jam dalam 6-12 jam                        |
| 2            | SCr ↑ > 200-290% dari nilai normal   | < 0,5 mL/kg/jam dalam > 12 jam                        |
| 3            | SCr ↑ > 300% dari nilai normal atau ↑ ≥ 4 mg/dL, mulai dengan RRT, usia < 18 th, GFR < 35 ml/min per 1,73 m <sup>2</sup> | < 0,3 mL/kg/jam dalam 24 jam atau anuria dalam 12 jam |

Dikutip dari: Rahman M *et al* (2012); Calvert S & Shaw A (2012)

## 5. Evaluasi Klinis AKI

### a. Prerenal

Tanda klinis meliputi haus, *orthostatic dizziness*, hipotensi ortostatik, takikardia, penurunan tekanan vena jugularis, penurunan turgor kulit, membran mukosa kering, berkurangnya produksi keringat. Terdapat riwayat penurunan produksi urin, penurunan berat badan, terapi NSAID, inhibitor ACE, dan penghambat reseptor angiotensin II. Mungkin juga ditemukan tanda penyakit hepar kronis dan hipertensi porta, gagal jantung, sepsis, serta penyebab lain dari berkurangnya volume darah arteri (Gross JL & Prowle JR, 2015; Goren O & Matot I, 2015; 2016).

### b. Intrinsik renal

Iskemik dan nefrotoksik merupakan 90% penyebab intrinsik. Iskemik ginjal biasanya mengikuti kejadian hipoperfusi berat pada ginjal yang disebabkan hipovolemi, syok septik, maupun operasi mayor. Nyeri yang menetap di regio flank merupakan gejala obstruksi vena atau arteri renalis dan penyakit parenkim ginjal lainnya yang mendistensi kapsula ginjal. Nodul subkutan, plak oranye cerah di arteri retina, dan iskemik jari merupakan tanda ateroemboli. Oliguria, edema, hipertensi dan sedimen urin merupakan tanda glomerulonefritis atau vaskulitis. Hipertensi maligna merupakan tanda AKI yang disebabkan hipertensi kronis dengan kerusakan organ target, biasanya disertai hipertrofi ventrikel kiri, gagal jantung kiri, retinopati hipertensi, papiledema, dan

disfungsi neurologis. Demam, artralgia, eritema pruritus dapat terjadi pada nefritis karena alergi (Gross JL & Prowle JR, 2015; Goren O & Matot I, 2016).

c. Pasca renal

Obstruksi di kapsula ginjal sampai dengan vesika urinaria menyebabkan nyeri di regio flank dan suprapubik. Nyeri kolik di regio flank yang menyebar ke lipat paha merupakan gejala obstruksi ureter akut. Nokturia, frekuensi, hesitansi, dan pembesaran prostat saat pemeriksaan colok dubur merupakan tanda dan gejala penyakit prostat. Diagnosis definitif AKI pasca renal berdasarkan intervensi radiologis dan peningkatan kembali fungsi ginjal segera setelah obstruksi dibebaskan (Rahman M et al., 2012; Brady HR & Brenner BM, 2012; Gross JL & Prowle JR, 2015; Goren O & Matot I, 2015; Calvert S & Shaw A, 2012; Ephraim RKD *et al.*, 2016; Stafford-Smith M *et al.*, 2008).

## 6. Evaluasi Laboratorium AKI

Penilaian akurat fungsi ginjal sangat bergantung pada penilaian laboratorium. Gangguan ginjal dapat terjadi akibat disfungsi glomerulus, disfungsi tubulus, atau obstruksi saluran kemih. Oleh karena fungsi glomerulus yang tidak normal menyebabkan gangguan yang sangat berat dan cepat dideteksi, pemeriksaan laboratorium yang paling berguna adalah tes yang berhubungan laju filtrasi glomerulus (Rahman M et al., 2012; Mehta RL et al., 2007; Melnikov VY & Molitoris BA, 2008).

### **a. Kreatinin serum**

Kreatinin merupakan produk dari metabolisme otot yang dikonversi secara non-enzimatik menjadi kreatinin. Pada sebagian besar orang, produksi kreatinin konstan secara relatif dan berhubungan dengan massa otot, dengan nilai rata-rata 20-25 mg/kg untuk laki-laki dan 15-20 mg/kg untuk wanita. Kreatinin kemudian difiltrasi dan disekresi dalam jumlah kecil tetapi tidak direabsorpsi dalam ginjal. Oleh karena itu, kadar kreatinin serum berbanding langsung dengan massa otot tubuh dan berbanding terbalik dengan filtrasi glomerulus. Oleh karena massa otot tubuh biasanya konstan, pengukuran kadar kreatinin serum secara umum dapat dipercaya sebagai petunjuk GFR. Kadar kreatinin serum yang normal adalah 0.8-1.3 mg/dL untuk laki-laki dan 0.6-1 mg/dL untuk perempuan. Pada setiap kelipatan kadar kreatinin serum mewakili 50% penurunan GFR. Konsumsi daging yang banyak, terapi simetidin, dan peningkatan asetoasetat selama ketoasidosis dapat meningkatkan hasil kreatinin serum tanpa perubahan GFR. Konsumsi daging meningkatkan beban kreatinin, dan kadar tinggi asetoasetat mengganggu metode pengukuran laboratorium yang paling sering digunakan untuk menghitung kadar kreatinin. Cimetidin nampaknya menghambat sekresi kreatinin oleh tubulus ginjal (Prowle JR, 2013).

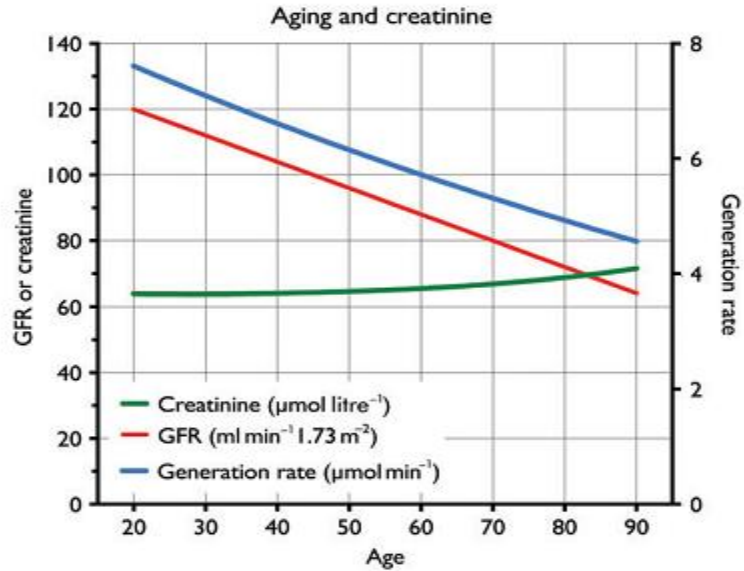
Kadar kreatinin serum membutuhkan waktu 48-72 jam untuk menjadi seimbang terhadap kadar yang baru setelah perubahan akut pada GFR. Kreatinin merupakan hasil konversi non-enzimatik dari kreatin

(produk metabolisme otot). Produksinya relatif konstan dan berhubungan dengan massa otot. Di ginjal, kreatinin difiltrasi tapi tidak direabsorpsi. Kadarnya di dalam darah berbanding lurus dengan massa otot tubuh dan berbanding terbalik dengan GFR. Karena massa otot tubuh relatif konstan, kreatinin serum dianggap dapat menggambarkan GFR. Pengurangan GFR lebih dari 50% dapat terjadi sebelum terefleksikan dalam kreatinin serum. Kemampuan untuk mendeteksi AKI bertujuan merubah kreatinin serum yang secara signifikan menjadi pedoman dalam manajemen AKI. Kreatinin merupakan parameter fungsi ginjal yang kurang sensitif karena butuh waktu lama (48-72 jam) untuk terakumulasi dan baru terlihat mulai meningkat setelah terjadi penurunan GFR lebih dari 50%. GFR menurun seiring bertambahnya usia (5% per dekade setelah usia 20 tahun), namun karena massa otot juga berkurang, kadarnya kreatinin relatif normal (Gross JL & Prowle JR, 2015; Calvert S & Shaw A, 2012; Prowle JR, 2013).

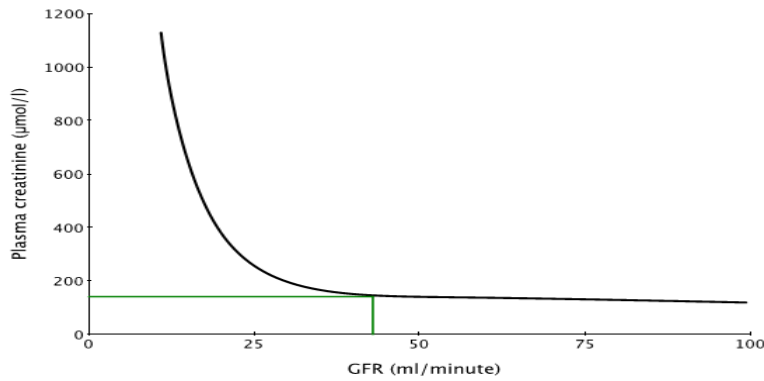
Tabel 6. Korelasi Klinis Nilai GFR

| <b>GFR<br/>(mL/menit/1,73<br/>m<sup>2</sup>)</b> | <b>Kreatinin<br/>serum<br/>(mg/dL)</b> | <b>Implikasi</b>  |
|--|--|---|
| 120  | 1,0                                    | Normal (usia 20 tahun, sehat)   |
| 80   | 1,2                                    | Normal (usia 65 tahun, sehat)   |
| 60   | 1,1                                    | Normal (usia 85 tahun, sehat)   |
| 30-60  | 1,3-2,5                                | Disfungsi ginjal moderat, butuh penyesuaian dosis obat                      |
| 15-29  | 1,7-3,5                                | Penurunan GFR berat menggambarkan proses kronis, gagal ginjal prerenal, ATN |
| < 15   | 2,0-18,0                               | Gagal ginjal (kronis eksaserbasi akut) yang membutuhkan dialisa             |

Dikutip dari: Stafford-Smith M, Lappas G, Shaw AD (2008).



Gambar 1: Prediksi perubahan dalam GFR normal dan SCr dengan umur  
 Dikutip dari: Gross JL, Prowle JR (2015).



Gambar 2: Hubungan antara kreatinin plasma dan GFR  
 Dikutip dari: Battle C, Hellewell A (2011).

**b. Klirens Kreatinin**

Pengukuran klirens kreatinin adalah metode yang paling akurat untuk menilai secara keseluruhan fungsi ginjal secara klinis. Walaupun pengukuran ini biasanya dilakukan dalam 24 jam, klirens kreatinin 2 jam

juga terbukti akurat dan lebih mudah dilakukan. Gangguan ginjal ringan biasanya memberikan hasil klirens kreatinin 40-60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>. Klirens antara 25 dan 40 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> menyebabkan gangguan ginjal sedang dan hampir menyebabkan simptom. Klirens kreatinin kurang dari 25 mg/dL merupakan indikasi gagal ginjal (Malhotra V *et al.*, 2010; Butterworth JF *et al.*, 2006).

Penyakit ginjal yang progresif meningkatkan sekresi kreatinin pada tubulus proksimal. Sebagai hasilnya, dengan penurunan fungsi ginjal mengakibatkan klirens kreatinin memberikan penaksiran yang terlalu tinggi untuk nilai GFR. Selanjutnya, nilai GFR yang relatif baik dapat timbul pada perjalanan awal penyakit ginjal progresif akibat hiperfiltrasi kompensatorik pada nefron yang tersisa dan meningkatkan tekanan filtrasi glomerulus. Oleh karena itu, penting untuk melihat tanda lain dari deteriorasi fungsi ginjal seperti hipertensi, ptoteinuria, atau abnormalitas lainnya dalam sedimen urin (Malhotra V *et al.*, 2010).

Pada sebagian besar orang, GFR akan mengalami penurunan sesuai dengan bertambahnya usia yaitu 5% perdekade setelah usia 20 tahun, tetapi karena massa otot juga menurun, kreatinin serum secara relatif tetap normal; produksi kreatinin dapat berkurang hingga 10 mg/kg. Sehingga pada pasien usia lanjut, peningkatan kreatinin serum dalam jumlah kecil dapat mencerminkan perubahan yang besar dari GFR. Menggunakan umur dan berat badan, GFR dapat diperkirakan melalui rumus berikut untuk laki-laki :

$$\text{Klirens Kreatinin} = \frac{[(140 - \text{umur}) \times \text{berat badan}]}{(72 \times \text{kreatinin plasma})}$$

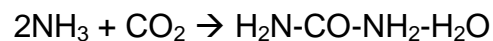
Pada wanita, hasilnya dikali 0,85 karena massa otot yang lebih kecil.

Pada pasien obesitas atau edema, menggunakan rumus berikut:

Klirens Kreatinin = ((kadar kreatinin urin x volume urin) x 100) : kadar kreatinin serum (Aitken E *et al.*, 2012; Lewington AJP *et al.*, 2013; Brady HR & Brenner BM, 2012; Cereda M *et al.*, 2005).

### c. BUN

Sumber utama ureum dalam tubuh adalah hati. Selama proses katabolisme di hati, amonia diproduksi dari deaminasi asam amino. Konversi hepatic dari amonia menjadi ureum mencegah timbulnya kadar amonia toksik :



Kadar nitrogen ureum darah / BUN berhubungan langsung dengan katabolisme protein dan berbanding terbalik dengan filtrasi glomerulus. Sebagai hasil, BUN merupakan indikator yang tidak dapat dipercaya untuk GFR kecuali katabolisme protein normal dan konstan. Selanjutnya, 40-50% dari filtrat, normalnya akan diabsorpsi secara pasif oleh tubulus ginjal; hipovolemia meningkatkan fraksi ini (Malhotra V *et al.*, 2010).

Kadar BUN yang normal adalah 10-20 mg/dL. Nilai yang lebih rendah dapat ditemukan pada kondisi kelaparan atau penyakit hati; peningkatan kadar biasanya terjadi akibat penurunan GFR atau peningkatan katabolisme protein, dan akhirnya dapat terjadi akibat



kondisi proses katabolik tinggi misalnya; trauma atau sepsis, degenerasi darah baik dalam traktus gastrointestinal atau pada hematoma yang besar, atau diet tinggi protein. Kadar BUN yang lebih dari 50 mg/dl secara umum berhubungan dengan gangguan ginjal (Zacharias M *et al.*, 2013; Malhotra V *et al.*, 2010).

Amonia diproduksi dari deaminasi asam amino selama proses katabolisme, dikonversi menjadi urea di hepar untuk mencegah kadar toksik amonia di dalam darah. BUN berbanding lurus dengan katabolisme protein dan berbanding terbalik dengan GFR. Kadar normal BUN 10-20 mg/dL. Kecuali katabolisme protein normal dan konstan, BUN bukan parameter fungsi ginjal yang dapat diandalkan. Dehidrasi, demam, asupan tinggi protein dan perdarahan saluran cerna dapat meningkatkan produksi urea sehingga BUN juga meningkat, meskipun GFR normal. Penurunan BUN terlihat pada kondisi starvasi dan penyakit hepar. Kadar BUN lebih dari 50 mg/dL berhubungan dengan gangguan ginjal (Malhotra V *et al.*, 2010).

#### **d. Urinalisis**

Urinalisis merupakan pemeriksaan rutin yang paling sering dilakukan untuk mengevaluasi fungsi ginjal. Walaupun manfaat dari tujuan tersebut masih dipertanyakan, urinalisis bermanfaat untuk mengidentifikasi beberapa gangguan disfungsi tubulus ginjal dan juga untuk gangguan bukan pada ginjal. Pemeriksaan urinalisis rutin biasanya terdiri atas pH, berat jenis, deteksi dan penghitungan kadar glukosa, protein, bilirubin,

dan pemeriksaan mikroskopik sedimen urin. Kadar pH urin bermanfaat hanya apabila pH arterial diketahui. Nilai pH urin lebih dari 7.0 dengan adanya asidosis sistemik menyiratkan adanya asidosis tubulus ginjal. Berat jenis berhubungan dengan osmolaritas urin, 1.010 biasanya setara dengan 290 mOsm/kg. Berat jenis yang lebih dari 1.018 setelah puasa semalaman merupakan indikasi kemampuan ginjal yang adekuat untuk membersihkan. Berat jenis yang lebih rendah dalam keadaan hiperosmolaritas plasma merupakan penanda diabetes insipidus (Rahman M *et al.*, 2012).

Glikosuria merupakan hasil baik dari nilai ambang batas yang rendah untuk glukosa pada tubulus (normalnya 180 mg/dL) atau hiperglikemia. Proteinuria yang dideteksi melalui analisis rutin sebaiknya dinilai dari pemeriksaan urin 24 jam. Ekskresi protein dalam urin lebih dari 150 mg/hari adalah nilai yang bermakna. Peningkatan kadar bilirubin dalam urin ditemukan pada obstruksi bilier (Malhotra V *et al.*, 2010).

Analisis mikroskopik dari sedimen urin mendeteksi kandungan sel darah merah atau putih, bakteri, sel torak/silinder, dan kristal. Sel darah merah dapat merupakan indikasi adanya perdarahan akibat tumor, batu, infeksi, koagulopati atau trauma. Sel darah putih dan bakteri biasanya berhubungan dengan infeksi. Proses perjalanan penyakit yang berlangsung di nefron akan menghasilkan sel torak/silinder tubulus. Kristal dapat merupakan indikasi abnormalitas pada asam oksalat, asam urat atau metabolisme sistin (Malhotra V *et al.*, 2010; Butterworth JF *et*

*al.*, 2006).

Urinalisis membantu mengidentifikasi gangguan tubulus ginjal. Derajat keasaman urin lebih dari 7,0 dengan asidosis sistemik (dilihat dari pH arteri) menggambarkan asidosis tubulus ginjal. Berat jenis (BJ) urin berhubungan dengan osmolalitas urin ( $BJ\ 1,010 \approx 290\ mOsm/kg$ ). Glukosuria menggambarkan nilai ambang tubulus yang rendah untuk glukosa serta hiperglikemia. Proteinuria dideteksi dari urin tampung 24 jam. Sedimen eritrosit mengindikasikan adanya tumor, batu, infeksi, koagulopati, atau trauma. *Tubular cast* mengindikasikan gangguan di level nefron (Malhotra V *et al.*, 2010; Butterworth JF *et al.*, 2006).

#### **e. Pemeriksaan apusan darah lengkap**

Terdapatnya anemia hemolitik akut dengan apusan darah tepi yang menunjukkan schistocytes pada AKI dapat meningkatkan kemungkinan sindrom uremik hemolitik atau *thrombotic thrombocytopenic purpura* (Rahman M *et al.*, 2012).

#### **f. Pemeriksaan imaging**

*Ultrasonography* (USG) ginjal seharusnya dilakukan pada pasien laki-laki dewasa untuk menyingkirkan obstruksi saluran kencing pada pasien dengan AKI. Terdapatnya residu urin lebih dari 100 mL menjelaskan adanya AKI dan memerlukan USG untuk dapat mendeteksi hidronefrosis atau obstruksi. Untuk mendiagnosa penyebab ekstrarenal karena obstruksi seperti tumor pelvis, pemeriksaan imaging lainnya

seperti *computed tomography* atau *magnetic resonance imaging* mungkin diperlukan (Rahman M *et al.*, 2012).

### g. Fraksi Ekskresi Natrium (FeNa)

$$\text{FeNa (\%)} = (\text{U Na} / \text{P Na}) \times (\text{P Cre} / \text{U Cre}) \times 100\%$$

Mengukur banyaknya Na terfiltrasi yang diekskresi di urin. Merupakan persentase kadar Na urin (U Na) dibanding kadar Na plasma (P Na), dikalikan kadar kreatinin plasma (P Cre) dibanding kadar kreatinin urin (U Cre). Parameter yang akurat untuk menilai AKI prerenal dan ATN. FeNa < 1% menggambarkan AKI prerenal dan FeNa > 2% menggambarkan ATN (Rahman M *et al.*, 2012; Battle C & Hellewell A, 2011).

Tabel 7: Indeks Diagnostik Urin untuk Membedakan AKI Prerenal – Instrinsik Renal

| Indeks Diagnostik  | Prerenal | Instrinsik Renal            |
|--|----------|-----------------------------|
| FeNa (%)   | < 1      | > 1                         |
| U Na (mmol/L)  | < 10     | > 20                        |
| U Cre/ P Cre   | > 40     | < 20                        |
| U BUN/ P BUN   | > 8      | < 3                         |
| BJ urin  | > 1,020  | ~ 1,010                     |
| Osm urin (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)                        | > 500    | ~ 300                       |
| P BUN/ P Cre   | > 20     | < 10-15                     |
| RFI ( <i>Renal Failure Index</i> ) = U Na : (U Cre/ P Cre) | < 1      | > 1                         |
| Sedimen urin   | hialin   | keruh, kecoklatan, granular |

Dikutip dari: Brady HR, Brenner BM (2012).

### h. Biopsi Ginjal

Biopsi ginjal diperlukan pada pasien AKI yang disebabkan prerenal dan postrenal untuk dapat dieksklusi. Biopsi ginjal dapat mendukung untuk mengawali terapi spesial seperti plasmapheresis jika terdapat

*syndrome Goodpasture*. Pada pemeriksaan patologi didapatkan gambaran granuloma pada kondisi *acute tubulointerstitial nephritis* (AIN) (Rahman M *et al.*, 2012; Cortazar FB *et al.*, 2016).

#### **i. Biomarker:**

##### **Biomarker Novel**

Sebuah biomarker yang ideal yang sangat sensitif dan spesifik untuk AKI, merespon secara konsisten dan cepat untuk cedera, dengan rentang normal untuk umur, ras dan jenis kelamin, yang berhubungan dengan keparahan serta memiliki stabilitas biologis, terpercaya, cepat dan biaya yang efektif dalam mendeteksi. Hal ini juga berguna dalam mengetahui sejauh mana variasi antar individu yang berhubungan dengan faktor genetik dan faktor klinis. *Area under the receiver-operating characteristic curve* ( $AUC_{ROC}$ ) digunakan untuk menilai kinerja dari biomarker diagnostik, dengan nilai lebih besar dari 0,75 menunjukkan nilai diskriminatif baik dan lebih besar dari 0,90 menunjukkan diskriminasi sangat baik. Tantangan saat ini adalah bahwa biomarker baru sedang dibandingkan dengan kreatinin serum sebagai standar emas ketika terdapat kelemahan sebagai biomarker yang spesifik dan sensitif, yang mendorong penelitian dalam hal ini. Hal ini sangat mungkin bahwa biomarker lain juga akan diperkenalkan dalam praktek klinis selama beberapa tahun ke depan (Wagener G & Brentjens TE, 2010; Mehta RL *et al.*, 2007).

### ***Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)***

NGAL merupakan protein yang diproduksi sel tubulus sebagai respon terhadap cedera. NGAL yang terdeteksi di dalam urin dalam hitungan menit pasca cedera ginjal memiliki sensitifitas dan spesifisitas tinggi untuk diagnosis cedera ginjal akut dan hanya meningkat sedikit saja pada insufisiensi ginjal kronis. NGAL telah menunjukkan hasil yang signifikan dalam beberapa tahun terakhir, terutama menunjukkan AKI pada pasien pasca bedah jantung, meskipun penggunaannya tidak sebatas pada kasus ini. Pada pasien dengan fungsi ginjal normal, NGAL hampir tidak terdeteksi dalam urin atau plasma pada studi hewan, namun jelas menunjukkan bahwa NGAL secara nyata diregulasi awal saat cedera iskemik. Dalam studi klinis selanjutnya, terbukti dengan NGAL pada urin menunjukkan sensitifitas dan spesifisitas dalam memprediksi AKI pasca bedah. Demikian pula, NGAL plasma diukur pada dua jam pasca *cardiopulmonary bypass* (CPB) berkorelasi kuat dengan tingkat keparahan dan durasi dari AKI, dengan  $AUC_{ROC}$  dari 0,96, sensitifitas 0,84 dan spesifisitas 0,94. Menurut Wagener, dkk menyatakan pada populasi orang dewasa, hasilnya kurang konsisten dengan mendemonstrasikan  $AUC_{ROC}$  0,61 dan didapatkan sensitifitas 0,39 dalam NGAL urin, yang diukur 18 jam pasca bedah. Demikian juga NGAL pada tingkat plasma telah jelas menunjukkan AKI setelah operasi CPB, namun dengan sensitifitas yang rendah sehingga membatasi penggunaannya sebagai biomarker tunggal dalam memprediksi AKI. Telah diusulkan

bahwa sensitifitas yang rendah mungkin sebagian karena keterbatasan saat mendefinisikan AKI menggunakan kreatinin serum, meskipun juga harus dicatat bahwa pasien dengan AKI yang berkembang cenderung memiliki waktu CPB yang lebih lama. Meskipun hal ini telah dibuktikan secara jelas menjadi faktor risiko, kemungkinan bahwa NGAL plasma lebih mencerminkan tingkat cedera ginjal. Sebuah analisa subkelompok *post-hoc* menunjukkan hasil dengan tafsiran yang hati-hati. Penggunaan NGAL urin dipengaruhi oleh fungsi ginjal, dengan tidak ada hubungan yang jelas antara NGAL urin pasca bedah dan AKI yang berkembang pada pasien dengan GFR < 60 ml/ menit menunjukkan hubungan antara NGAL dan AKI adalah suatu kompleks dan cenderung berbeda dalam pengaturan GGK (Wagener G & Brentjens TE, 2010; Teixeira C *et al.*, 2014; Mehta RL *et al.*, 2007).

### ***Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)***

KIM-1 adalah glikoprotein transmembran tipe 1, tidak terdeteksi dalam jaringan ginjal yang normal, yang terbukti secara nyata diregulasi oleh adanya cedera sekunder karena iskemik dan nefrotoksin dalam berbagai penelitian hewan coba dan manusia, yang terdeteksi dalam urin. Penelitian awal pada manusia menunjukkan secara jelas adanya peningkatan KIM-1 yang mengekspresikan adanya protein pada biopsi yang berkorelasi tingkat tinggi pada urin diikuti adanya cedera iskemik. Sejak KIM-1 terbukti menjadi biomarker yang sangat sensitif untuk AKI pada pasien yang telah menjalani operasi jantung dan bersama

biomarker yang lain, *N-acetyl- $\beta$ -(D)-glucosaminidase*, mempunyai korelasi tingkat tinggi yang dikaitkan dengan hasil yang merugikan termasuk kebutuhan terapi penggantian ginjal dan kematian (Wagener G & Brentjens TE, 2010; Calvert S & Shaw A, 2012; Mehta RL *et al.*, 2007).

### ***Interleukin-18 (IL-18)***

Sitokin IL-18 juga telah terbukti menjadi biomarker awal untuk AKI dalam berbagai situasi klinis, termasuk pada pasien dengan GGK. Pada pembedahan pasca CPB IL-18 dalam urin terdeteksi empat sampai enam jam pasca bedah, puncaknya pada 12 jam dengan  $AUC_{ROC}$  0,75 dan meningkat kembali pada 24 jam sampai 48 jam berikutnya ( $AUC_{ROC}$  pada 24 jam 0,75). Selain itu ada korelasi antara tingkat puncak dan tingkat keparahan AKI dan kematian. Hal ini tidak mengherankan, mengingat peran IL-18 sebagai sitokin pro inflamasi. Pada uji kohort dengan pasien dengan sepsis menunjukkan tingkat yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak (Wagener G & Brentjens TE, 2010; Mehta RL *et al.*, 2007).

### ***Cystatin C***

Cystatin C serum merupakan protein yang diproduksi sel yang difiltrasi ginjal tapi tidak di reabsorpsi. Menggambarkan GFR lebih baik dibandingkan kreatinin serum karena nilainya tidak tergantung usia, massa otot, jenis kelamin maupun ras (Wagener G & Brentjens TE, 2010; Brienza N *et al.*, 2009).



Cystatin C adalah inhibitor protease sistein yang diproduksi oleh semua sel berinti. Mengingat hal itu akan diabsorpsi secara bebas oleh glomerulus, mengalami reabsorpsi hampir selesai oleh tubulus dan tidak disekresikan oleh tubulus ginjal, dan hal ini yang diinginkan sebagai penanda GFR. Namun tingkat cystatin C serum telah terbukti dipengaruhi oleh penggunaan steroid, disfungsi tyroid, umur, jenis kelamin dan *C Reactive Protein* (CRP) yang bergantung GFR. Sebuah penelitian prospektif meneliti 72 pasien yang menjalani operasi jantung yang menunjukkan tidak ada hubungan yang jelas antara AKI dan plasma cystatin C meskipun peningkatan awal dan terus menerus terdapat dalam urin yang dikaitkan dengan AKI. Beberapa yang diekskresikan berkorelasi dengan tingkat keparahan AKI. Hal ini menunjukkan bahwa dalam kelompok ini, cystatin C urin mungkin lebih berguna. Hal yang penting mengenai banyak penelitian saat ini, kecuali pasien dengan GJK, yang secara konsisten menunjukkan berada pada risiko yang tinggi untuk AKI periode perioperatif dan biomarker ini menjadi yang pertama sebagai penanda rentang nilai-nilai dasar dengan memberikan informasi yang lebih yang diperlukan untuk mengidentifikasi dan menjelaskan faktor-faktor klinis yang dapat merancukan kinerja dalam periode perioperatif. Hal ini tidak mungkin bahwa setiap satu biomarker akan cukup untuk diagnosa yang akurat dan stratifikasi risiko AKI melainkan ke depan akan dikembangkan biomarker baru yang secara bersama-sama untuk penilaian keparahan penyakit sehingga didapatkan diagnosa yang

lebih awal. Hal ini mengalami banyak tantangan tersendiri dan belum ada informasi yang cukup untuk kombinasi yang dapat digunakan (Wagener G & Brentjens TE, 2010; Calvert S & Shaw A, 2012; Mehta RL *et al.*, 2007).

Beberapa biomarker yang baru antara lain *tissue inhibitor of metalloproteinase 2* (TIMP2) dan *insulin-like growth factor-binding protein 7* (IGFBP7) yang secara awal dapat memprediksi AKI. Kedua marker tersebut merupakan penanda dari stress seluler pada awal fase cedera sel tubulus yang disebabkan oleh variasi rangsangan. Nilai *cut-off* > 0,3 menunjukkan akurasi untuk diagnosa AKI. Biomarker ini berdasarkan penelitian lebih baik dibandingkan biomarker yang lainnya. Biomarker ini dapat menilai *recovery* ginjal dari AKI dengan menunjukkan nilai cut off 0,5 (Gocse I *et al.*, 2015).

#### **j. Kadar Nitrogen Ureum darah**

Laju aliran ginjal dan tubulus yang rendah meningkatkan absorpsi ureum tetapi tidak mempengaruhi pengontrolan kreatinin. Sebagai hasilnya, rasio BUN-kreatinin serum meningkat di atas 10:1. Penurunan aliran tubulus dapat disebabkan oleh penurunan perfusi ginjal atau obstruksi saluran kemih. Rasio BUN: kreatinin lebih dari 15:1 ditemukan pada deplesi volume dan pada gangguan edematosa yang berhubungan dengan penurunan aliran tubulus misalnya gagal jantung, sirosis, sindrom nefrotik seperti pada uropati obstruktif. Peningkatan katabolisme protein juga dapat meningkatkan rasio ini (Aitken E *et al.*, 2012;

Butterworth JF *et al.*, 2006).

## **7. Manajemen AKI**

Tujuan manajemen AKI adalah untuk memelihara fungsi ginjal dari beberapa komplikasi seperti hiperkalemia, asidosis, kelebihan cairan dan kebutuhan terapi pengganti ginjal. Pencegahan AKI berdasarkan dari beberapa penelitian yang telah dilakukan untuk mendapatkan pilihan yang efektif (Calvert S & Shaw A, 2012).

Manajemen yang optimal pada AKI memerlukan kolaborasi antara beberapa praktisi yang melibatkan praktisi perawatan primer, nefrologis, pekerja rumah sakit, dan beberapa subspecialis yang lainnya dalam partisipasinya untuk perawatan terhadap pasien. Apabila AKI telah terjadi maka diperlukan manajemen supportif secara primer. Pasien dengan AKI seharusnya dirawat dirumah sakit sedikitnya sampai kondisi membaik dan secara jelas telah diketahui penyebabnya yang bersifat *reversible* terhadap terapi. Kunci dari manajemen adalah menilai perfusi ginjal dengan mempertahankan stabilitas hemodinamik dan mencegah hipovolemia. Pada beberapa pasien, klinisi mengukur status volume intravaskular dan menghindari kelebihan cairan yang dapat diukur dengan menggunakan *cateter vena central* (CVC) di ICU (Calvert S & Shaw A, 2012).

### **Mengenali Faktor Risiko**

Hipovolemia merupakan faktor penting yang dapat menyebabkan AKI pasca bedah dengan mortalitas yang cukup tinggi (50-60%). Dengan

mengetahui faktor risiko AKI dari segi pasien, anestesi, dan prosedur operasi dapat diidentifikasi pada pasien yang berisiko AKI perioperatif. Selain itu pemeriksaan ultrasonografi pada ginjal juga dapat dilakukan pada sebagian besar pasien terutama laki-laki dewasa untuk mengetahui adanya sumbatan saluran kencing. Enam atau lebih faktor risiko mempunyai insidensi AKI pasca operatif lebih dari 10% (Rahman M *et al.*, 2012; Abboud OI *et al.*, 2012).

Tabel 8. Faktor Risiko AKI Perioperatif

| <b>Faktor Pasien</b>  | <b>Faktor Anestesi</b>                         | <b>Faktor Pembedahan</b>   |
|---|--|--|
| Usia lanjut<br>Jenis kelamin<br>Penyakit komorbid<br>- DM<br>- CHF<br>- Hipertensi<br>- Anemia<br>Hipovolemia<br>Sepsis<br>MODS<br>NSAID & obat nefrotoksik | Hipotensi perioperatif<br>Produk darah<br>Obat | Durasi operasi lama<br>Operasi besar<br>- <i>Cardiopulmonary bypass</i><br>- Reseksi aneurisma aorta<br>Prosedur kardiothoraks<br>Prosedur transplantasi<br>Terapi immunosupresan<br><i>Aortic clamping</i><br>Kehilangan cairan ke ruang ke-3 |

Dikutip dari: Battle C, Hellewell A (2011); Borthwick E & Ferguson A (2010)

### **Mengatasi Uremia**

Manifestasi uremia secara umum harus dievaluasi pada pasien gagal ginjal. Indikasi dialisis meliputi: kelebihan cairan, hiperkalemia, asidosis berat, ensefalopati metabolik, perikarditis, koagulopati, toksisitas obat, BUN > 100-150 mg/dL atau kreatinin serum > 8-10 mg/dL (Butterworth JF *et al.*, 2006).

Analisis gas darah arteri dan elektrolit serial memungkinkan kita melakukan intervensi dini dan koreksi gangguan metabolik. Hiperkalemia akut yang terlihat sebagai gambaran *tall T* dan kompleks QRS lebar membutuhkan terapi yang agresif. Hiperkalemia berat didefinisikan sebagai kadar potassium 6,5 mEq per L (6,5 mmol per L) atau lebih besar atau kurang dari 6,5 mEq per L tetapi dari pemeriksaan *electrocardiography* (EKG) menunjukkan perubahan tipikal. Hiperkalemia dapat diperburuk dengan penggunaan pelumpuh otot suksinil kolin dan harus dihindari jika kadar kalium belum jelas. Transfusi *Packed Red Cell* (PRC) dalam jumlah besar secara cepat juga meningkatkan kadar kalium secara signifikan. Asidosis metabolik yang diperberat hiperkalemia karena transfusi masif dapat menyebabkan aritmia dan serangan jantung. Terapi hiperkalemia dengan insulin intravena memindahkan kalium ekstraseluler ke dalam intraseluler dengan mengaktifkan pompa Na-K-ATP otot skelet. Sepuluh unit insulin reguler diberikan bersama 50 mL larutan glukosa 5%, yang berfungsi untuk memindahkan kalium dari sirkulasi ke sel. Terapi dengan natrium bikarbonat akan meningkatkan pH secara temporer (Abboud OI *et al.*, 2012).

Tabel 9. Manifestasi Uremia

| <b>Sistem</b>    | <b>Manifestasi Uremia</b>  |
|------------------|--|
| Neurologi        | Neuropati perifer, neuropati otonom, <i>muscle twitching</i> , ensefalopati (mioklonus, letargi, bingung, kejang, koma)        |
| Kardiovaskular   | Kelebihan cairan, CHF, hipertensi, perikarditis, aritmia, gangguan konduksi jantung, kalsifikasi vaskular, aterosklerosis      |
| Pulmonal         | Hiperventilasi, edema interstitial, edema alveolar, efusi pleura   |
| Gastrointestinal | Anoreksia, mual muntah, waktu pengosongan lambung lambat, hiperasiditas, ulserasi mukosa, perdarahan, ileus                    |
| Metabolik        | Asidosis metabolik, hiperkalemia, hiponatremia, hipermagnesemia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, hiperurisemia, hipoalbuminemia |
| Hematologi       | Anemia, disfungsi trombosit, disfungsi leukosit  |
| Endokrin         | Intoleransi glukosa, hiperparatiroid sekunder, hipertrigliseridemia  |
| Skeletal         | Osteodistrofi, kalsifikasi periartikuler   |
| Kulit            | Hiperpigmentasi, ekimosis, pruritus  |

Dikutip dari: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD (2006).

Terapi hiperkalemia dengan diuretik *loop* meningkatkan ekskresi kalium. Terapi pengganti kation seperti sodium polistiren sulfonat (oral atau enema rektal) menurunkan kadar kalium dengan cara mengikatnya di saluran cerna dan mengekskresikannya dalam tinja. Terapi dengan sorbitol menyebabkan diare osmotik dan menurunkan kadar kalium, tapi dapat menyebabkan cedera intestinal dan nekrosis kolon pada pasien ileus atau pasca bedah intestinal. Terapi dengan kalsium glukonas 10 mL dari 10% larutan secara intravena lebih dari 5 menit yang berfungsi untuk stabilisasi membran dan berfungsi mengurangi risiko aritmia dari EKG akibat hiperkalemia. Apabila dari EKG tidak ada tanda hiperkalemia maka tidak perlu diberikan kalsium glukonas. Pemberian sodium

polystyrene sulfonate (Kayexalate) dapat diberikan untuk mengurangi kadar kalium secara bertahap. Perlu juga untuk restriksi diet yang mengandung kalium. Jika semua terapi ini gagal, dan hiperkalemia menetap atau simtomatik, segera lakukan hemodialisis (Rahman M *et al.*, 2012; Abboud OI *et al.*, 2012).

Evaluasi pemeriksaan fisik dan laboratorium difokuskan pada fungsi kardiorespirasi. Perhatikan tanda kelebihan cairan maupun hipovolemia. Analisis gas darah arteri dapat mendeteksi hipoksemia dan mengevaluasi status asam basa pada pasien dispnea. EKG dilakukan pada pasien hiperkalemia, hipokalsemia, iskemia, gangguan konduksi, dan hipertrofi ventrikel. Ekokardiografi dilakukan untuk mengevaluasi fungsi jantung pada prosedur operasi mayor karena dapat menilai fraksi ejeksi ventrikel, mendeteksi hipertrofi, abnormalitas dinding jantung, dan adanya cairan perikardial. Efek azotemia secara umum membutuhkan evaluasi menyeluruh pada pasien gagal ginjal. Sebagian besar pasien dengan gagal ginjal akut yang membutuhkan pembedahan berada dalam kondisi kritis. Gagal ginjal yang dialaminya sering berhubungan dengan komplikasi postoperatif atau trauma. Pasien gagal ginjal akut juga cenderung akan mengalami akselerasi pemecahan protein. Hemodialisis lebih efektif daripada dialisis peritoneal dan langsung dapat dilakukan melalui kateter sementara dalam vena jugularis interna, subklavia dan femoralis. Kebutuhan dialisis pada pasien tanpa oligouria harus dinilai

secara individual (Rahman M *et al.*, 2012; Wagener G & Brentjens TE, 2010; Workeneh BT & Batuman V; Abboud OI *et al.*, 2012).

Tabel 10. Manajemen AKI

| <b>ETIOLOGI</b>                | <b>MANAJEMEN</b>   |
|--------------------------------|--|
| Iskemik                        | Restorasi hemodinamik sistemik & perfusi ginjal  |
| Nefrotoksik                    | Eliminasi nefrotoksin  |
| <b>KOMPLIKASI</b>              |  |
| Kelebihan volume intravaskuler | Restriksi air (< 1 L/hari) dan Na (1-2 gr/hari)<br>Diuretik ( <i>loop blockers</i> , thiazide)<br>Ultrafiltrasi/ dialisis  |
| Hiponatremia                   | Restriksi asupan cairan oral (< 1 L/hari)<br>Hindari cairan intravena hipotonik (termasuk Dekrose)   |
| Hiperkalemia                   | Restriksi asupan K oral (<40 mmol/L)<br>Eliminasi suplemen K dan <i>K sparing diuretics</i><br>Glukose (D50 50 ml) + Insulin 10 iu RI<br>Na bikarbonat (50-100 mmol)<br>Ca glukonat 10% 10 mL/5 menit<br>Dialisis (dengan dialisat rendah K) |
| Asidosis metabolik             | Restriksi asupan protein (0,6 gr/kg/hari)<br>Na bikarbonat (pertahankan bikarbonat serum > 15 mmol/L atau pH arteri > 7,2)<br>Dialisis   |
| Hiperfosfatemia                | Restriksi asupan fosfat (< 800 mg/hari)<br><i>Phosphate binding agents</i> (Ca karbonat, Al hidroksida)  |
| Hipokalsemia                   | Ca karbonat (jika simptomatis)   |
| Hipermagnesemia                | Eliminasi antasida mengandung Mg   |
| Hiperurisemia                  | Tidak diterapi jika < 15 mg/dL   |

Dikutip dari: Brady HR, Brenner BM (2012).

Natrium bikarbonat diindikasikan pada pasien dengan pH kurang dari 7,15. Pada pH tersebut terjadi gangguan fungsi enzim dan reseptor-reseptor (vasokonstriksi karena katekolamin). Terapi natrium bikarbonat mengembalikan efektifitas katekolamin eksogen dan tonus vaskular. Natrium bikarbonat diindikasikan ketika terjadi kehilangan bikarbonat dan



bukan karena produksi asam yang berlebihan, tetapi karena kehilangan melalui diare atau asidosis tubulus renal. Natrium bikarbonat diberikan secara lambat untuk menghindari produksi karbondioksida yang berlebihan. Karbondioksida dengan mudah melewati membran sel dan dikonversi menjadi asam karbonat dan menyebabkan asidosis intraseluler paradoksial (Wagener G & Brentjens TE, 2010; Calvert S & Shaw A, 2012; Workeneh BT & Batuman V; Abboud OI *et al.*, 2012).

Tranfusi eritrosit diberikan pada anemia berat (Hb < 6-7 gr/dL) atau jika saat operasi diperkirakan kehilangan darah banyak. Waktu perdarahan dan faktor koagulasi dievaluasi sebagai pertimbangan anestesi regional. Elektrolit, BUN, dan kreatinin serum untuk menilai hasil dialisis. Kadar glukosa dievaluasi sebagai pertimbangan kebutuhan insulin (Calvert S & Shaw A, 2012; Workeneh BT & Batuman V; Abboud OI *et al.*, 2012).

### **Minimalisasi Paparan terhadap Nefrotoksin**

Medikasi dengan sejumlah obat yang digunakan pada periode perioperatif mempunyai potensi efek yang berbahaya pada fungsi ginjal. ACEi, ARB dan NSAIDs merupakan obat-obat yang dapat mengganggu autoregulasi ginjal. NSAIDs dapat menyebabkan nefritis interstitial dihubungkan dengan berkembangnya AKI. Berdasarkan rekomendasi dari the *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* menyarankan pencegahan pasien terhadap adanya hipovolemik dan sepsis yang berisiko terjadinya AKI. Antibiotik dapat menyebabkan AKI

dengan cedera secara langsung, seperti aminoglikosida dengan konsentrasi tinggi, yang memerlukan monitoring kadar obat atau secara sekunder menyebabkan nefritis interstitial akut misalnya penicillin, quinolon, dan sefalosporin (Calvert S & Shaw A, 2012; Abboud OI *et al.*, 2012).

Pemilihan terapi medikamentosa disesuaikan dengan fungsi eliminasi ginjal. Kadarnya dikurangi untuk mencegah toksisitas obat. Penggunaan aminoglikosida pada pasien dengan ginjal yang normal sebaiknya digunakan dosis tunggal perhari dan diperlukan monitoring bila pemakaian dengan dosis bagi selama lebih 24 jam. Monitoring juga dilakukan bila pemberian dosis tunggal digunakan selama lebih dari 48 jam. Pada penggunaan amphotericin B disarankan dengan *lipid formulation* daripada *conventional formulation*. Penggunaan anti jamur dan parasit disarankan penggunaan golongan antifungi azole atau michocandin daripada amphotericin B (Abboud OI *et al.*, 2012).

Penggunaan zat kontras secara intravena pada pasien yang stabil dapat mencetuskan terjadinya AKI. Penggunaan N-acetylcystein oral menawarkan manfaat perlindungan pada situasi ini yang masih kontroversial (Calvert S & Shaw A, 2012; Abboud OI *et al.*, 2012).

Tabel 11: Obat yang Potensial Terakumulasi pada Gangguan Fungsi Ginjal

| <b>Golongan</b>                   | <b>Obat</b>   |
|-----------------------------------|---|
| Pelumpuh Otot                     | Metokurin, Galamin, Decametonium, Pancuronium, pipecurium, Doxacurium, Alcuronium |
| Antikolinergik                    | Atropin, Glikopirolat   |
| Metoklopramide                    |   |
| Antagonis reseptor H2             | Simetidin, Ranitidin  |
| Digitalis                         |   |
| Diuretik                          |   |
| <i>Calcium channel antagonist</i> | Nifedipin, Diltiazem,   |
| <i>Beta adrenergic blocker</i>    | Propranolol, Nadolol, Pindolol, Atenolol  |
| Antihipertensi                    | Klonidin, Metildopa, Captopril, Enalapril, Lisinopril, Hidralazin, Nitroprusid    |
| Anti aritmia                      | Procainamide, Disopyramide, Bretylium, Tocainide, Encainide                       |
| Bronkodilator                     | Terbutalin  |
| Anti psikiatri                    | Lithium   |
| Antibiotik                        | Penisilin, Sefalosporin, Aminoglikosida, Tetrasiklin, Vankomisin                  |
| Antikonvulsan                     | Karbamazepin, Etosuximide, Primidone  |

Dikutip dari: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD (2006).

Evaluasi secara fisis dan laboratorium sebaiknya difokuskan untuk fungsi jantung dan respirasi. Tanda-tanda kelebihan cairan atau hipovolemia seharusnya dicari. Deplesi volume intravaskuler biasanya terjadi akibat dialisis yang terlalu berlebihan. Perbandingan antara berat badan pasien saat ini dengan predialisis sebelumnya dan berat badan postdialisis dapat memberi manfaat. Jika tersedia data hemodinamik dan foto thoraks sangat membantu jika tidak dapat memastikan gambaran penilaian klinis. Analisis gas darah berguna untuk mendeteksi hipoksemia dan mengevaluasi keadaan asam-basa pasien yang mengeluh atau nampaknya mengalami dispnea. Pemeriksaan

elektrokardiogram harus dilakukan dengan teliti untuk tanda-tanda hiperkalemia atau hipokalemia, sama halnya untuk iskemia, hambatan konduksi, dan hipertrofi ventrikel. Ekokardiogram sangat memberikan manfaat dalam mengevaluasi fungsi jantung pada pasien yang menjalani pembedahan besar karena dapat mengevaluasi fraksi ejeksi ventrikel, sama halnya dalam mendeteksi dan menghitung hipertrofi, abnormalitas pergerakan dinding dan cairan perikardial. Bunyi gesekan (*friction rub*) mungkin tidak terdengar pada auskultasi pada pasien dengan efusi perikardial (Borthwick E & Ferguson A, 2010; Butterworth JF *et al.*, 2006).

### **Evaluasi Status Cairan**

Pemberian cairan untuk mengembalikan volume sirkulasi yang efektif dan tekanan darah dapat dilakukan dengan *challenge test* dengan cairan kristaloid 500 mL atau koloid 250 mL dengan pemantauan seksama terhadap kemungkinan kelebihan cairan. Prediktor responsif jika terjadi peningkatan tekanan darah atau penurunan nadi. Jika resusitasi cairan dengan 1,5 -3 L kristalod atau 1 L koloid (volume lebih rendah pada usia tua dan pasien dengan gangguan jantung) tidak berespons, pertimbangkan pemantauan secara invasif. Target resusitasi cairan termasuk waktu pengisian kapiler < 3 detik, restorasi tekanan darah, turunnya kadar laktat arteri. Pemberian cairan secara berlebihan pada pasien oliguria untuk mencapai target tekanan darah atau untuk meningkatkan produksi urin dapat menyebabkan edema pulmo. Pemberian vasopresor atau inotropik bertujuan mempertahankan

tekanan perfusi adekuat (MAP > 65 mmHg, TDS > 100 mmg) dimana cairan kurang efektif (Wagener G & Brentjens TE, 2010; Butterworth JF *et al.*, 2006; Abboud OI *et al.*, 2012; Myburgh JA *et al.*, 2012; Kohorst K, 2015; Smith MC, 2004; Gentz BA & Malan TPJ, 2001).

### **Penanganan hemodinamik**

Tujuan hemodinamik utama adalah untuk mencegah hipoperfusi jaringan dan hipoksia organ. Pemantauan hipoksia jaringan secara langsung tidak secara mudah didapatkan pada pemeriksaan klinis. Dengan demikian pengukuran tidak langsung seperti MAP, variabilitas denyut jantung, dan kadar laktat biasa digunakan. Dalam penanganan di ICU dengan menjaga nilai MAP > 60-65 mmHg (> 75 mm Hg pada pasien dengan hipertensi kronis) dianjurkan untuk mencegah AKI. Sebuah meta-analisis menunjukkan optimasi hemodinamik perioperatif untuk mengurangi AKI postoperatif. Sebuah penelitian yang dilakukan terhadap 33.300 pasien operasi selain operasi jantung menemukan bahwa MAP < 55 mmHg berkorelasi terhadap terjadinya AKI. Risiko AKI meningkat ketika MAP < 60 mmHg selama 20 menit, atau < 55 mmHg apabila durasi > 10 menit. Adanya penekanan pentingnya berapa lama durasi hipotensi yang aman, karena hipotensi dengan durasi pendek juga mempengaruhi ginjal. Mengingat bahwa perubahan autoregulasi dengan adanya komorbidisis, maka perlu penelitian ke depan yang memperhitungkan nilai dasar MAP dan mengedepankan pendekatan personal tekanan arteri untuk manajemen intraoperatif (Gross JL &

Prowle JR, 2015; Goren O & Matot I, 2015; Abboud OI *et al.*, 2012; Myburgh JA *et al.*, 2012; Kohorst K, 2015; Smith MC, 2004).

*Goal directed therapy* (GDT) merupakan strategi yang melibatkan penggunaan cairan, PRC dan inotropik untuk mencapai target parameter hemodinamik termasuk *cardiac output* dan *oxygen delivery* untuk mencegah disfungsi organ. Marker untuk mengetahui perfusi organ terakhir dapat dilakukan pemeriksaan kadar laktat (Gross JL & Prowle JR, 2015; Calvert S & Shaw A, 2012; Abboud OI *et al.*, 2012).

### **Pemilihan cairan**

Terapi cairan bertujuan untuk mempertahankan volume intravaskular untuk menjaga perfusi jaringan. Larutan kristaloid termasuk normal salin 0,9%, Ringer laktat dan *Plasma-Lyte*. Larutan koloid termasuk *hydroxyethyl starches* (HES), gelatin dan albumin. Larutan kristaloid mengandung beberapa campuran yang berbeda pada elektrolitnya. Saline hanya berisi NaCl, tidak seperti kristaloid seimbang lainnya, yang lebih mirip dengan isi dari plasma. Penggunaan salin 0,9% berkaitan dengan peningkatan hiperkloremia. Percobaan dengan hewan coba dan manusia menunjukkan bahwa infus salin berkorelasi terhadap penurunan aliran darah ginjal dibandingkan dengan larutan seimbang. Dalam sebuah penelitian di ICU, manajemen cairan klorida dibatasi yang berhubungan dengan menurunnya terjadinya AKI dan terapi penggantian ginjal. Hasil serupa juga diamati pada pasien transplantasi hati dimana pemberian cairan klorida-liberal merupakan faktor risiko terjadinya AKI.

Pada penelitian retrospektif yang lebih besar menemukan bahwa hiperkloremia pasca bedah berhubungan dengan terjadinya AKI postoperasi. Implikasi klinis yang tepat dari hasil ini untuk terjadinya AKI perioperatif belum jelas dan masih dalam penyelidikan. Asosiasi larutan koloid hubungannya dengan AKI masih kontroversial. Beberapa penelitian terbaru melaporkan adanya peningkatan kejadian AKI dan terapi penggantian ginjal pada pasien kritis yang diinfus dengan HES daripada larutan kristaloid. Penelitian ini mengevaluasi larutan HES dengan berat molekul yang berbeda, termasuk larutan baru dengan berat molekul rendah. Sedikit yang diketahui mengenai pasien bedah selama periode perioperatif. Beberapa penelitian dan meta-analisis menemukan bahwa HES menjadi faktor risiko untuk terjadinya AKI. Menurut Hartog, dkk menyimpulkan bahwa penggunaan HES terbukti tidak ada manfaatnya pada beberapa situasi klinis. Beberapa pengamatan juga menjelaskan bahwa penggunaan HES dihubungkan dengan peningkatan akumulasi jaringan pada *reticuloendothelial system* yang dapat menyebabkan AKI dan gagal hati. Pencegahan terjadinya hipovolemik dan hidrasi yang cukup dengan kristaloid isotonik secara nyata mengurangi risiko AKI. Pemberian sodium bikarbonat secara teori juga memberikan beberapa manfaat melebihi salin isotonik, tetapi bukti yang menyatakan hal ini masih kurang. Pemberian cairan 3 ml/kg dengan kristaloid isotonik (saline 0,9%, larutan penyeimbang atau sodium bikarbonat isotonik) 1 jam sebelum terpapar kontras dan dilanjutkan

dengan 1 ml/kg/jam selama 6-24 jam post pemberian kontras

(Gross JL & Prowle JR, 2015; Goren O & Matot I, 2015; Calvert S & Shaw A, 2012; Abboud OI *et al.*, 2012; Myburgh JA *et al.*, 2012).

### **Manajemen cairan dan urin output**

Praktek secara umum dalam mempertahankan volume darah yang efektif dan mempertahankan perfusi ginjal dengan hidrasi intravena. Mengoreksi hipovolemik merupakan hal yang penting dalam menjaga hemodinamik dan hidrasi yang tepat merupakan hal yang penting untuk menghindari AKI. Urin output sering dipantau tetapi jarang merespon terhadap pemberian cairan. Infus kristaloid selama anestesi menunjukkan penurunan *clearance* dan distribusi yang lambat sehingga oligouria selama intraoperatif mungkin tidak mencerminkan status cairan atau memprediksi terjadinya AKI. Sebuah penelitian retrospektif pada bedah *non-cardiac* dengan dievaluasi faktor risiko yang terkait dengan AKI, tetapi tidak menemukan bahwa oliguria menjadi prediksi AKI pasca bedah. Beberapa penelitian juga menemukan bahwa tidak ada hubungan antara jumlah pemberian cairan intraoperatif dengan urin output intraoperatif atau disfungsi ginjal postoperatif. Pemberian cairan bebas dapat dihubungkan dengan *outcome* pasca bedah yang buruk, direkomendasikan untuk mempertahankan urin output minimal 0,5 ml/kg/jam. Urin output saat pasien dilakukan anestesi mungkin tidak cukup sebagai indikator keseimbangan cairan dan tidak dapat memprediksi AKI postoperatif pada pembedahan elektif (*non-vascular*,



*non-cardiac* dan *non-transplants*) (Goren O & Matot I, 2015; Calvert S & Shaw A, 2012; Brienza N et al., 2009; Abboud OI et al., 2012).

Beberapa penelitian menargetkan *cardiac index* lebih dari 2,5 l/min/m<sup>2</sup>, *central venous oxygen saturation* (ScvO<sub>2</sub>) lebih dari 70%, *oxygen delivery index* lebih dari 600 ml/min/m<sup>2</sup>. Pemberian inotropik misalnya penggunaan dopexamin secara efisien meningkatkan aliran darah organ dan mencegah episode AKI, tetapi pemberian dopamin tidak memberikan manfaat. Penggunaan vasopressor menjadi perdebatan karena efeknya mengurangi aliran darah ginjal dan dapat mencetuskan cedera iskemik pada ginjal. Akan tetapi pada kasus syok karena vasodilatasi, maka peranan norepinefrin dapat mengembalikan tekanan perfusi dan meningkatkan konduktansi dan aliran darah ginjal. Derudder dkk mengamati penurunan pada *resistive index* yang dapat merefleksikan penurunan resisten vaskular ginjal karena sepsis ketika MAP ditingkatkan dari 65 sampai 75 mmHg dengan penggunaan norepinefrin. Pada penelitian yang dilakukan oleh Redfors dkk mendapatkan adanya peningkatan aliran darah ginjal dan GFR setelah bedah jantung. Tetapi saat ini tidak didapatkan hubungan antara norepinefrin dengan pengobatan syok sepsis dan insiden atau keparahan AKI. Pada penelitian dan data klinis menunjukkan peningkatan konsentrasi klorida dalam plasma akan menyebabkan peningkatan hambatan vaskular pada ginjal dan dapat menurunkan aliran darah ginjal serta menurunkan GFR. Pemberian larutan hipertonik

dalam jumlah besar dapat menurunkan GFR (Legrand M & Payen D, 2013; Bartels K *et al.*, 2013).

### **Penggunaan diuretik**

*Loop diuretics* dan manitol pada umumnya digunakan selama pembedahan dalam rangka untuk mencegah terjadinya AKI atau mengobati oligouria dan anuria berdasarkan studi secara eksperimental melaporkan sifat renoprotektif dari diuretik. Praktek ini belum tentu menguntungkan. Manitol juga dihubungkan dengan peningkatan cedera tubulus yang diberikan dengan kombinasi dopamin. Sebaliknya penggunaan diuretik bisa berbahaya karena agen ini dapat merusak prerenal dan bersifat nefrotoksik, sehingga diuretik tidak dianjurkan kecuali untuk mengurangi beban volume yang berlebih (Goren O & Matot I, 2015; Calvert S & Shaw A, 2012; Abboud OI *et al.*, 2012).

### **Anemia dan penggunaan produk darah**

Konsentrasi hemoglobin yang rendah mengurangi kapasitas pengangkutan oksigen dalam darah. Secara eksperimental hipoksia pada medulla memiliki peran sentral dalam berkembangnya terjadinya AKI. Studi pengamatan besar yang melibatkan pasien dengan operasi *non-cardiac*, ditemukan anemia pra operasi dan pasca bedah untuk dikaitkan dengan AKI. Anemia perioperatif dan pemberian PRC perioperatif merupakan faktor risiko untuk terjadinya AKI pada operasi *cardiac*, sehingga setiap unit transfusi darah meningkatkan kejadian AKI 10-20%

pada operasi *cardiac*. Hal ini disebabkan efek buruk dari transfusi PRC atau sebagai penanda pengganti untuk operasi yang luas yang tidak diketahui (Goren O & Matot I, 2015; Calvert S & Shaw A, 2012).

Sinergisme antara efek anemia dan transfusi PRC yang memainkan peran untuk mekanisme terjadinya cedera yang kompleks. Selain itu PRC yang disimpan dapat menyebabkan kerusakan organ dan berhubungan dengan penurunan kapasitas pengangkutan oksigen. Oleh karena itu disarankan untuk mengoptimalkan status hemoglobin pra operasi pada pasien yang disarankan oleh prosedur manajemen darah pasien dan penggunaan langkah-langkah selama operasi untuk mengurangi kehilangan darah dan menghindari tranfusi PRC yang tidak perlu (Goren O & Matot I, 2015).

Hemodilusi dapat mempengaruhi status kardiopulmonal saat pembedahan, yang berdasarkan teori dapat menurunkan viskositas darah dan meningkatkan aliran mikrosirkulasi saat terjadinya hipoperfusi dan hipotermi. Hal ini juga dihubungkan dengan peningkatan kejadian AKI sehingga dianjurkan untuk membatasi hemodilusi. Berdasarkan *Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anaesthesiologists* merekomendasikan untuk mempertahankan hematokrit > 21% dan hemoglobin >7 g/dl (Goren O & Matot I, 2015; Abboud OI *et al.*, 2012).

### **Penggunaan vasopressor**

Peran vasopressor dalam mencegah AKI tidak sepenuhnya jelas.

Manfaat dari penggunaan vasopressor dalam pengaturan AKI adalah pemeliharaan tekanan perfusi ginjal dalam batas autoregulasi. Namun demikian, kekhawatiran tentang vasokonstriksi pembuluh darah ginjal dan efek sampingnya menyebabkan klinisi menahan diri dalam penggunaannya. Norepinefrin menyebabkan konstriksi arteriol ginjal dan mengurangi aliran darah ke ginjal, tetapi tidak mempengaruhi GFR. Meskipun demikian hal itu biasa digunakan dan dianggap aman dan efektif.

Vasopresin selain norepinefrin tidak menunjukkan manfaat secara klinis. Epinefrin memiliki efek  $\alpha$ -adrenoreseptor yang dimediasi efeknya dalam ginjal. Epinefrin lebih jarang digunakan, karena potensinya menyebabkan takikardi, laktasemia dan hiperglikemia. Dopamin dosis rendah dapat meningkatkan produksi urin melalui efek diuretik tetapi tidak lagi dianggap renoprotektif dan tidak dianjurkan untuk pengobatan AKI. Dibandingkan dengan norepinefrin, dopamin dihubungkan lebih banyak menimbulkan kerugian. Fenilefrin adalah vasokonstriktor kuat, tetapi dengan efek  $\alpha$ -adrenergic yang mendalam sehingga menyebabkan vasokonstriksi. Pada penelitian yang lain menyatakan bahwa penggunaan norepinefrin menunjukkan peningkatan RBF, GFR dan urin output pada pasien dengan sepsis yang disertai dengan AKI. Hal ini karena vasokonstriksi mempunyai efek positif yang lebih besar dalam meningkatkan tekanan perfusi ginjal daripada efek negatif yang diakibatkan oleh hambatan vaskular ginjal.

Pedoman KDIGO saat ini menyatakan bahwa bukti sejauh ini tidak

mendukung salah satu agen vasoaktif dibandingkan agen vasoaktif yang lainnya (Gross JL & Prowle JR, 2015; Coca SG *et al.*, 2012; Calvert S & Shaw A, 2012; Abboud OI *et al.*, 2012).

### **Terapi vasodilator**

Alasan dibalik terapi vasodilator (*fenoldopam*, *atrial natriuretic peptide (ANP)*, *nesiritide*) menyebabkan vasodilatasi ginjal dan meningkatkan GFR. Mempertimbangkan kurangnya bukti yang menguntungkan terhadap efek samping sehingga dapat mencegah AKI. Fenoldopam merupakan agonis selektif DA-1 yang digunakan dalam manajemen AKI. Dalam bedah jantung fenoldopam menunjukkan secara konsisten mengurangi kebutuhan RRT dan mortalitas, meskipun dalam penggunaannya berpotensi menimbulkan terjadinya hipotensi. Maka penggunaan fenoldopam tidak dianjurkan untuk mencegah atau mengobati AKI. ANP dihasilkan oleh atrial pada jantung dalam merespon dilatasi atrium dan bersifat sebagai diuretik endogen dan substansi natriuretik untuk evaluasi ANP sebagai terapi potensial lainnya. Secara signifikan penggunaan ANP dapat mengurangi kebutuhan RRT pada pasien pasca bedah *cardiac* dengan *congestive cardiac failure (CCF)* dekompensasi yang menerima infus dosis rendah dengan rekombinan ANP. Sebagai catatan pemberian infus dosis rendah dihubungkan dengan penurunan insiden hipotensi. Nesiritide (*recombinant human  $\beta$  natriuretic peptide*) adalah *cardiac natriuretic peptide* lainnya yang saat ini masih dalam pengawasan. Pada pembedahan perbaikan aneurisma

*cardiac* dan abdomen menunjukkan manfaat protektif yang potensial dengan pengurangan mortalitas, dan dihubungkan dengan peningkatan mortalitas pada gagal jantung akut dekomposisi. Dalam hal ini penggunaan *natriuretic peptide* untuk mencegah atau mengobati AKI tidak dianjurkan (Goren O & Matot I, 2015; 2016; Calvert S & Shaw A, 2012; Abboud OI *et al.*, 2012; Myburgh JA *et al.*, 2012).

### **Theophylline**

Theophylline merupakan antagonis adenosine yang dalam teori ditujukan untuk memelihara aliran darah ginjal dengan mengurangi vasokonstriksi pembuluh darah ginjal. Beberapa penelitian menggunakan theophylline pada penggunaan kontras yang bersifat *nefropathy*, dalam meta-analisis dinyatakan adanya manfaat pemberian theophylline, tetapi pada pembedahan CPB, pemberian infus dengan theophylline dinyatakan tidak ada manfaat dalam menurunkan insiden AKI. Theophylline disarankan diberikan dosis tunggal pada neonatus dengan asfiksia berat yang mempunyai risiko tinggi AKI (Calvert S & Shaw A, 2012; Abboud OI *et al.*, 2012).

### **N-acetylcystein**

N-acetylcystein (NAC) merupakan antioksidan yang sebagian besar digunakan untuk merubah bentuk glutathione setelah overdosis paracetamol, yang tidak dapat menunjukkan perlindungan yang bermanfaat. Penggunaan NAC tidak disarankan untuk mencegah AKI

pada pasien sakit kritis dengan hipotensi (Calvert S & Shaw A, 2012; Abboud OI *et al.*, 2012).

### **Kontrol Glukosa**

Penelitian Landmark pada tahun 2001 menunjukkan kontrol glukosa secara ketat dan ditunjukkan peningkatan *outcome* di unit terapi intensif dengan 41% menurunkan AKI yang memerlukan RRT. Saat ini dalam bedah jantung dengan terjadinya hiperglikemia yang berat saat intraoperatif dan awal postoperatif dihubungkan dengan *outcome* yang buruk, termasuk juga meningkatkan insiden AKI. Pemantauan perlu dilakukan untuk mencegah terjadinya hipoglikemia. Pada pasien sakit kritis, disarankan untuk terapi insulin dengan target gula darah plasma 110-149 mg/dl (6,1-8,3 mmol/l) (Calvert S & Shaw A, 2012; Abboud OI *et al.*, 2012).

### **Penggunaan Nutrisi**

Penggunaan nutrisi disarankan dengan memberikan masukan energi total 20-30 kkal/kg/hari pada pasien dengan AKI. Disarankan untuk menghindari restriksi masukan protein yang bertujuan untuk mencegah atau memperlambat inisiasi RRT. Menyarankan untuk pemberian protein nonkatabolik 0,8-1,0 g/kg/hari pada pasien AKI tanpa kebutuhan akan AKI, 1,0-1,5 g/kg/hari pada pasien AKI dengan RRT dan maksimal 1,7 g/kg/hari pada pasien AKI dengan *continuous renal replacement therapy* (CRRT) dan pasien hiperkatabolik. Disarankan pemberian nutrisi melalui jalur enteral pada pasien AKI (Abboud OI *et al.*, 2012).

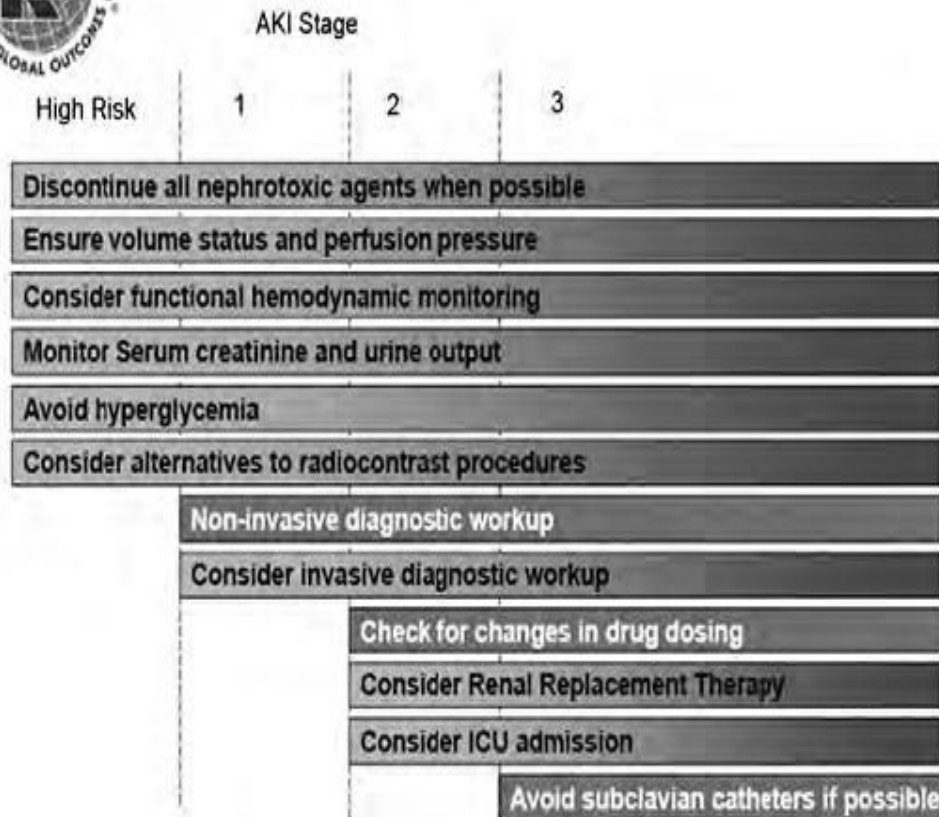
## **Prophylactic RRT**

Pada penelitian yang dilakukan pada 44 pasien yang secara acak mendapatkan dialisis profilaksis atau dialisis postoperatif yang menunjukkan penurunan mortalitas (4,8% dibanding 30,4%) dan AKI yang memerlukan RRT (Wagener G & Brentjens TE, 2010; Calvert S & Shaw A, 2012).

## **RRT dalam AKI**

Beberapa tujuan terapi modern untuk mencegah AKI, dan ketika AKI sudah ditegakkan, RRT mempunyai peranan penting dalam manajemen berikutnya, sekitar 15% pasien di perawatan intensif menerima dialisis yang diprediksi dapat mempengaruhi *outcome* pada pasien sakit kritis, meskipun belum jelas penggunaan dosis dan waktu yang optimal untuk dilakukan RRT. RRT dilakukan pada pasien dalam kondisi darurat karena perubahan cairan, gangguan asam basa dan elektrolit. Disarankan menggunakan CRRT daripada intermittent RRT pada pasien dengan hemodinamik tidak stabil, cedera otak akut atau penyebab lainnya yang meningkatkan tekanan intra kranial (TIK) atau edema otak. Penggunaan bikarbonat lebih disarankan daripada laktat sebagai buffer dalam dialisis dan cairan pengganti pada CRRT pada pasien AKI dengan syok sirkulasi, gagal hati dan asidosis laktat. Direkomendasikan pengiriman cairan effluent 20-25 ml/kg/jam untuk CRRT pada pasien AKI (Calvert S & Shaw A, 2012; Abboud OI *et al.*, 2012).





Gambar 3: Manajemen AKI berdasarkan tahapan

Dikutip dari: Abboud OI, Adler S, Agarwal R, Andreoli SP, Becker GJ, Brown F, dkk (2012).

### Diagnosis dan Terapi AKI

Beberapa kejadian selama periode postoperatif dapat mempengaruhi fungsi ginjal. Beberapa literatur juga masih sulit menjelaskan antara kejadian *nonrenal* dan AKI. Pada kasus bedah jantung, Slogoff dkk, melaporkan kehilangan darah postoperatif, transfusi masif postoperatif, infark myocard postoperatif, dan kebutuhan akan reoperasi darurat merupakan faktor risiko untuk terjadinya disfungsi

ginjal. Sebagian besar kasus sekitar 60% dari AKI memerlukan dialisis yang disebabkan oleh komplikasi *nonrenal* yang berat. Dalam kasus bedah vaskular, kebutuhan akan *support* inotropik dan pemakaian ventilasi mekanik yang lama dihubungkan dengan kejadian AKI. Pada kasus transplantasi hati, Cabezuelo dkk bahwa terapi dengan dopamin lebih dari 6 hari, disfungsi graft hati tingkat II-IV, reoperasi pembedahan, dan infeksi bakteri postoperasi secara signifikan dihubungkan dengan AKI postoperatif setelah transplantasi hati. Beberapa intervensi yang dapat dilakukan dalam manajemen postoperatif dibagi menjadi dua, yaitu terapi dialisis dan terapi nondialisis (Josephs SA & Thakar CV, 2009).

### **Terapi Dialisis**

Dialisis tidak menunjukkan penurunan AKI perioperatif, tetapi hal ini dapat menangani hal-hal yang dihubungkan dengan asidosis, hiperkalemia, dan hipervolemia yang dihubungkan dengan *outcome* yang jelek. Beberapa penelitian menjelaskan bahwa support renal dengan dialisis secara nyata mengurangi mortalitas postoperatif pada pasien dengan AKI. Sebanyak 75% subyek penelitian dapat dikembalikan fungsi ginjal dan menjadi tidak tergantung dialisis. CRRT diindikasikan untuk alasan yang berhubungan dengan gagal ginjal antara lain; hiperkalemia, asidosis, hipervolemia, tetapi juga berhubungan dengan isu spesifik terhadap transplantasi hati, transfusi yang signifikan, asidosis laktat, hipernatremia dan hiponatremia. Pemberian cairan, elektrolit, dan kelainan asam basa dihubungkan dengan transplantasi hati yang dapat

berguna dalam manajemen pasien (Abboud OI *et al.*, 2012; Josephs SA & Thakar CV, 2009).

### **Terapi nondialisis**

Saat ini tidak ada bukti yang jelas untuk menyarankan terapi yang optimal untuk disfungsi ginjal seperti terapi ACE-I dan terapi diuretik. Dalam kenyataannya, beberapa penelitian menyarankan penggunaan beberapa terapi yang dihubungkan dengan AKI. Thakar dkk dalam penelitiannya menyarankan menghindari terapi dengan ARB dan ACE-I terutama saat hipotensi. Menghindari penggunaan vasodilator dan bijaksana dalam penggunaan vasokonstriktor untuk menetralkan dilatasi arteri dan vena. Beberapa penggunaan monitor arteri invasif pada pasien dengan risiko tinggi adanya manifestasi hipotensi juga dapat membantu. Pada beberapa penelitian penggunaan N-acetylcystein, diuretik, tidak menunjukkan penurunan insiden AKI. Pada beberapa populasi pada pasien bedah di ICU, Van de berghe dkk menunjukkan bahwa kontrol hiperglikemia dengan insulin mengurangi disfungsi dari beberapa organ termasuk ginjal. Dari penelitian secara signifikan mengurangi AKI pada pasien dengan nilai kreatinin lebih dari 2,5 mg/dL, BUN lebih dari 54 mg/dL dan memerlukan dialisis dengan kontrol glukosa yang agresif dengan target 80-110 mg/dL dengan infus insulin. Pasien dengan *acute lung injury* (ALI) sering menjadi penyulit tambahan dalam manajemen AKI. Penggunaan pemantauan kateter arteri pulmonal tidak mengurangi kebutuhan akan RRT dengan peningkatan *central venous pressure*

(CVP) pada pasien dengan AKI. Kemudian dilakukan evaluasi 3 bulan apakah mengalami resolusi atau pemburukan (Abboud OI *et al.*, 2012; Bartels K *et al.*, 2013; Josephs SA & Thakar CV, 2009).

## Preventif

Karena morbiditas dan mortalitas yang dihubungkan dengan AKI, penting bagi klinisi untuk identifikasi pasien yang mempunyai risiko tinggi untuk berkembangnya kerusakan dan untuk menjalankan strategi pencegahan.

Tabel 12: Strategi pencegahan pada pasien dengan risiko tinggi AKI

| <b>Faktor Risiko</b>  | <b>Strategi Pencegahan</b>  |
|---|---|
| <b>a. Kemoterapi kanker dengan risiko sindrom lisis tumor</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidrasi dan pemberian allopurinol (Zyloprim) beberapa hari sebelum inisiasi kemoterapi pada pasien berisiko tinggi sindrom lisis tumor untuk mencegah nefropati karena asam urat</li> </ul>  |
| <b>b. Paparan obat nefrotoksik</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hindari obat nefrotoksik jika mungkin</li> <li>- Mengukur dan ikuti kadar obat jika tersedia</li> <li>- Gunakan dosis, interval, dan durasi terapi yang tepat</li> </ul>   |
| <b>c. Paparan agen kontras radiografi</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hindari penggunaan media kontras intravena ketika risiko lebih besar daripada manfaat</li> <li>- Jika penggunaan media kontras adalah penting, menggunakan agen kontras iso-osmolar atau rendah-osmolar dengan volume yang serendah mungkin</li> <li>- Mengoptimalkan status volume sebelum pemberian media kontras;</li> <li>- Penggunaan isotonik normal saline atau natrium bikarbonat yang dapat dipertimbangkan pada pasien berisiko tinggi yang tidak berisiko terhadap kelebihan beban volume</li> <li>- Penggunaan N-acetylcysteine dapat dipertimbangkan</li> </ul> |
| <b>d. Hemodinamik tidak stabil</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Resusitasi cairan yang optimal; meskipun tidak ada konsensus, tujuan tekanan arteri rata-rata &gt; 65 mm Hg banyak digunakan; larutan isotonik</li> </ul>  |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
|                                | <p>(misalnya, normal saline) lebih disukai daripada solusi hyperonkotik (misalnya albumin)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vasopressor direkomendasikan untuk hipotensi persisten (berarti tekanan arteri &lt;65 mm Hg) meskipun resusitasi cairan; pilihan agen vasoaktif harus disesuaikan dengan kebutuhan pasien</li> <li>- Dopamin tidak direkomendasikan</li> </ul>  |
| <b>e. Gagal hati</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hindari hipotensi dan perdarahan gastrointestinal</li> <li>- Kenali lebih awal dan pengobatan peritonitis bakteri spontan; menggunakan albumin, 1,5 g per kg pada saat diagnosis ditegakkan dan 1 g per kg pada 48 jam berikutnya</li> <li>- Kenali lebih awal dan pengelolaan ascites</li> <li>- Infus albumin selama paracentesis dengan volume besar</li> <li>- Hindari obat nefrotoksik</li> </ul> |
| <b>f. Rhabdomyolisis</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mempertahankan hidrasi yang memadai</li> <li>- Alkalinisasi urin dengan natrium bikarbonat intravena pada pasien tertentu (kalsium normal, bikarbonat kurang dari 30 mEq per L (30 mmol per L), dan pH arteri kurang dari 7,5)</li> </ul>  |
| <b>g. Menjalani pembedahan</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Resusitasi volume yang memadai / pencegahan hipotensi, sepsis, pengoptimalan fungsi jantung</li> <li>- Pertimbangkan mempertahankan sistem antagonis renin-angiotensin preoperatif</li> </ul>  |

Dikutip dari: Rahman M, Shad F, Smith MC (2012).

Hal ini merupakan risiko tertinggi termasuk orang dewasa lebih dari 75 tahun, orang dengan diabetes mellitus atau penyakit gagal ginjal kronis yang sudah ada sebelumnya, orang dengan masalah medis seperti gagal jantung, gagal hati, atau sepsis, dan orang yang terpapar dengan agen kontras atau yang menjalani pembedahan jantung. Strategi pencegahan dapat disesuaikan dengan keadaan klinis tiap pasien masing-masing.

## **B. Kreatinin Serum**

Kreatinin merupakan produk dari metabolisme otot yang dikonversi secara non-enzimatik menjadi kreatinin. Pada sebagian besar orang, produksi kreatinin konstan secara relatif dan berhubungan dengan massa otot, dengan nilai rata-rata 20-25 mg/kg untuk laki-laki dan 15-20 mg/kg untuk wanita. Kreatinin kemudian difiltrasi dan disekresi dalam jumlah kecil tetapi tidak direabsorpsi dalam ginjal. Oleh karena itu, kadar kreatinin serum berbanding langsung dengan massa otot tubuh dan berbanding terbalik dengan filtrasi glomerulus. Oleh karena massa otot tubuh biasanya konstan, pengukuran kadar kreatinin serum secara umum dapat dipercaya sebagai petunjuk GFR. Kadar kreatinin serum yang normal adalah 0.8-1.3 mg/dL untuk laki-laki dan 0.6-1 mg/dL untuk perempuan. Pada setiap kelipatan kadar kreatinin serum mewakili 50% penurunan GFR. Konsumsi daging yang banyak, terapi simetidin, dan peningkatan asetoasetat selama ketoasidosis dapat meningkatkan hasil kreatinin serum tanpa perubahan GFR. Konsumsi daging meningkatkan beban kreatinin, dan kadar tinggi asetoasetat mengganggu metode pengukuran laboratorium yang paling sering digunakan untuk menghitung kadar kreatinin. Cimetidin nampaknya menghambat sekresi kreatinin oleh tubulus ginjal (Prowle JR, 2013).

Kadar kreatinin serum membutuhkan waktu 48-72 jam untuk menjadi seimbang terhadap kadar yang baru setelah perubahan akut

pada GFR. Kreatinin merupakan hasil konversi non-enzimatik dari kreatin (produk metabolisme otot). Produksinya relatif konstan dan berhubungan dengan massa otot. Di ginjal, kreatinin difiltrasi tapi tidak direabsorpsi. Kadarnya di dalam darah berbanding lurus dengan massa otot tubuh dan berbanding terbalik dengan GFR. Karena massa otot tubuh relatif konstan, kreatinin serum dianggap dapat menggambarkan GFR. Pengurangan GFR lebih dari 50% dapat terjadi sebelum terefleksikan dalam kreatinin serum. Kemampuan untuk mendeteksi AKI bertujuan merubah kreatinin serum yang secara signifikan menjadi pedoman dalam manajemen AKI. Kreatinin merupakan parameter fungsi ginjal yang kurang sensitif karena butuh waktu lama (48-72 jam) untuk terakumulasi dan baru terlihat mulai meningkat setelah terjadi penurunan GFR lebih dari 50%. GFR menurun seiring bertambahnya usia (5% per dekade setelah usia 20 tahun), namun karena massa otot juga berkurang, kadarnya kreatinin relatif normal (Gross JL & Prowle JR, 2015; Calvert S & Shaw A, 2012; Prowle JR, 2013).

Pengukuran klirens kreatinin adalah metode yang paling akurat untuk menilai secara keseluruhan fungsi ginjal secara klinis. Walaupun pengukuran ini biasanya dilakukan dalam 24 jam, klirens kreatinin 2 jam juga terbukti akurat dan lebih mudah dilakukan. Gangguan ginjal ringan biasanya memberikan hasil klirens kreatinin 40-60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>. Klirens antara 25 dan 40 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> menyebabkan gangguan ginjal sedang dan hampir menyebabkan simptom. Klirens kreatinin

kurang dari 25 mg/dL merupakan indikasi gagal ginjal (Malhotra V *et al.*, 2010; Butterworth JF *et al.*, 2006).

Penyakit ginjal yang progresif meningkatkan sekresi kreatinin pada tubulus proksimal. Sebagai hasilnya, dengan penurunan fungsi ginjal mengakibatkan klirens kreatinin memberikan penaksiran yang terlalu tinggi untuk nilai GFR. Selanjutnya, nilai GFR yang relatif baik dapat timbul pada perjalanan awal penyakit ginjal progresif akibat hiperfiltrasi kompensatorik pada nefron yang tersisa dan meningkatkan tekanan filtrasi glomerulus. Oleh karena itu, penting untuk melihat tanda lain dari deteriorasi fungsi ginjal seperti hipertensi, proteinuria, atau abnormalitas lainnya dalam sedimen urin (Malhotra V *et al.*, 2010).

Pada sebagian besar orang, GFR akan mengalami penurunan sesuai dengan bertambahnya usia yaitu 5% perdekade setelah usia 20 tahun, tetapi karena massa otot juga menurun, kreatinin serum secara relatif tetap normal; produksi kreatinin dapat berkurang hingga 10 mg/kg. Sehingga pada pasien usia lanjut, peningkatan kreatinin serum dalam jumlah kecil dapat mencerminkan perubahan yang besar dari GFR (Aitken E *et al.*, 2012; Lewington AJP *et al.*, 2013; Brady HR & Brenner BM, 2012; Cereda M *et al.*, 2005).

### **C. KDIGO dan Delta Kreatinin**

Saat ini KDIGO mengembangkan konsensus berdasarkan stadium sistem AKI yang menggambarkan konsolidasi elemen dari kedua RIFLE dan AKIN. Namun KDIGO lebih kompleks dan membutuhkan SCr dasar



pra rumah sakit (yang diukur atau diperkirakan dari rumus yang mempertimbangkan usia, jenis kelamin, dan ras), serta pengukuran urin selama rawat inap. Hal-hal ini tidak tersedia secara rutin pada pasien di rumah sakit, terutama pada pasien yang tidak mendapatkan perawatan kritis. Penahapan AKI menurut KDIGO juga tergantung pada besarnya indeks nilai SCr. Cut points untuk penahapan AKI menurut KDIGO baru ditentukan berdasarkan konsensus.

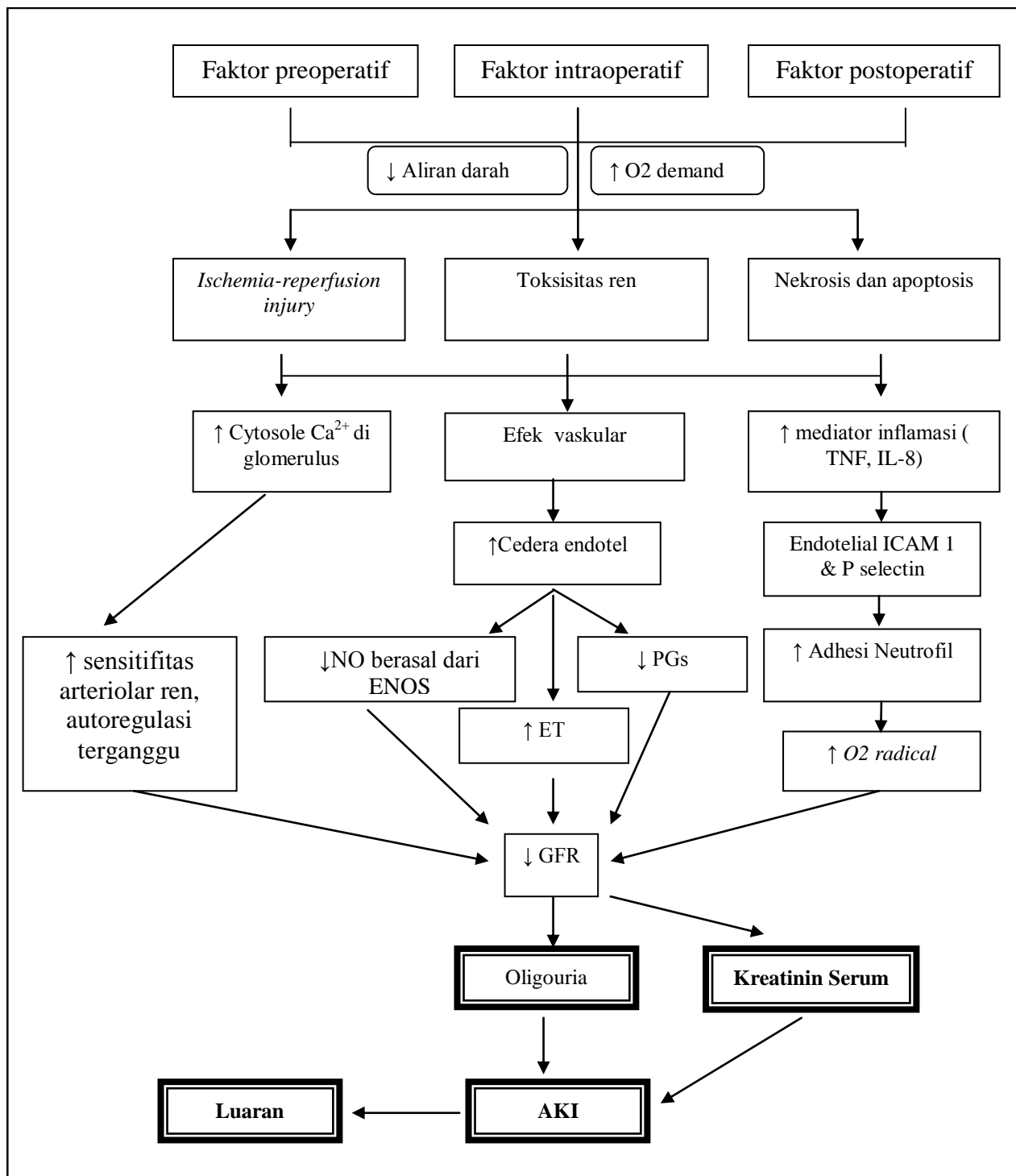
**Tabel 13: Sistem penahapan AKI**

| <b>Tahap</b> | <b>KDIGO</b>   | <b>Delta Kreatinin</b>   |
|--------------|--|--|
| 0            | Tidak AKI  | Tidak AKI  |
| 1            | SCr meningkat 1,5 -1,9 kali dari nilai indeks atau peningkatan SCr $\geq$ 0,3 mg/dL dalam 48 jam   | peningkatan SCr 0,3 - 0,69 mg/dL dari nilai indeks                         |
| 2            | peningkatan SCr 2,0 -2,9 kali dari nilai indeks  | peningkatan SCr 0,7 - 1,19 mg/dL dari nilai indeks                         |
| 3            | peningkatan SCr 3,0 kali dari nilai indeks atau peningkatan SCr $>$ 4.0 mg/dL, memerlukan RRT atau pasien $<$ 18 tahun dengan penurunan GFR $<$ 35 mL/ menit per 1,73 m <sup>2</sup> | peningkatan SCr lebih dari 1,2 mg/dL dari nilai indeks atau memerlukan RRT |

Tahap AKI didefinisikan menggunakan system KDIGO dan Delta Kreatinin, SCr: serum creatinin, RRT: Renal Replacement Therapy, index: nilai SCr terendah dari tiga pengukuran pertama

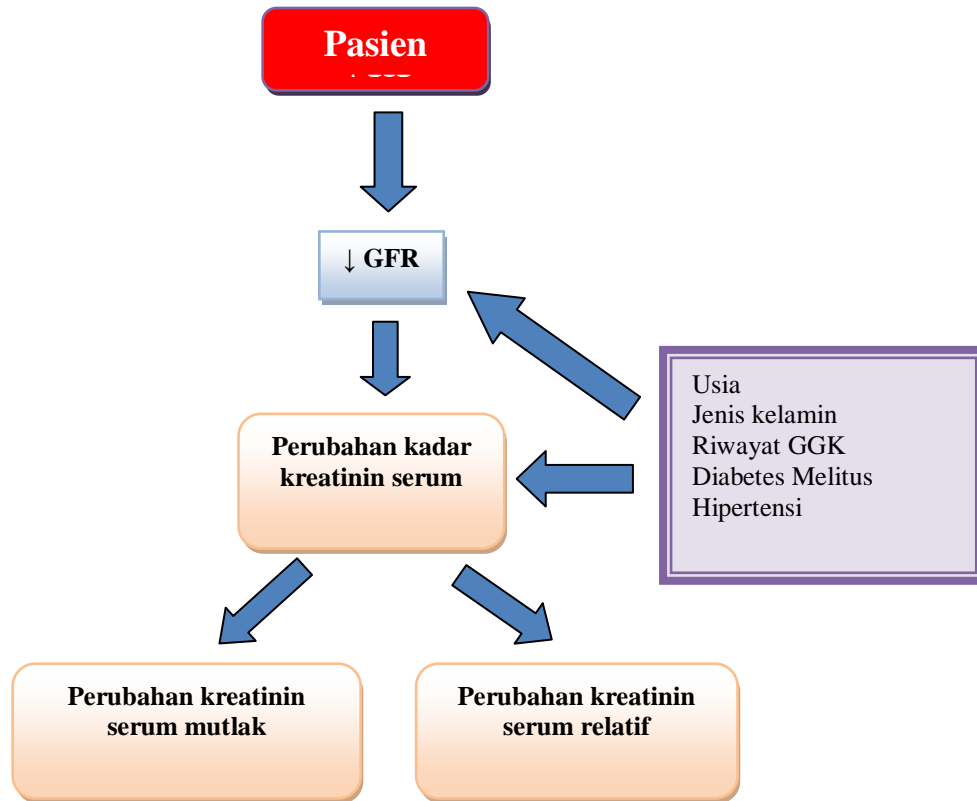
Dikutip dari: Wang HE, Jain G, Glasscock RJ, Warnock DG (2013)

## D. Kerangka Teori



## BAB III

### KERANGKA KONSEP



Keterangan :



: Variabel Bebas



: Variabel Antara



: Variabel Tergantung



: Variabel Kendali

## **BAB IV**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **A. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan konsep rancangan penelitian kohort retrospektif.

#### **B. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo dan akan dilaksanakan pada bulan Mei 2017 mulai dari pengambilan data sampai penyusunan hasil sesuai jadwal yang dilampirkan.

#### **C. Populasi**

Populasi yang termasuk dalam penelitian ini adalah rekam medik pasien klinis AKI yang dirawat di ICU.

#### **D. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel**

Sampel penelitian ini adalah rekam medik pasien dengan klinis AKI yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode 1 Januari 2012 sampai dengan 31 Desember 2016. Penelitian ini menggunakan cara *consecutive sampling*, dimana pasien dengan kriteria inklusi akan dianalisa datanya.

## E. Perkiraan Besaran Sampel

Perkiraan besar sampel minimal dihitung berdasarkan rumus:

$$n = \frac{N}{1 + N(d)^2}$$

Keterangan:

n= Besar sampel minimum

N= Besar populasi

d = Tingkat ketetapan absolut yang dikehendaki = 0,05

Jumlah sampel minimal:

$$n = \frac{89}{1 + 0.2225} = 72.8 \text{ dibulatkan menjadi } 73 \text{ sampel}$$

Teknik pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* hingga jumlah sampel terpenuhi.

## F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

### a. Kriteria inklusi

- 1) Pasien yang memenuhi kriteria AKI
- 2) Usia 18-65 tahun
- 3) Pasien yang diperiksa kadar kreatinin minimal 2 kali pengukuran.
- 4) Dirawat inap di ruang *Intensive Care Unit* (ICU) di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo minimal 48 jam

### b. Kriteria eksklusi

- 1) Tidak ada pemeriksaan kadar kreatinin dalam kurun waktu 48 jam pertama.

- 2) Nilai SCr < 0,3 atau > 20 mg/dL
- 3) Pasien dengan GGK atau AKI yang menjalani hemodialisa
- 4) Pasien dengan riwayat transplantasi ginjal sebelumnya

### **G. Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik**

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta rekomendasi persetujuan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Kemudian, Ijin penelitian (pengambilan data) dari RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar.

### **H. Metode Kerja**

#### **1. Jenis Data**

Data yang diambil adalah data sekunder dari rekam medik pasien dengan diagnosa klinis AKI di ruang *Intensive Care Unit* (ICU) RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

#### **2. Cara Penelitian**

Peneliti mengunjungi bagian ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar untuk mengumpulkan nomor rekam medik pasien dengan klinis AKI yang telah didiagnosis dan telah dilakukan pemeriksaan kadar kreatinin serum. Peneliti mengunjungi bagian rekam medik untuk melakukan sampling sesuai dengan nomor rekam medik yang telah terkumpul. Sampling dilakukan sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kemudian dilakukan pemeriksaan GFR menurut persamaan

*CKD-Epidemiology Collaboration* dan dianggap sebagai GFR dasar untuk mengklasifikasikan AKI. SCr diukur pada saat masuk rumah sakit atau masuk ICU dan pemeriksaan setiap hari. Ketika perbedaan antara dua pengukuran SCr pertama < 6 jam secara terpisah, hanya SCr pertama yang tercatat dan yang kedua dikumpulkan antara 24 dan 30 jam setelah masuk. Jika perbedaan antara pemeriksaan pengukuran SCr yang pertama dan yang kedua adalah 6-18 jam secara terpisah dan jika ada peningkatan SCr kedua yang diukur, kami masukkan nilai SCr pada 24 jam setelah masuk. Menggunakan umur dan berat badan, GFR dapat diperkirakan melalui rumus berikut untuk laki-laki :

$$\text{Klirens Kreatinin} = \frac{[(140 - \text{umur}) \times \text{berat badan}]}{(72 \times \text{kreatinin plasma})}$$

Pada wanita, hasilnya dikali 0,85 karena massa otot yang lebih kecil.

Pada pasien obesitas atau edema, menggunakan rumus berikut:

$$\text{Klirens Kreatinin} = \frac{((\text{kadar kreatinin urin} \times \text{volume urin}) \times 100)}{\text{kadar kreatinin serum}}$$

Estimasi ini dilakukan dengan menghitung pengurangan SCr saat masuk terhadap SCr pengukuran kedua, menggunakan validasi persamaan berikut:

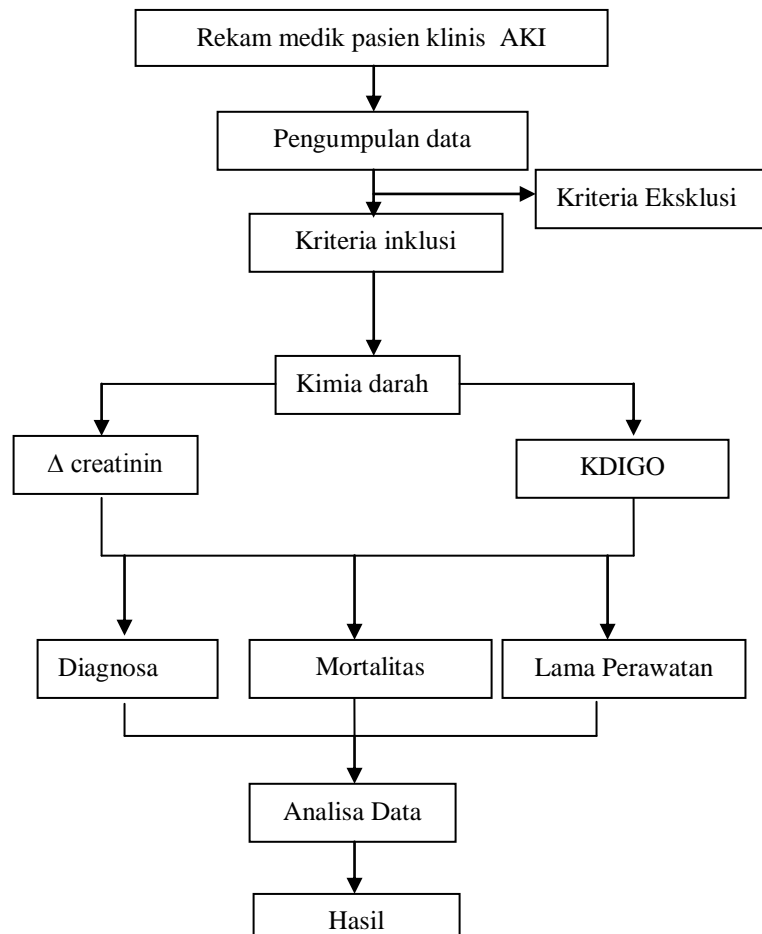
$$\text{KeGFR} : \frac{\text{adm SCr} \times \text{CrCl}}{\text{Mean SCr}} \times \frac{(1-24 \times \Delta\text{SCr})}{\Delta \text{time (h)} \times \text{Max } \Delta\text{SCr/day}}$$

Dimana GFR: perkiraan laju filtrasi glomerulus; admSCr: serum kreatinin masuk; CrCl: bersihan kreatinin pada saat masuk rumah sakit; Mean SCr: aritmetik rata-rata dari dua kreatinin serum tingkat pertama;  $\Delta\text{SCr}$ :

perbedaan antara kreatinin serum tingkat kedua dan pertama;  $\Delta$  time (h): waktu dalam jam;  $\text{Max}\Delta\text{SCr} / \text{day}$ : selisih kreatinin serum maksimal dalam hari, mengingat tidak ada GFR (di sini, dianggap sebagai 1 mg / dL).<sup>2</sup>

Data hasil pemeriksaan laboratorium kimia darah dan kadar kreatinin dari setiap sampel kemudian dikumpul untuk dilakukan pengolahan data ke dalam komputer. Setelah dilakukan pengolahan data, data kemudian dianalisis sesuai rumus.

## I. Alur Penelitian





## **J. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel**

### **1. Identifikasi variabel**

- a. AKI
- b. Jenis kelamin
- c. Usia
- d. Riwayat GGK
- e. Diabetes Melitus
- f. Hipertensi
- g. SCr (SCr mutlak (Delta Kreatinin), SCr relatif (KDIGO))
- h. GFR

### **2. Klasifikasi variabel**

- a. Berdasarkan jenis data dan skala pengukuran
  - 1) Variabel kategorikal: Pasien AKI, Riwayat GGK
  - 2) Variabel numerik: Usia, SCr, Diabetes Melitus, Hipertensi, GFR
- b. Berdasarkan peran atau fungsi kedudukannya
  - 1) Variabel bebas : Pasien AKI
  - 2) Variabel tergantung : SCr mutlak (Delta Kreatinin), SCr relatif (KDIGO)
  - 3) Variabel kendali : Usia, jenis kelamin, riwayat GGK, Diabetes Melitus, Hipertensi
  - 4) Variabel antara : GFR

## K. Definisi Operasional

### 1. AKI

*Acute Kidney Injury (AKI)* atau yang dulu dikenal dengan nama *Acute Renal Failure (ARF)* adalah sindrom gangguan fungsi ginjal yang ditandai dengan penurunan kecepatan filtrasi glomerulus (*Glomerular Filtration Rate/ GFR*), retensi sisa metabolisme nitrogen (azotemia), serta gangguan homeostasis cairan ekstraseluler, elektrolit dan asam basa dengan penurunan atau tidak jumlah urin. Retensi sisa metabolisme merupakan zat-zat yang banyak bekerja sebagai toksin yang merupakan hasil metabolisme protein dan asam amino. Zat yang termasuk yaitu urea, senyawa guanidine (termasuk keratin dan kreatinin), urat, amin alifatik dan beberapa peptida dan metabolit asam amino aromatik. Metabolisme protein dan peptida bersirkulasi pada ginjal yang terganggu menyebabkan disfungsi organ yang luas. AKI dapat terjadi asimtomatis maupun pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (kronis eksaserbasi akut) (Liborio AB *et al.*, 2013; Cerda J *et al.*, 2008; Stier GR, 2004; Brady HR & Brennt BM, 2012; Cereda M *et al.*, 2005; Gross JL & Prowle JR, 2015).

Kriteria objektif :

- a. AKI: bila didapatkan kriteria AKI berdasarkan peningkatan SCr berdasarkan kriteria dari KDIGO dan Delta Kreatinin

Kriteria KDIGO:

- Tahap 0 : Tidak AKI

- Tahap 1 : SCr meningkat 1,5 -1,9 kali dari nilai indeks atau peningkatan SCr  $\geq 0,3$  mg/dL dalam 48 jam
- Tahap 2: peningkatan SCr 2,0 -2,9 kali dari nilai indeks
- Tahap 3: peningkatan SCr 3,0 kali dari nilai indeks atau peningkatan SCr  $> 4.0$  mg/dL, memerlukan RRT atau pasien  $< 18$  tahun dengan penurunan GFR  $< 35$  mL/ menit per  $1,73$  m<sup>2</sup>

Kriteria Delta Kreatinin:

- Tahap 0 : Tidak AKI
- Tahap 1 : peningkatan SCr 0,3 -0,69 mg/dL dari nilai indeks
- Tahap 2: peningkatan SCr 0,7 -1,19 mg/dL dari nilai indeks
- Tahap 3: peningkatan SCr lebih dari 1,2 mg/dL dari nilai indeks atau memerlukan RRT

b. Tidak AKI : tidak ditemukan peningkatan SCr berdasarkan klasifikasi dari KDIGO atau Delta Kreatinin.

- 1) Usia adalah angka aktual berdasarkan tanggal kelahiran yang dinyatakan dengan tahun. Umur pasien pada perlakuan ini umur 18-65 tahun.
- 2) SCr adalah hasil metabolisme keratin dan fosfokreatin yang dikeluarkan oleh ginjal dan satuannya dalam mg/dL
- 3) Delta Kreatinin adalah perbedaan antara nilai indeks SCr dan SCr puncak
  - a. Nilai indeks SCr didefinisikan sebagai yang terendah yang pertama dari tiga nilai yang dilaporkan dari rumah sakit

- b. Nilai SCr puncak didefinisikan sebagai SCr yang tertinggi yang diukur selama rawat inap
- 4) Laju filtrasi glomerulus/ *Glomerular Filtration Rate* (GFR): kemampuan ginjal untuk memfiltrasi suatu zat per satuan waktu yang dihitung dari hasil estimasi klirens kreatinin berdasarkan rumus Schwartz. Hasilnya dinyatakan dalam mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>
- 5) Gagal Ginjal Kronik (GGK): merupakan abnormalitas dari struktur ginjal ataupun fungsional yang terjadi selama lebih dari 3 bulan.
- 6) Diabetes mellitus: penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak mampu memproduksi insulin, atau ketika tubuh tidak dapat memanfaatkan insulin yang dihasilkan, sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat (hiperglikemia), dengan glukosa plasma puasa  $\geq 7.0$  mmol/l (126mg/dl) atau glukosa plasma sewaktu  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/l).
- 7) Hipertensi: keadaan meningkatnya tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan atau diastolik  $\geq 90$  mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu 5 menit dalam keadaan cukup istirahat / tenang.
- 8) Cut off point: nilai batas antara normal dan abnormal atau nilai batas hasil uji positif dan negatif.
- 9) Hubungan adalah penahanan AKI berkorelasi dengan waktu rawat inap dan kematian.

## L. Pengolahan dan Analisa Data

Analisis dilakukan dengan menggunakan SPSS 20.0 *for Windows*. Semua variabel dengan jenis data interval diuji dengan uji distribusi normal menggunakan uji T tidak berpasangan. Data kategori dilaporkan sebagai proporsi dan dibandingkan dengan menggunakan uji *Chi square*. Jika tidak memenuhi syarat Uji Chi Square, maka digunakan uji alternatif Eksak Fisher.

Selain itu, kami tentukan kriteria KDIGO dan SCr mutlak, mendefinisikan KDIGO sebagai variabel klasifikasi dan SCr mutlak sebagai variabel reklasifikasi. Dengan demikian, mampu mengukur sejauh mana kriteria baru ini bekerja secara baik diantara kedua kategori. Perbandingan ini dilakukan pada semua pasien dan sesuai dengan GFR dasar. Untuk melihat hubungan antara klasifikasi dengan deteksi dini dan mortalitas disajikan dengan menggunakan uji korelasi *Spearman*. Data disajikan sebagai perbandingan dengan tingkat kepercayaan 95%. Sebuah P-nilai  $<0,05$  dianggap signifikan secara statistik untuk semua perbandingan.

## M. Jadwal Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Mei 2017

|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| Persiapan                        | : 1 minggu |
| Pelaksanaan penelitian           | : 3 minggu |
| Analisa data dan penyusunan data | : 2 minggu |

## **N. Personalia penelitian**

Pelaksana : dr. Supono

Pembimbing : Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV

Pembantu pelaksana: Petugas rekam medis, perawat ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Residen Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

## BAB V

### HASIL PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan data rekam medik pasien AKI dan dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode 1 Januari 2012 sampai dengan 31 Desember 2016, didapatkan 139 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi.

#### A. Karakteristik Sampel

Karakteristik sampel penelitian meliputi umur, berat badan, dan sebaran jenis kelamin pada pasien yang memenuhi kriteria AKI dapat dilihat pada Tabel 14 berikut.

Tabel 14. Karakteristik sampel umur

| Karakteristik | Semua<br>(n=139) | GFR < 60<br>mL/menit/1,73<br>m2 (n=101) | GFR ≥ 60<br>mL/menit/1,73<br>m2 (n=38) | Nilai P |
|---------------|------------------|---|--|---------|
| Umur          | 47,03 ± 12,470   | 48,11 ± 12,605                          | 44,16 ± 11,785                         | 0,096*  |
| Berat Badan   | 60,04 ± 8,686    | 59,16 ± 8,779                           | 62,37 ± 8,089                          | 0,052*  |
| Jenis Kelamin |                  |   |  |         |
| Laki-laki     | 72 (51,8%)       | 52 (51,5%)                              | 20 (52,6%)                             | 0,904** |
| Perempuan     | 67 (48,2%)       | 49 (48,5%)                              | 18 (47,4%)                             |         |

\*Uji T tidak berpasangan,  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna.

\*\*Uji Chi Square,  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna.

Berdasarkan Tabel 14, terlihat bahwa mean umur seluruh subjek penelitian yaitu  $47,03 \pm 12,470$  tahun dengan rentang usia dari 19 tahun sampai 65 tahun. Sementara mean berat badan seluruh objek penelitian  $60,04 \pm 8,686$  kg dengan rentang 40 kg sampai 89 kg. Sedangkan untuk

jenis kelamin seluruh objek penelitian terdiri dari 72 (51,8%) laki-laki dan 67 (48,2%) perempuan. Tidak ditemukan perbedaan bermakna ( $P \geq 0,05$ ) pada perbandingan umur, berat badan, dan jenis kelamin berdasarkan pengelompokkan GFR, sehingga data karakteristik sampel dapat dinyatakan homogen secara statistik. Data umur dan berat badan diuji menggunakan uji T tidak berpasangan, sedangkan data jenis kelamin, menggunakan uji chi square di mana ( $P < 0,05$ ) dinyatakan bermakna.

## B. Mortalitas Pasien

Tabel 15. Mortalitas pasien AKI

| Variabel              | GFR < 60<br>mL/menit/1,73 m <sup>2</sup><br>(n=101) | GFR ≥ 60<br>mL/menit/1,73 m <sup>2</sup><br>(n=38) | Nilai P |
|-----------------------|---|--|---------|
|                       | n (%)   | n (%)  |         |
| Mortalitas < 48 Jam   |   |  |         |
| Hidup                 | 90 (89,1%)  | 35 (92,1%)   | 0,758*  |
| Meninggal             | 11 (10,9%)  | 3 (7,9%)   |         |
| Total                 | 101 (100%)  | 38 (100%)  |         |
| Mortalitas Hari ke-30 |   |  |         |
| Hidup                 | 30 (50,8%)  | 19 (86,4%)   | 0,004** |
| Meninggal             | 29 (49,2%)  | 3 (13,6%)  |         |
| Total                 | 59 (100%)   | 22 (100%)  |         |

\*Uji *Eksak Fisher*,  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna

\*\*Uji *Chi Square*,  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna

Pada Tabel 15, terlihat bahwa perbandingan mortalitas pasien AKI berdasarkan kriteria GFR dalam kurun waktu < 48 jam tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik ( $P \geq 0,05$ ), sedangkan pada mortalitas pasien dengan AKI berdasarkan kriteria GFR pada hari ke-30 hari ditemukan perbedaan yang bermakna dalam statistik ( $P < 0,05$ ).



Frekuensi mortalitas pasien AKI ini dianalisa dengan menggunakan uji Eksak Fisher dan Chi-Square di mana ( $P < 0,05$ ) dinyatakan bermakna.

### C. GFR

Tabel 16. Perbandingan GFR pasien

| Variabel                          | n   | %    | Nilai P |
|-----------------------------------|-----|------|---------|
| GFR                               |     |      |         |
| < 60 mL/menit/1,73 m <sup>2</sup> | 101 | 72,7 | 0,000*  |
| ≥ 60 mL/menit/1,73 m <sup>2</sup> | 38  | 27,3 |         |

\*Uji *Chi Square*  $p < 0,05$  dinyatakan bermakna

Pada Tabel 16, terlihat bahwa ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik ( $P < 0,05$ ) pada perbandingan GFR pasien AKI. Frekuensi GFR pasien AKI ini dianalisa dengan menggunakan uji *Chi-Square* di mana ( $p < 0,05$ ) dinyatakan bermakna.

### D. KDIGO dan Delta Kreatinin

Tabel 17. Perbandingan antara tahap KDIGO dan kriteria Delta Kreatinin berdasarkan GFR dalam waktu < 48 jam

| Tahap KDIGO   | Kriteria Delta Kreatinin |         |         |         | Nilai P |
|---|--------------------------|---------|---------|---------|---------|
|   | Non AKI                  | Tahap 1 | Tahap 2 | Tahap 3 |         |
| Semua Pasien (139 orang)  |                          |         |         |         |         |
| Non AKI   | 54                       | 14      | 6       | 3       | 0,000*  |
| Tahap 1   | 0                        | 5       | 5       | 8       |         |
| Tahap 2   | 0                        | 4       | 4       | 13      |         |
| Tahap 3   | 0                        | 0       | 1       | 22      |         |
| Pasien dengan GFR < 60 mL/menit/1,73 m <sup>2</sup> (101 orang) |                          |         |         |         |         |
| Non AKI   | 41                       | 14      | 6       | 3       | 0,000*  |
| Tahap 1   | 0                        | 1       | 4       | 8       |         |
| Tahap 2   | 0                        | 1       | 1       | 11      |         |
| Tahap 3   | 0                        | 0       | 0       | 11      |         |
| Pasien dengan GFR ≥ 60 mL/menit/1,73 m <sup>2</sup> (38 orang)  |                          |         |         |         |         |
| Non AKI   | 13                       | 0       | 0       | 0       | 0,095   |
| Tahap 1   | 0                        | 4       | 1       | 0       |         |
| Tahap 2   | 0                        | 3       | 3       | 2       |         |
| Tahap 3   | 0                        | 0       | 1       | 11      |         |

Nilai yang diberi tanda abu-abu memiliki kriteria Delta Kreatinin dan KDIGO yang sama

\*Uji *Eksak Fisher*  $p < 0,05$  dinyatakan bermakna

Pada Tabel 17, terlihat bahwa pada semua pasien AKI, yang terdeteksi dini oleh Delta Kreatinin sebanyak 49 pasien (35,2%), lebih unggul dibandingkan yang terdeteksi dini oleh KDIGO yaitu hanya 5 pasien (3,5%). Artinya dalam waktu < 48 jam untuk semua pasien AKI, Delta Kreatinin dapat mendeteksi lebih dini dibandingkan KDIGO, dengan perbedaan yang bermakna ( $P < 0,05$ ).

Pada pasien AKI dengan  $GFR < 60 \text{ mL/menit/1,73 m}^2$ , yang terdeteksi dini oleh Delta Kreatinin, yaitu sebanyak 46 pasien (45,5%), lebih unggul dibandingkan yang terdeteksi dini oleh KDIGO, yaitu hanya 1 pasien (1,00%). Artinya dalam waktu < 48 jam untuk pasien AKI dengan  $GFR < 60 \text{ mL/menit/1,73 m}^2$ , Delta Kreatinin dapat mendeteksi lebih dini dibandingkan KDIGO, dengan perbedaan yang bermakna ( $P < 0,05$ ).

Pada pasien AKI dengan  $GFR \geq 60 \text{ mL/menit/1,73 m}^2$ , yang terdeteksi dini oleh Delta Kreatinin, yaitu hanya sebanyak 3 pasien (7,9%), lebih sedikit dibandingkan yang terdeteksi dini oleh KDIGO, yaitu sebanyak 4 pasien (10,5%). Artinya dalam waktu < 48 jam untuk pasien AKI dengan  $GFR \geq 60 \text{ mL/menit/1,73 m}^2$ , KDIGO dapat mendeteksi lebih dini dibandingkan delta kreatinin, walaupun dengan perbedaan yang tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ).

Perbandingan KDIGO dan kriteria Delta Kreatinin terhadap GFR waktu < 48 jam ini menggunakan uji *Eksak Fisher* ( $P < 0,05$ ) dinyatakan bermakna.

**Tabel 18.** Perbandingan antara tahap KDIGO dan kriteria Delta Kreatinin berdasarkan mortalitas dalam waktu < 48 jam

| Tahap KDIGO          | Kriteria Delta Kreatinin |         |         |         | Nilai P |
|----------------------|--------------------------|---------|---------|---------|---------|
|                      | Non AKI                  | Tahap 1 | Tahap 2 | Tahap 3 |         |
| Hidup (125 orang)    |                          |         |         |         |         |
| Non AKI              | 52                       | 10      | 6       | 2       | 0,000*  |
| Tahap 1              | 0                        | 5       | 5       | 7       |         |
| Tahap 2              | 0                        | 4       | 4       | 12      |         |
| Tahap 3              | 0                        | 0       | 1       | 17      |         |
| Meninggal (14 orang) |                          |         |         |         |         |
| Non AKI              | 2                        | 4       | 0       | 1       | 0,021*  |
| Tahap 1              | 0                        | 0       | 0       | 1       |         |
| Tahap 2              | 0                        | 0       | 0       | 1       |         |
| Tahap 3              | 0                        | 0       | 0       | 5       |         |

Nilai yang diberi tanda abu-abu memiliki kriteria Delta Kreatinin dan KDIGO yang sama

\*Uji Eksak Fisher,  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna

Pada Tabel 18, terlihat bahwa pada pasien AKI yang hidup, yang terdeteksi dini oleh Delta Kreatinin, yaitu hanya sebanyak 42 pasien (33,6%), lebih unggul dibandingkan yang terdeteksi dini oleh KDIGO, yaitu sebanyak 5 pasien (4,8%). Artinya dalam waktu < 48 jam untuk pasien AKI yang hidup, Delta Kreatinin dapat mendeteksi lebih dini dibandingkan KDIGO dengan perbedaan yang bermakna ( $P < 0,05$ ).

Pada pasien AKI yang meninggal, yang terdeteksi dini oleh Delta Kreatinin, yaitu hanya sebanyak 7 pasien (50%), sementara tidak ada pasien (0%) terdeteksi dini oleh KDIGO. Artinya dalam waktu < 48 jam untuk pasien AKI yang meninggal, Delta Kreatinin dapat mendeteksi lebih dini dibandingkan KDIGO dengan perbedaan yang bermakna ( $P < 0,05$ ).

Perbandingan antara tahap KDIGO dan kriteria Delta Kreatinin terhadap mortalitas di waktu < 48 jam ini menggunakan uji Eksak Fisher di mana ( $P < 0,05$ ) dinyatakan bermakna.

### E. Korelasi KDIGO dan Delta Kreatinin terhadap Mortalitas, Lama Rawat, dan GFR

Tabel 19. Korelasi KDIGO dan Delta Kreatinin < 48 jam terhadap mortalitas

| Variabel              | Mortalitas < 48 Jam |         | Mortalitas Hari ke-30 |         |
|-----------------------|---------------------|---------|-----------------------|---------|
|                       | r                   | Nilai P | r                     | Nilai P |
| Tahap KDIGO           | 0,083               | 0,334   | 0,037                 | 0,696   |
| Tahap Delta Kreatinin | 0,170               | 0,045   | 0,065                 | 0,492   |

\*Uji Korelasi *Spearman*,  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna

Pada Tabel 19, terlihat bahwa pada waktu <48 jam, KDIGO memiliki korelasi positif terhadap mortalitas, yaitu semakin tinggi tahap KDIGO maka semakin tinggi pula mortalitasnya, walaupun secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ). Sementara terlihat juga pada Delta Kreatinin memiliki korelasi positif terhadap mortalitas, yaitu semakin tinggi tahap Delta Kreatinin maka semakin tinggi pula mortalitasnya, secara bermakna ( $P < 0,05$ ). Terbukti bahwa pada pembahasan sebelumnya Delta Kreatinin lebih akurat dalam menentukan deteksi dini.

Sedangkan pada mortalitas di hari ke-30, KDIGO memiliki korelasi positif terhadap mortalitas, yaitu semakin tinggi tahap KDIGO maka semakin tinggi pula mortalitasnya, walaupun secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ). Sementara terlihat juga pada Delta Kreatinin memiliki korelasi positif terhadap mortalitas, yaitu semakin tinggi tahap Delta Kreatinin maka semakin tinggi pula mortalitasnya, juga secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ).

Tabel 20. Korelasi KDIGO dan Delta Kreatinin dalam waktu < 48 jam terhadap lama rawat

| Variabel              | Lama Rawat |         |
|-----------------------|------------|---------|
|                       | r          | Nilai P |
| Tahap KDIGO           | 0,035      | 0,801   |
| Tahap Delta Kreatinin | 0,143      | 0,297   |

\*Uji Korelasi *Spearman*,  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna

Pada Tabel 20, terlihat bahwa KDIGO memiliki korelasi positif terhadap lama rawat, yaitu semakin tinggi tahap KDIGO maka semakin panjang lama rawatnya, walaupun secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ). Sementara terlihat juga pada Delta Kreatinin memiliki korelasi positif terhadap lama rawat, yaitu semakin tinggi tahap Delta Kreatinin maka semakin panjang pula lama rawatnya, walaupun secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ).

Tabel 21. Korelasi KDIGO dan Delta Kreatinin terhadap GFR dalam waktu < 48 jam

| Variabel              | GFR    |         |
|-----------------------|--------|---------|
|                       | r      | Nilai P |
| Tahap KDIGO           | -0,066 | 0,440   |
| Tahap Delta Kreatinin | -0,091 | 0,285   |

\*Uji Korelasi *Spearman*,  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna

Pada Tabel 21, terlihat bahwa KDIGO memiliki korelasi negatif terhadap GFR, yaitu semakin tinggi tahap KDIGO maka semakin rendah nilai GFR-nya, walaupun secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ). Sementara terlihat pada Delta Kreatinin memiliki korelasi negatif juga terhadap GFR, yaitu semakin tinggi tahap Delta Kreatinin maka semakin rendah nilai GFR-nya, walaupun secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ).

Tabel 22. Korelasi KDIGO dan Delta Kreatinin < 48 jam terhadap faktor resiko

| Variabel              | Hipertensi |         | DM    |         |
|-----------------------|------------|---------|-------|---------|
|                       | r          | Nilai P | r     | Nilai P |
| Tahap KDIGO           | 0,054      | 0,529   | 0,005 | 0,958   |
| Tahap Delta Kreatinin | 0,106      | 0,214   | 0,119 | 1,164   |

\*Uji Korelasi *Spearman*,  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna

Pada Tabel 22, terlihat bahwa untuk faktor resiko hipertensi memiliki korelasi positif terhadap tahap KDIGO, yaitu semakin tinggi faktor resiko hipertensi maka semakin tinggi tahap KDIGO, walaupun secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ). Selain itu faktor resiko hipertensi juga memiliki korelasi positif terhadap tahap KDIGO, yaitu semakin tinggi faktor resiko hipertensi maka semakin tinggi pula tahap Delta Kreatinin, walaupun secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ).

Terlihat juga bahwa untuk faktor resiko DM memiliki korelasi positif terhadap tahap KDIGO, yaitu semakin tinggi faktor resiko DM maka semakin tinggi tahap KDIGO, walaupun secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ). Selain itu faktor resiko DM juga memiliki korelasi positif terhadap tahap Delta Kreatinin, yaitu semakin tinggi faktor resiko DM maka semakin tinggi pula tahap Delta Kreatinin, walaupun secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ).

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan data rekam medik pasien yang didiagnosis secara klinis menderita AKI di *Intensive Care Unit* (ICU) RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode 1 Januari 2012 sampai dengan 31 Desember 2016, didapatkan 139 pasien yang memenuhi kriteria inklusi.

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara pasien AKI menurut stadiumnya untuk variabel jenis kelamin, umur, dan berat badan yang dirawat di ICU, sehingga data karakteristik sampel dapat dinyatakan homogen secara statistik.

#### **A. Perbandingan Perubahan Kreatinin Serum Mutlak dan Relatif Terhadap Deteksi Dini**

Dalam penelitian ini, digunakan klasifikasi sistem AKI berdasarkan perubahan kreatinin serum mutlak dalam menilai deteksi dini mengenai diagnosa AKI, memprediksi kematian dan lama perawatan di ICU. Pada penelitian ini membandingkan perubahan kreatinin serum mutlak (Delta Kreatinin) dengan perubahan kreatinin serum relatif (KDIGO) menunjukkan bahwa pada semua pasien AKI, yang terdeteksi dini oleh Delta Kreatinin sebanyak 49 pasien (35,2%), lebih unggul dibandingkan yang terdeteksi dini oleh KDIGO yaitu hanya 5 pasien (3,5%). Artinya dalam waktu < 48 jam untuk semua pasien AKI, Delta Kreatinin dapat mendeteksi lebih dini dibandingkan KDIGO, dengan perbedaan yang

bermakna ( $P < 0,05$ ). Pada pasien AKI dengan  $GFR < 60 \text{ mL/menit/1,73 m}^2$ , yang terdeteksi dini oleh Delta Kreatinin, yaitu sebanyak 46 pasien (45,5%), lebih unggul dibandingkan yang terdeteksi dini oleh KDIGO, yaitu hanya 1 pasien (1,00%). Artinya dalam waktu  $< 48$  jam untuk pasien AKI dengan  $GFR < 60 \text{ mL/menit/1,73 m}^2$ , Delta Kreatinin dapat mendeteksi lebih dini dibandingkan KDIGO, dengan perbedaan yang bermakna ( $P < 0,05$ ). Sedangkan pada pasien AKI dengan  $GFR \geq 60 \text{ mL/menit/1,73 m}^2$ , yang terdeteksi dini oleh Delta Kreatinin, yaitu hanya sebanyak 3 pasien (7,9%), lebih sedikit dibandingkan yang terdeteksi dini oleh KDIGO, yaitu sebanyak 4 pasien (10,5%). Artinya dalam waktu  $< 48$  jam untuk pasien AKI dengan  $GFR \geq 60 \text{ mL/menit/1,73 m}^2$ , KDIGO dapat mendeteksi lebih dini dibandingkan delta kreatinin, walaupun dengan perbedaan yang tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ). Perbandingan antara tahap KDIGO dan kriteria Delta Kreatinin terhadap GFR pada waktu  $< 48$  jam ini menggunakan uji *Eksak Fisher* di mana ( $P < 0,05$ ) dinyatakan bermakna.

Berdasarkan dari hasil penelitian diatas dapat dijelaskan bahwa pasien yang dirawat di ICU dalam penentuan deteksi dini AKI, kriteria KDIGO kurang sensitif dibandingkan kriteria Delta Kreatinin dalam mendiagnosis AKI. Hal yang lebih penting lagi, dimana Delta Kreatinin merupakan prediktor yang lebih baik pada pasien dengan  $GFR < 60 \text{ mL / menit/1,73 m}^2$ , tetapi memiliki kinerja rendah dalam pasien dengan  $GFR$  basal  $\geq 60 \text{ mL / menit/1,73 m}^2$ .



Pasien yang dirawat di ICU merupakan populasi yang relatif homogen yang pemeriksaan SCr awal umumnya mencerminkan fungsi ginjal dasar. Dalam penelitian ini, hampir tiga perempat pasien memiliki GFR masuk  $<60 \text{ mL / menit/1,73 m}^2$ . Kriteria Delta Kreatinin lebih sensitif dibandingkan kriteria KDIGO dalam mendiagnosis AKI. Alasan utama untuk perbedaan ini adalah peningkatan  $0,3 \text{ mg / dL}$  pada SCr lebih dari 48 jam, cukup untuk mengklasifikasikan AKI tahap 1 oleh Delta Kreatinin. Peningkatan yang sama dengan kenaikan lebih dari  $0,5 \text{ mg / dL}$  terjadi pada 48 jam yang didiagnosis sebagai AKI oleh KDIGO.

Bila diterapkan pada pasien dengan nilai GFR saat masuk  $\geq 60 \text{ mL / menit/1,73 m}^2$ , kriteria KDIGO lebih unggul dibandingkan dengan kriteria Delta Kreatinin. Model Delta Kreatinin seperti yang diusulkan mengasumsikan bahwa SCr baru mencapai nilai stabil setelah 48 jam. Hal ini tidak terjadi pada beberapa situasi klinis ketika kerusakan ginjal dapat terjadi lebih dari beberapa hari dan dalam beberapa kejadian pada pasien yang sama. Misalnya, pasien yang menerima kontras dan memiliki kenaikan dari  $0,3 \text{ mg / dL}$  setelah 48 jam saat operasi mayor, dan pada hari berikutnya, memiliki selisih lain  $0,2 \text{ mg / dL}$ . Pasien yang sama ini, setelah 4 hari dari pemberian antibiotik yang bersifat nefrotoksik, memiliki selisih lain  $0,3 \text{ mg / dL}$ . Setelah 7 hari, SCr nya meningkat lebih dari  $0,8 \text{ mg / dL}$  dari nilai dasar. Pasien ini tidak didiagnosis sebagai AKI oleh Delta Kreatinin, tetapi dapat memiliki AKI tahap 2 atau 3 dengan kriteria KDIGO (Liborio AB *et al.*, 2013).

Pada penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Liborio AB *et al* (2013), yang melakukan penelitian menggunakan perubahan kreatinin mutlak pada pasien infark miokard selama 7 hari pertama tinggal dirumah sakit, didapatkan hasil bahwa perubahan kreatinin mutlak lebih unggul ketika mendiagnosa AKI pada pasien yang sebelumnya dengan gagal ginjal kronis (GGK), namun perubahan kreatinin serum relatif dari KDIGO memiliki kinerja yang lebih baik pada pasien tanpa GGK sebelumnya.

Klasifikasi AKI yang baru ini diusulkan oleh Waikar dan Bonventre didasarkan pada model Delta Kreatinin. Sistem ini menganggap variasi mutlak dalam SCr selama interval waktu yang telah ditetapkan. Hal ini memberikan keuntungan yang lebih dibandingkan dengan kriteria KDIGO yang bisa diamati pada pasien AKI dengan nilai GFR basal < 60 mL / menit/ 1,73 m<sup>2</sup> dimana pengurangan persentase GFR akan menyebabkan tingkat yang lebih lambat pada kenaikan persentase SCr dibandingkan dengan pasien dengan nilai GFR basal ≥ 60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>. Hal ini mungkin dapat mengakibatkan klasifikasi yang berbeda terhadap keparahan AKI, meskipun lesi keparahan ginjal sama. Untuk menilai apakah pendekatan ini akan menghasilkan yang lebih baik dalam prediksi terhadap hasil klinis, pada penelitian ini kami mencatat Cr pada interval 24 jam dalam suatu populasi dengan prevalensi lebih tinggi pada pasien nilai GFR basal < 60 mL/menit/1,73m<sup>2</sup>, yang rentan terhadap AKI dan pengukuran GFR basal dengan menggunakan nilai GFR awal saat

perawatan di rumah sakit (Liborio AB *et al.*, 2013; Waikar SS & Bonventre JV, 2009).

Perbedaan ini juga dapat menjelaskan awal diagnosis AKI oleh sistem Delta Kreatinin dalam 2 hari pertama tinggal di rumah sakit. Menurut model kinetik, tahap 1 sesuai dengan 19-39% penurunan GFR. Pasien dengan selisih SCr dari 0,3 mg / dL pada 48 jam memiliki pengurangan GFR <19%, tetapi ini masih memiliki dampak terhadap prognosis secara signifikan (Liborio AB *et al.*, 2013).

Selain itu penelitian ini juga sesuai dengan yang dilakukan oleh Wang HE *et al* (2013), melakukan penelitian dengan sistem Delta Kreatinin, yaitu berdasarkan peningkatan mutlak dalam kreatinin serum pada semua pasien yang masuk di unit gawat darurat, didapatkan bahwa sistem Delta Kreatinin memberikan alternatif sistem penahapan untuk karakteristik AKI, dimana perubahan mutlak dalam kreatinin serum tampak lebih baik dalam menginformasikan diagnosis AKI secara dini.

### **B. Korelasi KDIGO dan Delta Kreatinin terhadap Mortalitas, Lama Rawat, dan GFR**

Berdasarkan analisa data dengan menggunakan uji korelasi Spearman, terlihat tabel 19 bahwa pada waktu < 48 jam, KDIGO memiliki korelasi positif (0,083) terhadap mortalitas, yaitu semakin tinggi tahap KDIGO maka semakin tinggi pula mortalitasnya, walaupun secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ). Sementara terlihat juga pada Delta Kreatinin memiliki korelasi positif (0,170) terhadap mortalitas, yaitu semakin tinggi

tahap Delta Kreatinin maka semakin tinggi pula mortalitasnya, secara bermakna ( $P < 0,05$ ). Terbukti bahwa pada pembahasan sebelumnya Delta Kreatinin lebih akurat dalam menentukan deteksi dini.

Sedangkan pada mortalitas di hari ke-30, KDIGO memiliki korelasi positif (0,037) terhadap mortalitas, yaitu semakin tinggi tahap KDIGO maka semakin tinggi pula mortalitasnya, walaupun secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ). Sementara terlihat juga pada Delta Kreatinin memiliki korelasi positif (0,065) terhadap mortalitas, yaitu semakin tinggi tahap Delta Kreatinin maka semakin tinggi pula mortalitasnya, juga secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ).

Menurut penelitian ini, pasien dengan AKI teridentifikasi dengan kriteria Delta Kreatinin memiliki selisih kematian yang signifikan. Temuan ini sesuai dengan penelitian lainnya yang menunjukkan bahwa perubahan SCr hanya 0,3 mg / dL berdampak pada prognosis bahkan pada tindak lanjut jangka panjang. Perbedaan utama lain yang diamati adalah peningkatan keparahan AKI ketika mengadopsi kriteria Delta Kreatinin. Sebagian besar dari pasien dengan AKI tahap 2 dengan kriteria KDIGO diklasifikasikan sebagai tahap 3 menggunakan kriteria Delta Kreatinin. Hal tersebut terjadi hampir 2/3 jumlah pasien, terutama pada pasien dengan GFR masuk  $<60$  mL / menit /  $1,73$  m<sup>2</sup>. Ketika dianalisis, Delta Kreatinin memiliki kinerja yang lebih baik pada pasien dengan GFR masuk  $<60$  mL/ menit /  $1,73$  m<sup>2</sup>.

AKI adalah penyebab kematian terkemuka di rumah sakit, dengan

kejadian tinggi dan tingkat prevalensi yang bertahan selama dekade terakhir. Pada beberapa penelitian yang berbeda memperkirakan tingkat prevalensi AKI sejumlah 3.2-20% di unit perawatan non ICU, dan sejumlah 22-67% pada pasien sakit kritis di ICU. Hal yang sama juga terjadi pada penelitian ini, dimana angka mortalitas pasien AKI juga tinggi (Rahman M *et al.*, 2012).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Wu VC *et al* (2011), menunjukkan bahwa pasien GGK eksaserbasi akut memiliki hasil yang lebih buruk dibandingkan pasien dengan GGK saja, tetapi belum ada evaluasi lebih lanjut terhadap pemburukan AKI.

Pada penelitian ini pasien dengan fungsi ginjal basal normal, sejumlah 18 pasien dari 22 pasien dengan AKI oleh KDIGO juga memiliki AKI oleh delta creatinin. Selain itu, pasien dengan GFR awal yang normal memiliki tahap AKI kurang parah. Meskipun kurang parah, penting untuk mengidentifikasi pasien ini, karena peningkatan angka kematian terjadi pada pasien dengan AKI hanya dengan KDIGO saat dibandingkan dengan tidak ada AKI oleh kedua sistem.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wang HE *et al* (2013), menunjukkan bahwa perubahan SCr mutlak lebih baik daripada perubahan SCr relatif (KDIGO) dalam memprediksi kematian.

Kemudian pada tabel 20, menggunakan analisa dengan Uji Korelasi *Spearman* terlihat bahwa KDIGO memiliki korelasi positif (0,035) terhadap lama rawat, yaitu semakin tinggi tahap KDIGO maka semakin

panjang lama rawatnya, walaupun secara tidak bermakna  $P: 0,801$  ( $P \geq 0,05$ ). Sementara terlihat juga pada Delta Kreatinin memiliki korelasi positif (0,143) terhadap lama rawat, yaitu semakin tinggi tahap Delta Kreatinin maka semakin panjang pula lama rawatnya, walaupun secara tidak bermakna  $P: 0,297$  ( $P \geq 0,05$ ), dimana dengan Uji Korelasi *Spearman*,  $P < 0,05$  dinyatakan bermakna.

Pada Tabel 21, terlihat bahwa KDIGO memiliki korelasi negatif (-0,066) terhadap GFR, yaitu semakin tinggi tahap KDIGO maka semakin rendah nilai GFR-nya, walaupun secara tidak bermakna  $P: 0,285$  ( $P \geq 0,05$ ). Sementara terlihat pada Delta Kreatinin memiliki korelasi negatif (-0,091) juga terhadap GFR, yaitu semakin tinggi tahap Delta Kreatinin maka semakin rendah nilai GFRnya, walaupun secara tidak bermakna  $P: 0,440$  ( $P \geq 0,05$ ).

Berdasarkan Tabel 22, terlihat bahwa untuk faktor resiko hipertensi memiliki korelasi positif (0,054) terhadap tahap KDIGO, yaitu semakin tinggi faktor resiko hipertensi maka semakin tinggi tahap KDIGO, walaupun secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ). Selain itu faktor resiko hipertensi juga memiliki korelasi positif (0,106) terhadap tahap KDIGO, yaitu semakin tinggi faktor resiko hipertensi maka semakin tinggi pula tahap Delta Kreatinin, walaupun secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ).

Terlihat juga bahwa untuk faktor resiko DM memiliki korelasi positif (0,005) terhadap tahap KDIGO, yaitu semakin tinggi faktor resiko DM maka semakin tinggi tahap KDIGO, walaupun secara tidak bermakna ( $P$

$\geq 0,05$ ). Selain itu faktor resiko DM juga memiliki korelasi positif (0,119) terhadap tahap Delta Kreatinin, yaitu semakin tinggi faktor resiko DM maka semakin tinggi pula tahap Delta Kreatinin, walaupun secara tidak bermakna ( $P \geq 0,05$ ).

Namun, dalam penelitian tersebut di atas, perbedaan SCr mutlak dihitung berdasarkan nilai SCr terendah dan puncak selama perawatan di rumah sakit, tanpa batas waktu. Meskipun model Delta Kreatinin yang mencoba untuk mengkorelasikan kenaikan SCr dari waktu ke waktu, kriteria yang lebih eksplisit menggunakan Delta Kreatinin secara periode harus ditelusuri lebih lanjut, sebaiknya menggunakan periode waktu lebih dari 48 jam. Keterbatasan dari penelitian ini adalah bahwa hanya pasien yang dirawat di ICU yang dipelajari. Alasan untuk mempelajari populasi ini adalah dijelaskan di atas, terutama mengenai pasien sakit kritis, dimana nilai GFR basal  $< 60 \text{ mL / menit / } 1,73 \text{ m}^2$  lebih banyak yang disebabkan karena proses sakit kritis lainnya yang dapat mengubah keseimbangan cairan sehingga merubah konsentrasi SCr.

Selain itu, meskipun kami memilih pasien di ICU dimana pemeriksaan SCr lebih rutin, tapi ada beberapa sampel yang pemeriksaannya tidak rutin sehingga penelitian yang akan datang mengenai penelitian secara prospektif dapat dilakukan. Hal lain adalah kurangnya sensitif lesi penanda ginjal yang dapat membantu untuk lebih mengevaluasi waktu diagnosis AKI baik dengan KDIGO atau Delta Kreatinin. Akhirnya, jumlah pasien yang relatif kecil adalah pembatasan,

meskipun sudah dapat dibenarkan oleh kebutuhan dari studi retrospektif untuk mengevaluasi kriteria Delta Kreatinin.



## **BAB VII**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **A. Kesimpulan**

Sistem Delta-Kreatinin, berdasarkan perubahan kreatinin serum mutlak, memberikan alternatif sistem penahanan AKI saat ini untuk karakteristik AKI dan hubungannya dengan kematian di rumah sakit. Perubahan serum kreatinin mutlak tampak lebih baik dalam deteksi dini AKI pada pasien dengan nilai GFR basal  $< 60 \text{ mL / menit / } 1,73 \text{ m}^2$  dan memprediksi risiko kematian terutama dalam 48 jam secara dini pada pasien AKI dibandingkan perubahan kreatinin serum relatif. Perubahan kreatinin serum mutlak dan relatif memiliki korelasi positif terhadap mortalitas dan lama rawat, sehingga perubahan kreatinin serum mutlak dapat digunakan dalam karakteristik pasien AKI yang dirawat di ICU.

#### **B. Saran**

1. Perubahan kreatinin serum mutlak dapat digunakan sebagai deteksi dini pada pasien AKI di ICU.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan metode prospektif dan menggunakan sampel yang lebih banyak sehubungan dengan penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abboud OI, Adler S, Agarwal R, Andreoli SP, Becker GJ, Brown F, et al. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International*. 2012;2(1):1-141.
- Aitken E, Carruthers C, Gall L, Kerr L, Geddes C, Kingsmore D. Acute kidney injury: outcomes and quality of care. *Q J Med*. 2012;237(10):1-10.
- Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in u.s. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Int Soc Nephrol*. 2009;76:1089—97.
- Barreto AG, Daher EF, Junior SGB, Garcia JH, Magalhaes CB, Lima JM. Risk factors for acute kidney injury and 30-day mortality after liver transplantation. *Ann Hepatol*. 2015;14(5):688-94.
- Bartels K, Karhausen J, Clambey ET, Grenz A, Eltzhig HK. Perioperative organ injury. *Anesthesiology*. 2013;119(6):1474-89.
- Battle C, Hellewell A. Perioperative renal dysfunction. *Anaesthesia tutorial of the week 13<sup>th</sup>*. Royal Devon & Exeter Hospital. June 2011.p.1-9.diakses tgl.8-2-2012, [www.totw.anaesthesiologists.org](http://www.totw.anaesthesiologists.org)
- Bell S, Dekker FW, Vadiveloo T, Marwick C, Deshmukh H, Donnan PT, et al. Risk of postoperative acute kidney injury in patients undergoing orthopaedic surgery-development and validation of a risk score and effect of acute kidney injury on survival: observational cohort study. *BMJ*. 2015;351:1-9.
- Borthwick E, Ferguson A. Perioperative acute kidney injury: risk factors, recognition, management, and outcomes. *BMJ*. 2010;341:1-5.
- Brady HR, Brenner BM. Acute renal failure, disorders of the kidney and urinary tract. In: Wiener CM, Brown CD, Hemner AR, eds. *Harrison's principles of Internal Medicine*. 18<sup>th</sup> Ed. McGraw-Hill; 2012.p.331-42.
- Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? a meta-analytic study. *Crit Care Med*. 2009;37(6):2079-90.
- Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Int Soc Nephrol*. 2012;81:477-85.

- Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Anesthesia for patients with kidney disease. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, eds. *Clinical Anesthesiology*. 5<sup>th</sup> Ed. McGraw-Hill; 2006.p.653-70.
- Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Renal physiology and anesthesia. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, eds. *Clinical Anesthesiology*. 5<sup>th</sup> Ed. McGraw-Hill; 2006.p.631-51.
- Calvert S, Shaw A. Perioperative acute kidney injury. *Periop Med*. 2012;6:1-19.
- Cerda J, Lameire N, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H, et al. Epidemiology of acute kidney injury. *CJASN*. 2008;3(3):881-6.
- Cereda M, Horak J, Neligan P. Acute renal failure. In: Fleisher LA, ed. *Anesthesia and uncommon disease*. 5<sup>th</sup> Ed. Saunders Elsevier, Philadelphia; 2005.p153-9.
- Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney International*. 2011;79:1361-9.
- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and cost in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:3365-70.
- Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Int Soc Nephrol*. 2012;81:442-8.
- Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmner JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney International*. 2016;90:638-47.
- Ephraim RKD, Darkwah KO, Sakyi SA, Ephraim M, Antoh EO. Assessment of the RIFLE criteria for the diagnosis of acute kidney injury; a retrospective study in south-western ghana. *BMC Nephrology*. 2016;17:99-104.
- Gentz BA, Malan TPJ. Renal Toxicity with Sevoflurane: a storm in a teacup?. *Drugs*. 2001;61(15):2155-62.
- Gocse I, Koch M, Zeman F, Graf BM, Dahlke MH, Renner P, et al. Urinary biomarkers TIMP-2 and IGFBP7 early predict acute kidney injury after major surgery. *Plos One*. 2015;10(3):1-8.
- Goren O, Matot I. Perioperative acute kidney injury. *BJA*.

2015;115(S2):ii3-ii14.

Goren O, Matot I. Update on perioperative acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(4):370-8.

Gross JL, Prowle JR. Perioperative acute kidney injury. *BJA*. 2015; 10(6):1-6.

Holt NF. Renal Disease. In: Hines RL, Marschall KE, eds. *Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease*. 5<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012.p.334-56.

Josephs SA, Thakar CV. Perioperative risk assessment, prevention, and treatment of acute kidney injury. *Anesthesiaclinics*. 2009;47(4):89-105.

Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg A, Englesbe M, Shanks AM, et al. *Anesthesiology*. 2009;110:505-15.

Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, Rosenberg AL, Englesbe M, Shanks AM, et al. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery. *Anesthesiology*. 2009;110(3):505-15.

Kohorst K. Perioperative kidney injury: principles of risk assessment, diagnosis and treatment. *Can J Anesth*. 2015;62(11):1229-30.

Legrand M, Payen D. Case scenario: hemodynamic management of postoperative acute kidney injury. *Anesthesiology*. 2013;118:1446-54.

Lewington AJP, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int*. 2013;84(3):457-67.

Liborio AB, Macedo E, Queiroz REB, Leite TT, Rocha ICQ, Freitas IA. Kidney disease improving global outcomes or creatinine kinetics criteria in acute kidney injury: a proof of concept study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2779-87.

Malhotra V, Sudheendra V, O'hara J, Malhotra A. 2010, Anesthesia and the renal and genitourinary Systems. In: Miller RD. ed. *Miller's Anesthesia*. 7<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.p.2217-43.

McGrath BJ. A multicenter study evaluating the effects of sevoflurane and isoflurane on renal function in patients with renal insufficiency. *J Cardiovasc Pharm Ther*. 1998;3(3):229-34.

- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31-R39.
- Melnikov VY, Molitoris BA. Improvements in the diagnosis of acute kidney injury. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008;19(4):537-44.
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Eng J Med*. 2012;367(20):1901-11.
- O'hara JF, Cywinski JB, Monk TG. The renal system and anesthesia for urologic surgery. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, eds. *Clinical Anesthesia*. 5<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.p.2099-163.
- Podoll AS, Kozar R, Holcomb JB, Finkel KW. Incidence and outcome of early acute kidney injury in critically-ill trauma patients. *Plos One*. 2013;8(10):1-5.
- Prowle JR. Acute kidney injury: creatinine and aki-through a glass, darkly. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(4):193-5.
- Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physic*. 2012;86(7):631-9.
- Smith MC. Acute renal failure. In: Resnick MI, Elder JS, Spirnak JP, eds. *Clinical decisions in urology*. 3<sup>rd</sup> Ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker, Inc.; 2004:61.
- Stafford-Smith M, Lappas G, Shaw AD. Evaluation of the patient with renal disease. In: Longnecker DE, Ed. *Anesthesiology*. McGraw-Hill; 2008.p.194-211.
- Stier GR. Preoperative renal Assessment in preoperative evaluation and testing. In: Hines RL, ed. *Adult perioperative anesthesia the requisites in anesthesiology*. Mosby Elsevier, Philadelphia; 2004.p.52-7.
- Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperatif hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2015;123(3):515-23.
- Teixeira C, Rosa R, Rodrigues N, Mendes I, Peixoto L, Dias S, et al. Acute kidney injury after major abdominal surgery: a retrospective cohort analysis. *Crit Care Research Pract*. 2014; 10:1-8.
- Torisaen L, Honore PM, Umbrian V, Vanlersberghe C, Van DES,

- Poelaert J. The incidence and risk factors of perioperative acute kidney injury. *Evidence-based Pract Qual Improv*. 2008;1:12.
- Wagener G, Brentjens TE. Anesthetic concerns in patients presenting with renal failure. *Anesthesiology Clin*. 2010;28:39-54.
- Waikar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:672–9.
- Wang HE, Jain G, Glasscock RJ, Warnock DG. Comparison of absolute serum creatinine changes versus kidney disease: improving global outcomes consensus definitions for characterizing stages of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1447–54.
- Wlodzimirow KA, Hanna AA, Slabbekoorn M, Clamuleau RA, Schultz MJ, Bouman CSC. A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2012;16(5):1-11.
- Workeneh BT, Batuman V. Acute kidney injury treatment & management. *Am Coll Physic*. 2014;15(9):1-4.
- Wu V-C, Huang T-M, Lai C-F et al. Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. *Kidney Int* 2011;80:1222–30.
- Zacharias M, Mugawar M, Herbison GP, Walker RJ, Hovhannisyan K, Sivalingam P, et al. Intervention for protecting renal function in the perioperative period. status and date: New search for studies and content updated. *Pub Int*. 2013;92(9):146-54.



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR  
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**



Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu  
Jl. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.  
Contact Person: dr. Agussalim Bukhari., MMed, PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431

**REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK**

Nomor : 261 / H4.8.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2017

Tanggal: 5 Mei 2017

Dengan ini Menyatakan Bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

|                                   |   |                                     |                           |
|-----------------------------------|---|-------------------------------------|---------------------------|
| No Protokol                       | <b>UH17040227</b>   | No Sponsor                          |                           |
| Peneliti Utama                    | <b>dr. Supono</b>   | Protokol                            |                           |
| Judul Peneliti                    | <b>Perbandingan perubahan Kreatinin Serum Mutlak dan perubahan Kreatinin Serum Relatif terhadap deteksi dini dan luaran pada pasien Acute Kidney Injury (AKI) yang dirawat di Intensive Care Unit (ICU)</b> |                                     |                           |
| No Versi Protokol                 | <b>1</b>  | Tanggal Versi                       | <b>10 April 2017</b>      |
| No Versi PSP                      | <b>1</b>  | Tanggal Versi                       | <b>10 April 2017</b>      |
| Tempat Penelitian                 | <b>RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar</b>   |                                     |                           |
| Dokumen Lain                      |   |                                     |                           |
| Jenis Review                      | <input type="checkbox"/> Exempted<br><input checked="" type="checkbox"/> Expedited<br><input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal  | Masa Berlaku                        | Frekuensi review lanjutan |
|                                   |   | <b>5 Mei 2017 sampai 5 Mei 2018</b> | <b>3 Minggu</b>           |
| Ketua Komisi Etik Penelitian      | Nama<br><b>Prof.Dr.dr. Suryani M.Sc.,Sp.GK (K)</b>  | Tanda tangan<br><b>As'ad,</b>       | Tanggal                   |
| Sekretaris Komisi Etik Penelitian | Nama<br><b>dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)</b>  | Tanda tangan<br><b>Bukhari,</b>     | Tanggal                   |

**Kewajiban Peneliti Utama:**

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan

**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**  
**Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu**

JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar Telp.0411-5044671, Fax (0411) 586297.  
 Contact person dr. Agussalim Bulbari, M.Med.Ph.D.,SpGK (HP: 081241850858), email:agussalim\_bulbari@yahoo.com.

**LAMPIRAN 2**

|  |
|--|
| <p><b>RAHASIA</b><br/>                 Tanggal :<br/>                 No. Urut :</p> |
|--|

**CASE REPORT FORM**

Data Dasar Penelitian

| No | Initial | No. RM | Umur (thn) | JK | Kreatinin Serum |        |        |        |        |        |        | Kreatinin Indeks | Kreatinin puncak | Stadium AKI     |       | GFR | LOS | Mortalitas | Ket |  |
|----|---------|--------|------------|----|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|------------------|-----------------|-------|-----|-----|------------|-----|--|
|    |         |        |            |    | Hari 1          | Hari 2 | Hari 3 | Hari 4 | Hari 5 | Hari 6 | Hari 7 |                  |                  | Delta Creatinin | KDIGO |     |     |            |     |  |
| 1  |         |        |            |    |                 |        |        |        |        |        |        |                  |                  |                 |       |     |     |            |     |  |
| 2  |         |        |            |    |                 |        |        |        |        |        |        |                  |                  |                 |       |     |     |            |     |  |
| 3  |         |        |            |    |                 |        |        |        |        |        |        |                  |                  |                 |       |     |     |            |     |  |
| 4  |         |        |            |    |                 |        |        |        |        |        |        |                  |                  |                 |       |     |     |            |     |  |
| 5  |         |        |            |    |                 |        |        |        |        |        |        |                  |                  |                 |       |     |     |            |     |  |
| 6  |         |        |            |    |                 |        |        |        |        |        |        |                  |                  |                 |       |     |     |            |     |  |
| 7  |         |        |            |    |                 |        |        |        |        |        |        |                  |                  |                 |       |     |     |            |     |  |
| 8  |         |        |            |    |                 |        |        |        |        |        |        |                  |                  |                 |       |     |     |            |     |  |
| 9  |         |        |            |    |                 |        |        |        |        |        |        |                  |                  |                 |       |     |     |            |     |  |
| 10 |         |        |            |    |                 |        |        |        |        |        |        |                  |                  |                 |       |     |     |            |     |  |
| 11 |         |        |            |    |                 |        |        |        |        |        |        |                  |                  |                 |       |     |     |            |     |  |
| 12 |         |        |            |    |                 |        |        |        |        |        |        |                  |                  |                 |       |     |     |            |     |  |
| 13 |         |        |            |    |                 |        |        |        |        |        |        |                  |                  |                 |       |     |     |            |     |  |
| 14 |         |        |            |    |                 |        |        |        |        |        |        |                  |                  |                 |       |     |     |            |     |  |
| 15 |         |        |            |    |                 |        |        |        |        |        |        |                  |                  |                 |       |     |     |            |     |  |



