

Gangguan Ginjala Akut (GnGA)*

Dedi Rachmadi
Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
/ RS Dr. Hasan Sadikin Bandung

Pendahuluan

Gangguan ginjal akut/ GnGA (*Acute kidney injury/AKI*) merupakan istilah pengganti dari gagal ginjal akut, didefinisikan sebagai penurunan mendadak dari fungsi ginjal (laju filtrasi glomerulus/ LFG) yang bersifat sementara, ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin serum dan hasil metabolisme nitrogen serum lainnya, serta adanya ketidakmampuan ginjal untuk mengatur homeostasis cairan dan elektrolit.¹ Istilah gangguan ginjal akut merupakan akibat adanya perubahan paradigma yang dikaitkan dengan klasifikasi dan ketidakmampuan dalam mengenal gejala dini serta prognosis.^{1,2}

Terdapat beberapa penyebab dari GnGA seperti *rapidly progressive glomerulonephritis* (RPGN) yang dapat menimbulkan GnGA dan dengan cepat berubah menjadi *chronic kidney disease* (CKD). Beberapa penyakit ginjal lainnya seperti *hemolytic-uremic syndrome* (HUS), *Henoch Schonlein Purpura*, dan uropati obstruktif berhubungan dengan displasia ginjal dengan gejala seperti GnGA dimana fungsi ginjal masih normal atau sedikit berkurang fungsinya, tetapi fungsi ginjal dikemudian hari dapat memburuk, dihubungkan dengan terjadinya CKD dalam beberapa bulan sampai beberapa tahun kemudian.¹

Permasalahan penting dalam GnGA adalah mengenai keterlibatan ginjal sebagai organ target dalam sepsis. Pada ginjal yang mengalami *injury*, pada awalnya memiliki toleransi yang cukup terhadap sepsis, namun pada akhirnya dengan semakin progresifnya sepsis, maka timbul respon inflamasi yang menimbulkan pengaruh yang membahayakan pada ginjal. Penyelesaian dalam masalah sepsis ini adalah (1) Strategi perlindungan atau pencegahan terhadap ginjal terutama pada pasien yang berisiko. (2) pengenalan dini dari kerusakan ginjal (3) dukungan terapi farmakologi terhadap pencegahan munculnya GnGA (4) terapi efisien dalam purifikasi ekstra korporeal darah (5) Strategi tepat yang dapat meningkatkan perbaikan fungsi ginjal.²

*Dipresentasikan pada Seminar/ Workshop Nefrologi IDAI cabang Kaltim, Hotel Aston Balikpapan 17 September 2011

GnGA pada anak dihubungkan dengan terjadinya hipoksia/iskemia seperti pada HUS, glomerulonefritis akut dan penyebab lainnya yang menimbulkan gejala oliguria atau anuria (produksi urin < 500 ml/24 jam pada anak yang lebih besar atau produksi urin < 1 ml/24 jam pada anak balita dan bayi). Anak dengan *acute interstitial nephritis*, *nephrotoxic renal* termasuk *aminoglycoside nephrotoxicity*, dan *contrast nephropathy* mempunyai gejala seperti GnGA dengan produksi urin yang normal. Angka morbiditas dan mortalitas dari *non oliguric GnGA* lebih sedikit daripada *oliguric renal failure*.^{1,2}

Epidemiologi

Angka kejadian yang tepat berdasarkan kriteria GnGA belum diketahui, ahir-ahir ini terjadi peningkatan kejadian GnGA pada anak yang dirawat di rumah sakit. Penyebab penting peningkatan GnGA pada anak yang dirawat di rumah sakit dikaitkan dengan tindakan operasi dan perawatan di ruang intensif anak ataupun bayi. Gangguan ginjal akut pada anak tersebut penyebabnya sering multifaktor, seperti *ischemia/hypoxic injury* dan *nephrotoxic* dan memiliki peran penting dalam terjadinya GnGA. Sampai dengan saat ini, tidak ada penelitian epidemiologi tentang *acute kidney injury* yang berhubungan dengan penanganan dan prognosis. Pada pre-renal GnGA secara anatomi ginjal normal, dan fungsi ginjal dengan segera kembali normal dengan pemulihan dari perfusi ginjal, dapat dibedakan dengan nekrosis tubular akut dimana ginjal mengalami kerusakan yang membutuhkan perbaikan segera sebelum akhirnya fungsi ginjal menurun.¹⁻³

Pada suatu penelitian pasien dewasa, insidensi dari GnGA sekitar 209/1.000.000 populasi, dan penyebab utama dari GnGA yaitu pre-renal sekitar 21% dari pasien dan nekrosis tubular akut sekitar 45%. Pada penelitian di pusat kesehatan tersier, 227 anak mendapat dialisis selama interval 8 tahun dengan insidensi sekitar 0.8/100.000 total populasi.^{1,2}

Berdasarkan penelitian, pada neonatus, insidensi dari GnGA bervariasi antara 8% sampai 24% dari neonatus, dan GnGA umumnya terjadi pada bayi yang akan menjalani operasi bedah jantung. Neonatus dengan asfiksia berat memiliki insidensi yang tinggi dari GnGA dibandingkan bayi dengan asfiksia sedang. Beberapa penelitian juga mencantumkan bahwa bayi dengan Berat Badan Lahir Sangat rendah (<1500 gram), dengan APGAR skor rendah, terdapatnya *patent ductus arteriosus* (PDA) dan ibu yang menerima antibiotik dan mengkonsumsi obat anti inflamasi non steroid dihubungkan dengan berkembangnya kejadian GnGA. Insidensi terjadinya GnGA pada

neonatus di negara sedang berkembang sekitar 3.9/1.000 neonatus yang dirawat di ruang perinatologi.^{1,3}

Beberapa penelitian menunjukkan, faktor lingkungan dan faktor genetik berperan dalam berkembangnya GnGA pada neonatus dan anak. Gen polimorfi sebagian dihubungkan dengan terjadinya GnGA. Gen polimorfi dari *Angiotensin Converting Enzym* (ACE) atau *Angiotensin Reseptor Gene*, berpengaruh terhadap sistim renin angiotensin, yang sedikit berperan dalam berkembangnya terjadinya GnGA.^{4,5}

Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengetahui latar belakang risiko terjadinya GnGA yang dihubungkan dengan paparan obat, paparan toksin, kerugian oleh karena proses hipoksia atau iskemia atau kerugian lain yang akan berpengaruh dalam penanganan dari anak dengan risiko GnGA.

Etiologi

Acute Kidney Injury dibagi menjadi *pre-renal injury*, *intrinsic renal disease*, termasuk kerusakan vaskular, dan uropati obstruktif. Beberapa penyebab GnGA, termasuk nekrosis korteks dan trombosis vena renalis, lebih sering terjadi pada neonatus. Sedangkan HUS lebih sering terjadi pada anak lebih usia 1 sampai 5 tahun, dan RPGN umumnya lebih sering terjadi pada anak lebih besar dan remaja. Dari anamnesa, pemeriksaan fisik, dan laboratorium seperti urinalisis dan radiografi dapat menentukan penyebab dari GnGA.^{1,4,8}

a. Pre-renal Acute Kidney Injury

Pre-renal Acute Kidney Injury terjadi ketika aliran darah menuju ginjal berkurang, dihubungkan dengan kontraksi volum intravaskular atau penurunan volum darah efektif. Seperti diketahui pada *pre-renal injury* secara intrinsik ginjal normal, dimana volum darah dan kondisi hemodinamik dapat kembali normal secara reversibel. Keadaan *pre-renal injury* yang lama dapat menimbulkan *intrinsic GnGA* dihubungkan dengan hipoksia/iskemia *acute tubular necrosis* (ATN). Perubahan dari *pre-renal injury* menjadi *intrinsic renal injury* tidak mendadak.^{5,8}

Ketika perfusi ginjal terganggu, terjadi relaksasi arteriol aferen pada tonus vaskular untuk menurunkan resistensi vaskular ginjal dan memelihara aliran darah ginjal. Selama terjadi hipoperfusi ginjal, pembentukan prostaglandin vasodilator intrarenal, termasuk prostasiklin, memperantarai terjadinya vasodilatasi mikrovasular ginjal untuk memelihara perfusi ginjal.

Pemberian inhibitor siklooksigenase seperti aspirin atau obat anti inflamasi non steroid dapat menghambat terjadinya mekanisme kompensasi dan mencetuskan insufisiensi ginjal akut.^{1,8}

Ketika tekanan perfusi ginjal rendah, dengan akibat terjadi stenosis arteri renalis, tekanan intraglomerular berusaha untuk meningkatkan kecepatan filtrasi, yang diperantarai oleh peningkatan pembentukan angiotensin II intrarenal sehingga terjadi peningkatan resistensi eferen arteriolar. Pemberian inhibitor *angiotensin-converting enzyme* pada kondisi ini dapat menghilangkan tekanan gradien yang dibutuhkan untuk meningkatkan filtrasi dan mencetuskan terjadinya *acute kidney injury*.^{8,9}

Pre-renal injury dihasilkan dari hipoperfusi ginjal berhubungan dengan kontraksi volum dari perdarahan, dehidrasi, penyakit adrenal, diabetes insipidus nefrogenik atau sentral, luka bakar, sepsis, sindrom nefrotik, trauma jaringan, dan sindrom kebocoran kapiler. Penurunan volum darah efektif terjadi ketika volum darah normal atau meningkat, namun perfusi ginjal menurun berhubungan dengan penyakit seperti gagal jantung kongestif, tamponade jantung, dan sindrom hepatorenal. Walaupun *pre-renal injury* disebabkan oleh penurunan volum atau penurunan volum darah efektif, koreksi dari gangguan penyerta akan memulihkan fungsi ginjal kembali normal.⁹

Beberapa penilaian dari parameter urin, termasuk osmolalitas urin, konsentrasi natrium urin, fraksi ekskresi natrium, dan indeks gagal ginjal dapat digunakan untuk membantu membedakan *pre-renal injury* dengan GnGA oleh karena hipoksia/iskemia yang disebut juga *vasomotor nephropathy* dan atau *acute tubular necrosis*. Tubulus renalis bekerja dengan baik pada *pre-renal injury* dan mampu untuk mengubah garam dan air, sedangkan pada *vasomotor nephropathy*, tubulus bersifat ireversibel dan tidak mampu untuk mengubah garam dengan baik. Selama *pre-renal injury*, tubulus berespon terhadap penurunan perfusi ginjal dengan mengubah natrium dan air sehingga osmolalitas urin > 400-500 mosmol/l. Natrium urin < 10-20 mEq/l, dan fraksi ekskresi dari natrium < 1%.⁹

b. Intrinsic renal disease

- Hypoxic/ishemic acute kidney injury

Pada *hypoxic/ishemic* GnGA ditandai oleh vasokonstriksi lebih awal diikuti oleh *patchy tubular necrosis*. Penelitian terkini menduga bahwa vaskularisasi ginjal berperan penting pada *acute injury* dan *chronic injury*, dan sel endotel telah diidentifikasi sebagai target dari kelainan ini. Aliran darah kapiler peritubular telah diketahui abnormal selama reperfusi, dan juga terdapat kehilangan fungsi

sel endotel normal yang dihubungkan dengan gangguan morfologi perikapiler peritubular dan fungsinya. Mekanisme dari kerusakan sel pada *Hypoxic/ischemic acute kidney injury* tidak diketahui, tetapi pengaruh terhadap endotel atau pengaruh nitrit oksida pada tonus vaskular, penurunan ATP dan pengaruh pada sitoskeleton, mengubah *heat shock protein*, mencetuskan respon inflamasi dan membentuk oksigen reaktif serta molekul nitrogen yang masing-masing berperan dalam terjadinya kerusakan sel.^{8,9}

Nitrit oksida merupakan vasodilator yang diproduksi dari *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS), dan nitrit oksida membantu mengatur tonus vaskular dan aliran darah ke ginjal. Penelitian terkini menduga bahwa kehilangan fungsi normal eNOS mengikuti kejadian *ischemic/hypoxic injury* yang mencetuskan vasokonstriksi. Berlawanan dengan hal tersebut, peningkatan aktifitas *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) bersamaan dengan kejadian *hypoxic/ischemic injury*, dan iNOS membantu terjadinya pembentukan oksigen reaktif dan molekul nitrogen. *Inducible nitric oxide synthase*, bersamaan pembentukan metabolit toksik nitrit oksida termasuk *peroxynitrate*, telah diketahui sebagai perantara *tubular injury* pada hewan percobaan dengan *acute kidney injury*.^{9,10}

Sebagai respon awal dari *hypoxic/ischemic* GnGA adalah pengurangan ATP yang dikaitkan dengan jumlah dari bahan biokimia yang merusak dan adanya respon fisiologi, termasuk gangguan dari sitoskeleton dengan hilangnya *apical brush border* dan hilangnya polaritas dengan $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ berlokasi pada daerah apikal berdekatan dengan membran basal. Molekul oksigen reaktif juga terlibat selama reperfusi dan berperan terhadap kerusakan jaringan. Pada saat sel tubular dan sel endotel mengalami kerusakan oleh molekul oksigen reaktif, diketahui bahwa sel endotel lebih sensitif terhadap *oxidant injury* dibandingkan dengan sel epitel tubular. Pada penelitian sebelumnya diketahui pentingnya peran dari *heat shock protein* dalam mengubah respon ginjal terhadap *ischemic injury* yang berperan meningkatkan penyembuhan dari sitoskeleton selama terjadinya GnGA.¹⁰

Pada anak dengan kegagalan multiorgan, *systemic inflammatory response* dipikirkan berperan dalam GnGA sebagai disfungsi organ oleh aktivasi respon inflamasi, termasuk peningkatan produksi sitokin dan molekul oksigen reaktif, aktivasi *polymorphonuclear leucocytes* (PMNs), dan peningkatan ekspresi dari molekul adhesi. Molekul oksigen reaktif dapat dibentuk melalui beberapa mekanisme termasuk aktivasi PMN, yang dapat menimbulkan kerusakan melalui pembentukan molekul oksigen reaktif termasuk anion superoksida, hidrogen peroksida,

radikal hidroksil, asam hipokloral, dan peroksinitrit, atau melalui pelepasan dari enzim proteolitik. Myeloperoksidase dari aktivasi PMN menjadi hidrogen peroksida kemudian asam hipoklor, yang bereaksi dengan kelompok amino menjadi bentuk kloramin. Masing-masing dapat mengoksidasi protein, DNA, dan lipid, menghasilkan kerusakan jaringan penting. Molekul adhesi sel endotel leukosit diperlihatkan pada *acute tubular necrosis* yang tidak teratur, dan pemberian molekul anti adhesi dapat menurunkan kerusakan ginjal pada hewan percobaan dengan ATN.¹⁰

Perbaikan dari *hipoxic/ischemic* dan *nephrotoxic* GnGA dapat sempurna ditandai dengan kembalinya fungsi ginjal menjadi normal, tetapi penelitian terkini menyebutkan bahwa perbaikan bersifat parsial dan pasien memiliki risiko tinggi untuk terjadi *chronic kidney disease* kemudian.¹⁰

- *Nephrotoxic acute kidney injury*

Obat-obatan yang dihubungkan dengan kejadian *acute kidney injury*, saat ini dihubungkan dengan *toxic tubular injury*, termasuk antibiotik golongan aminoglikosida, media kontras intravaskular, amfoterisin B, obat kemoterapi seperti ifosfamid dan cisplatin, asiklovir, dan asetaminofen. Nefrotoksisitas karena aminoglikosida ditandai dengan non oliguria GnGA, dengan urinalisis menunjukkan abnormalitas urin minimal. Insidensi dari nefrotoksisitas karena aminoglikosa dihubungkan dengan dosis dan lama penggunaan dari antibiotik serta fungsi ginjal yang menurun berhubungan dengan lama penggunaan aminoglikosa. Etiologi kejadian tersebut dihubungkan dengan disfungsi lisosom dari tubulus proksimal dan perbaikan fungsi ginjal akan tercapai jika pemakaian antibiotik dihentikan. Namun, setelah penghentian pemakaian antibiotik aminoglikosida, kreatinin serum dapat meningkat dalam beberapa hari, hal ini dihubungkan dengan berlanjutnya kerusakan tubular dengan kadar aminoglikosida yang tinggi pada prekim ginjal. Cisplatin, ifosfamid, asiklovir, amfoterisin B, dan asetaminofen juga bersifat nefrotoksik dan mencetuskan terjadinya *acute kidney injury*.^{1,10} Hemolisis dan rabdomiolisis oleh karena beberapa penyebab dapat menghasilkan hemoglobinuria atau yang mencetuskan terjadinya kerusakan tubular dan *acute kidney injury*

- *Uric acid nephropathy dan tumor lysis syndrome*

Anak dengan *acute lymphocytic leukemia* dan *B-cell lymphoma* memiliki risiko tinggi untuk terjadinya GnGA, hal ini dihubungkan dengan *uric acid nephropathy* dan atau *tumor lysis syndrome*. Walaupun patogenesis dari *uric acid nephropathy* bersifat kompleks, mekanisme penting

terjadinya kerusakan dihubungkan dengan munculnya kristal dalam tubulus, yang menyebabkan aliran urin terhambat, atau hambatan mikrovaskular ginjal, yang mengakibatkan aliran darah ginjal terhambat. Penyebab utama GnGA pada leukemia adalah berkembangnya *tumor lysis syndrome* selama kemoterapi, tetapi dengan alopurinol akan membatasi peningkatan ekskresi asam urat selama kemoterapi, namun alopurinol akan menghasilkan peningkatan ekskresi prekursor asam urat termasuk *hypoxanthine* dan *xanthin*, dan mencetuskan terjadinya *xanthine nephropathy*. Xanthin sedikit lebih larut dalam urin dibandingkan asam urat, dan pembentukan dari *hypoxanthine* dan *xanthine* berperan dalam berkembangnya GnGA selama *tumor lysis syndrome*. Rasburicase merupakan bentuk rekombinan dari *urate oxidase* yang mengkatalisasi asam urat menjadi allantoin, yang lima kali lebih larut daripada asam urat. *Rasburicase* bersifat efektif dan memiliki toleransi yang baik dalam pencegahan gagal ginjal pada pasien anak dengan *tumor lysis syndrome*. GnGA selama *tumor lysis syndrome* dapat menimbulkan hiperfosfatemia nyata berasal dari pemecahan cepat dari sel tumor dan mencetuskan pembentukan kristal kalsium fosfat.⁶⁻¹⁰

- *Acute interstitial nephritis*

Acute interstitial nephritis (AIN) dapat menyebabkan gagal ginjal sebagai hasil reaksi terhadap obat atau dihubungkan dengan *acute interstitial nephritis* idiopatik. Anak dengan AIN terdapat gejala rash, demam, artralgia, eosinofilia, dan piuria dengan atau tanpa eosinofilia. Obat-obatan yang dihubungkan dengan terjadinya AIN termasuk metisilin dan golongan penisilin lainnya, simetidin, sulfonamid, rifampin, obat anti inflamasi non-steroid, dan *proton pump inhibitors*. *Acute interstitial nephritis* yang dihubungkan dengan obat anti inflamasi non-steroid dapat ditandai dengan proteinuria bermakna serta mencetuskan sindrom nefrotik. Penanganan spesifik yaitu penghentian obat tersebut yang menyebabkan AIN.^{9,10}

- *Rapidly progressive glomerulonephritis*

Berbagai bentuk dari glomerulonefritis pada bentuk kasus yang berat dapat mencetuskan terjadinya GnGA dan RPGN. Gambaran klinis termasuk hipertensi, edema, gross hematuria, dan peningkatan yang cepat dari nilai *blood urea nitrogen (BUN)* dan kreatinin. *Rapid progressive glomerulonephritis* dihubungkan dengan post infeksi glomerulonefritis, seperti *antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)*-positive glomerulonefritis, *goodpasture's syndrome*, dan *idiopathic RPGN*, dapat mencetuskan terjadinya GnGA dan dapat berubah menjadi *chronic kidney*

disease dengan atau tanpa terapi. Pemeriksaan serologi termasuk *antinuclear antibody* (ANA), titer anti *glomerular basement membrane* (GBM), dan komplemen dapat digunakan untuk menilai etiologi dari RPGN. Karena terapi berdasarkan gambaran patologi, biopsi harus dilakukan cepat ketika anak dengan gejala curiga RPGN.⁶⁻¹⁰

- *Vascular insults*

Nekrosis kortikal sebagai penyebab *acute kidney injury* lebih sering terjadi pada anak lebih muda terutama neonatus. Nekrosis kortikal dihubungkan dengan *hypoxic/ischemic* pada anoksia perinatal, dan *twin-twin transfusions* dengan akibat aktivasi dari kaskade koagulasi. Anak dengan nekrosis kortikal biasanya memiliki gross hematuria atau hematuria mikroskopis dan oliguria dan dengan tanda hipertensi. Dari gambaran laboratorium terjadi peningkatan nilai BUN dan kreatinin, trombositopenia yang berhubungan dengan kerusakan mikrovaskular. Gambaran radiografi termasuk gambaran normal dari USG ginjal pada fase awal, dan USG ginjal pada fase lebih lanjut memperlihatkan ginjal telah atrofi dan pengurangan ukuran ginjal. Prognosis untuk nekrosis kortikal adalah lebih buruk dibandingkan dengan *acute tubular necrosis*. Anak dengan nekrosis kortikal dapat mengalami perbaikan parsial atau sama sekali tidak perbaikan. *Hemolytic Uremic Syndrome* merupakan penyebab GnGA yang sering pada anak dan dihubungkan dengan angka morbiditas dan mortalitas dan komplikasi jangka panjang yang pada dewasa biasanya tidak terlihat nyata.⁸⁻¹⁰

c. *Obstructive uropathy*

Obstruksi dari saluran urin dapat menyebabkan *acute kidney injury* jika obstruksi terjadi pada ginjal unilateral, bilateral ureter, atau jika ada obstruksi uretra. Obstruksi dapat diakibatkan malformasi kongenital seperti katup uretral posterior, *bilateral ureteropelvic junction obstruction*, atau *bilateral obstructive ureteroceles*. Kelainan kongenital yang paling sering adalah katup uretra posterior. Obstruksi saluran urin didapat dihasilkan dari hambatan batu ginjal atau lebih jarang karena tumor. Ini penting untuk mengevaluasi adanya obstruksi. Di Indonesia biasanya disebabkan oleh kristal asam jengkol (intoksikasi jengkol). Obstruksi dapat terjadi di seluruh saluran kemih mulai dari uretra sampai ureter dan pelvis. Sampai sekarang belum ada bukti terjadinya kristalisasi di tubulus. Tindakan yang cepat dengan alkalinisasi urin dengan bikarbonat natrius dapat

melarutkan kristal tersebut, tetapi pada beberapa kasus yang datang terlambat, kadang-kadang sampai memerlukan tindakan dialisis.⁶⁻¹⁰

Uropati obstruktif adalah penyebab penting GnGA dan CKD pada anak yang bersifat potensial reversibel.⁷ Uropati obstruktif neonatal merupakan penyebab utama GnGA pada neonatus. Etiologi uropati obstruktif biasanya adalah kelainan kongenital saluran kemih, kadang-kadang saja didapat. Kelainan kongenital merupakan faktor predisposisi untuk obstruksi aliran kemih yang dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal dan stasis aliran kemih dan mudah menimbulkan infeksi saluran kemih berulang, selanjutnya dapat mengakibatkan Chronic kidney disease. Obstruksi kongenital juga dapat menyebabkan gangguan pertumbuhan ginjal.^{8,10}

Tabel 2. Etiologi dari penyebab umum Gangguan ginjal akut (GnGA)

<i>Pre-renal injury</i>	Penurunan volum intravaskular
	Penurunan volum intravaskular efektif
Penyakit ginjal intrinsik	Nekrosis tubuluar akut (nefropati vasomotor) Hipoksia/iskemia Induksi karena obat-obatan Toksin Toksin endogen : hemoglobin, myoglobin Toksin eksogen : glikol etilen, metanol Nefropati asam urat dan sindrom lisis tumor Nefritis interstisial Glomerulonefritis – RPGN Lesi vaskular Trombosis arteri renalis Trombosis vena renalis Nekrosis kortikal Sindrom uremia hemolitik Hipoplasia/displasia dengan atau tanpa Uropati obstruktif Idiopatik Paparan terhadap obat nefrotoksik
Uropati obstruktif	Obstruksi pada ginjal soliter Obstruksi ureteral bilateral Obstruksi uretral

Sumber : Andreoli¹

Diagnosis

Saat ini, tidak ada definisi GnGA yang seragam pada pasien dewasa dan anak, dan GnGA di definisikan dengan cara yang bermacam-macam, namun definisi dari GnGA umumnya melibatkan perubahan pada nilai kreatinin serum. Konsentrasi dari kreatinin serum sulit diperkirakan dan keterlambatan dari penilaian penurunan fungsi ginjal mengakibatkan terjadinya GnGA. Diagnosis dari GnGA didapatkan dari anamnesa, pada neonatus GnGA dicurigai bila bayi tidak kencing dalam 24-48 jam pasca lahir. Perlu dicari faktor-faktor yang menyebabkan *pre-renal injury*, renal, atau uropati obstruktif. Riwayat muntah berak 1-2 hari sebelumnya menunjukkan ke arah pre-renal atau sindrom hemolitik uremik. Sakit tenggorok 1-2 minggu sebelumnya atau adanya borok di kulit disertai riwayat kencing merah menunjukkan ke arah GNA pasca streptokok. Adanya riwayat sering panas, ruam kulit, artritis menunjukkan ke arah lupus eritematosus sistemik atau vaskulitis. Pemakaian obat-obatan sebelumnya perlu diteliti untuk mencari adanya obat nefrotoksik sebagai penyebab GnGA. Dari pemeriksaan fisik ditemukan kesadaran yang menurun sampai koma bila GnGA telah berlangsung lama. Pasien umumnya menunjukkan pernapasan cepat dan dalam (Kussmaul) karena asidosis metabolik. Pada pasien GnGA yang berat dapat ditemukan sesak napas yang hebat karena menderita gagal jantung atau edema paru. Hipertensi sering ditemukan akibat adanya *overload* cairan.⁴⁻⁶

Tanda-tanda dehidrasi perlu dicari karena merupakan penyebab *pre-renal injury*. Bila pasien ditemukan oliguria, takikardia, mulut kering, hipotensi ortostatik kemungkinan penyebabnya *pre-renal injury*. Pada pemeriksaan fisik perlu dicari tanda-tanda penyakit sistemik multiorgan seperti lupus eritematosus sistemik yaitu dengan memeriksa kulit, sendi, kelenjar getah bening. Retensi urin dengan gejala kandung kemih yang teraba membesar menunjukkan adanya sumbatan di bawah vesika urinaria yaitu katup uretra posterior.⁵⁻⁶

Dalam *acute kidney injury*, biomarker yang diteliti lebih lanjut yaitu perubahan dalam plasma *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) dan *cystatin C* levels dan perubahan urin dalam NGAL, interleukin 18 (IL-18) dan *kidney injury molecule-1* (KIM-1) akan membutuhkan perkembangan dari biomarker yang sensitif, sehingga terapi dapat dilakukan sedini mungkin.^{6,7}

Untuk memudahkan memahami definisi dari GnGA, telah dibuat sistim klasifikasi baru berdasarkan kriteria RIFLE (*R risk for renal dysfunction, I Injury to the kidney, F failure of kidney dysfunction, L loss of kidney function, E end-stage renal disease*) yang telah diusulkan sebagai

standar klasifikasi pada *acute kidney injury* di dewasa dan saat ini telah diadaptasi untuk pasien anak.⁷ Kriteria RIFLE ditentukan berdasarkan perubahan dari *glomerular filtration rate* atau kriteria *urine output*.^{7,8}

Tabel 1. Kriteria *pediatric-modified* RIFLE

	Perkiraan CCI	Urine output
Risk	eCCI menurun 25%	<0.5 ml/kg/jam selama 8 jam
Injury	eCCI menurun 50%	<0.5 ml/kg/jam selama 16 jam
Failure	eCCI menurun 75%	<0.3 ml/kg/jam selama 24 jam
	eCCI <35 ml/menit/1.73 m ²	atau anuria selama 12 jam
Loss	<i>Persistent failure</i> >4 minggu	
End Stage	<i>End-stage renal disease</i> (<i>persistent failure</i> >3 bulan)	

Keterangan :

eCCI : *estimated creatinin clearance*, menggunakan formula Schwartz

Sumber : Andreoli SP¹

Penatalaksanaan

Dalam penatalaksanaan GnGA pertama harus disingkirkan kemungkinan prerenal dan pasca renal. Pada pre-renal, dicari dengan anamnesis yang sistematis mengenai kemungkinan etiologi (gastroenteritis, dehidrasi, syok, luka bakar, kelainan jantung) dan pemeriksaan fisik terhadap adanya dehidrasi dan syok. Bila ditemukan pre-renal terapi disesuaikan dengan etiologinya. Pada gastroenteritis dehidrasi diberikan cairan ringer laktat. Pada syok hemoragik diberikan transfusi darah. Syok yang terjadi pada sindrom nefrotik akibat hipovolemia diberi infus albumin atau plasma.⁶⁻¹⁰

Tujuan pengobatan pada GnGA tipe renal adalah mempertahankan homeostasis tubuh sambil menunggu ginjal berfungsi kembali

Pemantauan yang perlu dilakukan adalah

1. Tanda-tanda vital: tensi, nadi, pernafasan, ritme jantung
2. pemeriksaan darah; Hb, Ht, trombosit
3. darah ureum dan kreatinin

4. elektrolit : K, Na, Cl, Ca, P dan asam urat
5. analisis gas darah
6. pengukuran diuresis

Terapi GnGA dapat dibagi dua yaitu:⁶⁻¹⁰

1. Terapi konservatif

Tujuan terapi konservatif adalah mencegah progresivitas overload cairan, kelainan elektrolit dan asam basa, uremia, hipertensi, dan sepsis.

- Terapi cairan dan kalori

Pemberian cairan diperhitungkan berdasarkan *insensible water loss* (IWL)+ jumlah urin 1 hari sebelumnya ditambah dengan cairan yang keluar bersama muntah, feses, selang nasogastrik, dll. dan dikoreksi dengan kenaikan suhu tubuh setiap 10° C sebanyak 12% berat badan.

Perhitungan IWL didasarkan pada *caloric expenditure* yaitu sebagai berikut;

Berat badan 0-10 kg: 100 kal/kgBB/hari

12-20kg: 1000 kal + 50 kal/kgBB/hari diatas 10 kgBB

20 kg : 1500 kal + 20 kal/kgBB/hari diatas 20 kgBB

Jumlah IWL = 25 ml per 100 kal

Secara praktis dapat dipakai perkiraan perhitungan sebagai berikut:

Neonatus = 50 ml/kgBB/hari

Bayi <1 tahun = 40 ml/kgBB/hari

Anak <5 tahun = 30 ml/kgBB/hari

Anak >5 tahun = 20 ml/kgBB/hari

cairan sebaiknya diberikan per oral kecuali bila penderita sering muntah diberikan infus.

- Asidosis

Bila hasil pemeriksaan analisis gas darah menunjukkan hasil asidosis metabolik, dikoreksi dengan cairan natrium bikarbonat sesuai dengan hasil analisis gas darah yaitu:

$BE \times BB \times 0,3$ (mEq)

Atau kalau hal ini tidak memungkinkan maka dapat diberikan koreksi 2-3 mEq/kgBB/hari. Bila terapi konservatif tetap berlangsung lebih dari 3 hari harus dipertimbangkan pemberian emulsi lemak dan protein 0,5-1 g/kgBB/hari. Pemberian protein kemudian dinaikkan sesuai dengan jumlah diuresis

- Hiperkalemia

Hiperkalemia perlu segera ditanggulangi karena bisa membahayakan jiwa penderita. Bila kadar K serum 5,5-7,0 mEq/L perlu diberi kayexalat yaitu suatu kation exchange resin (Resonium A) 1 g/kgBB per oral atau per rektal 4x sehari. Bila kadar K >7 mEq/L atau ada kelainan EKG (berupa gelombang T yang meruncing, pemanjangan interval PR dan pelebaran kompleks QRS), atau aritmia jantung perlu diberikan:

Glukonas kalsikus 10% 0,5 ml/kgBB i.v. dalam 5-10 menit

Natrium bikarbonat 7,5% 2,5 mEq/kgBB i.v. dalam 10-15 menit

Bila hiperkalemia tetap ada diberi glukosa 20% per infus ditambah insulin 0,5 unit/gram glukosa sambil menyiapkan dialisis.

- Hiponatremia

Hiponatremia <130 mEq/L sering ditemukan karena pemberian cairan yang berlebihan sebelumnya dan cukup dikoreksi dengan restriksi cairan. Bila disertai dengan gejala serebral maka perlu dikoreksi dengan cairan NaCl hipertonik 3% (0,5 mmol/ml). Pemberian Natrium dihitung dengan rumus;

$$\text{Na (mmol)} = (140 - \text{Na}) \times 0,6 \times \text{BB}$$

Diberikan hanya separuhnya untuk mencegah terjadinya hipertensi dan overload cairan. Pendapat lain menganjurkan koreksi natrium cukup sampai natrium serum 125 mEq/L sehingga pemberian Na = (125 - Na serum) x 0,6 x BB

- Hipertensi

Hipertensi ditanggulangi dengan diuretika, bila perlu dikombinasi dengan kaptopril 0,3 mg/kgBB/kali. Pada hipertensi krisis dapat diberikan klonidin drip atau nifedipin sublingual (0,3 mg/kgBB/kali) atau nitroprusid natrium 0,5 mg/kgBB/menit.

- Infeksi

Komplikasi infeksi sering merupakan penyebab kematian pada AKI. Pemasangan kateter vesika urinaria, bila tidak perlu lagi, sebaiknya segera dilepas karena merupakan penyebab infeksi nosokomial. Antibiotika profilaksis tidak dianjurkan karena dapat menyebabkan timbulnya strain kuman yang resisten dan kandidiasis. Tetapi bila timbul infeksi harus segera diberantas dengan antibiotika yang adekuat. Pemakaian obat yang bersifat nefrotoksik sedapat mungkin dihindarkan. Dosis antibiotika harus disesuaikan dengan sifat ekskresinya. Bila

terutama diekskresi melalui ginjal perlu penyesuaian dosis obat sesuai dengan derajat penurunan fungsi ginjal.⁶

2. Terapi dialisis

Indikasi dialisis pada anak dengan GnGA^{6,7} :

1. Kadar ureum darah > 200 mg%
2. Hiperkalemia > 7.4 mEq/l
3. Bikarbonas serum < 12 mEq/l
4. Adanya gejala-gejala overhidrasi : edema paru, dekompensasi jantung dan hipertensi yang tidak dapat diatasi dengan obat-obatan
5. Perburukan keadaan umum dengan gejala uremia berat: perdarahan, kesadaran menurun sampai koma.

Tindakan pencegahan

Pencegahan terhadap kejadian GnGA berpengaruh terhadap penurunan angka mortalitas. Pemberian teofilin intravena pada asfiksia berat neonatus dalam 1 jam kelahiran, dihubungkan dengan perbaikan keseimbangan cairan, dan pengurangan kadar kreatinin serum dan tidak berpengaruh terhadap komplikasi neurologi dan respirasi. Adenosin merupakan vasokonstriktor penting yang dilepaskan dari katabolisme ATP selama iskemia, mekanisme tersebut menjadikan teofilin dapat melindungi dari adanya GnGA dengan menghambat reseptor adenosin.⁷⁻¹⁰

Diuretik dan agonis reseptor dopamin

Saat ini diuretik dan dopamin sering digunakan untuk mencegah atau membatasi terjadinya GnGA. Terdapat beberapa penelitian menggunakan manitol, diuretik, dan dopamin untuk penanganan GnGA. Pemantauan pengeluaran urin membantu dalam penanganan dari GnGA, namun perubahan dari oliguria menjadi non-oliguria GnGA hanya berpengaruh sedikit dalam penanganan gagal ginjal. Furosemid dapat meningkatkan jumlah aliran urin melalui penurunan obstruksi intratubular dan akan menghambat Na-K ATPase, yang akan membatasi penggunaan oksigen pada kerusakan tubulus.¹¹

Penggunaan dari *renal-dose* dopamin (0.5 µg/kg/menit sampai 3-5 µg/kg/menit) untuk memperbaiki perfusi ginjal pada keadaan iskemia dilakukan di unit perawatan intensif. Dopamin dapat meningkatkan aliran darah ginjal melalui peningkatan vasodilatasi dan dapat memperbaiki

produksi urin melalui peningkatan natriuresis. Terdapat penelitian terkini yang menyatakan bahwa dosis rendah dopamin efektif dalam menurunkan kebutuhan dialisis pada pasien dengan GnGA.^{11,12}

Terapi untuk mempercepat penyembuhan

Walaupun tidak ada terapi spesifik untuk mencegah kerusakan ginjal atau mempercepat penyembuhan pada ATN, beberapa terapi potensial sedang diteliti, penanganan GnGA yang akan datang juga termasuk pemberian antioksidan, molekul anti-adhesi, serta pemberian mediator vaskular atau sel mesenkim untuk mencegah kerusakan ataupun mempercepat waktu penyembuhan. Beberapa terapi yang berbeda telah dapat mencegah, mengurangi atau mempercepat penyembuhan pada hewan percobaan. Melanocyte-stimulating hormone (MSH) memiliki aktifitas anti inflamasi dan menunjukkan perlindungan tubulus renalis terhadap kerusakan.¹³

Prognosis

Prognosis dari AKI tergantung dengan etiologi dari GnGA. Anak dengan GnGA yang memiliki komponen kegagalan multisistem memiliki angka mortalitas lebih tinggi dibandingkan dengan anak dengan penyakit renal intrinsik seperti HUS, RPGN, dan AIN. Perbaikan dari penyakit ginjal intrinsik juga tergantung dengan etiologi GnGA yang mendasarinya. Anak dengan *nephrotoxic* GnGA dan *hypoxic/ischemic* GnGA biasanya fungsi ginjal akan kembali normal. Pada anak yang kehilangan substansi dari nefron, seperti pada HUS atau RPGN, memiliki risiko untuk terjadi gagal ginjal dalam jangka lama. Setelah terjadi kerusakan tubulus. Kemudian pada anak dengan nekrosis kortikal selama periode perinatal dan kemudian fungsi ginjal membaik, atau anak dengan riwayat Henoch-schonlein purpura atau HUS, memiliki risiko untuk berkembangnya komplikasi ginjal di masa datang.^{14,15}

Penelitian terkini menunjukkan bahwa *hypoxic/ischemic* dan *nephrotoxic renal* mempengaruhi fisiologi dan morfologi ginjal yang berhubungan dengan penyakit ginjal dikemudian hari.

Kesimpulan

GnGA merupakan kelainan yang kompleks dimana saat ini mengalami kesulitan dalam menyeragamkan definisi dalam mendiagnosa dan mengklasifikasi GnGA. Namun, dengan adanya

pembentukan kelompok multidisiplin yang fokus dalam penanganan GnGA telah menyeragamkan definisi untuk mempermudah diagnosis dan klasifikasi. Namun, penelitian tentang penanganan GnGA masih akan diteliti. Pada *acute kidney injury*, angka kematian tergantung kepada penyebabnya, usia penderita dan luas kerusakan ginjal yang terjadi. Pada anak, penelitian tentang *acute kidney injury* terbatas sehingga saat ini, penanganan GnGA sering terlambat sehingga angka mortalitas menjadi tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Andreoli SP. Acute kidney Injury in children. *Pediatr Nephrol* (2009) 24:253-263
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J AM Soc Nephrol* 16: 3365-3370, 2005
3. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, House AA. Potential Interventions in Sepsis-Related Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 531-544, 2008
4. Strazdins V, Watson AR, Harvey B. Renal replacement therapy for acute renal failure in children: European Guidelines. *Pediatr Nephrol*. 2004 February; 19(2): 199–207.
5. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol* (2004) 28;112-123
6. Goldstein SL. Pediatric acute kidney injury: it's time for real progress. *Pediatr Nephrol* (2006) 21: 891-895.
7. Mak RH. Acute kidney injury in children: the dawn of a new era. *Pediatr Nephrol* (2008) 23:2147-2149.
8. Alatas H. Gagal ginjal akut. Dalam: Alatas H, Tambunan T, Trihono P, Parded SO. Buku ajar nefrologi anak. Edisi ke-2. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2002, h 490-506.
9. Myjak BL. Serum and Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Blood Purif* 2010;29:357-365. DOI:10.1159/000309421.
10. Whyte DA, Fine RN. Acute renal failure in children. *Pediatr. Rev* 2008;29;299-307.
11. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C et al. Acute kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care* 2007,11:R31

12. Hoste E, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, Bacquer DD, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critical care* 2006, 10:R73 (doi:10.1186/cc4915)
13. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, Schietz M, Okusa MD, Warnock D et al. Evaluation and Initial Management of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:962-967,2008.
14. Goldstein SL. Kidney function assessment in the critically ill child: is it time to leave creatinine behind? *Critical care* 2007, 11:141 (doi:10.1186/cc5935)
15. Agraharkar M. Acute renal failure. (diunduh tanggal 28 Juni 2010). Tersedia dari URL: www.eMedicine.com
16. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL (2005). Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 45:96-101
17. Goldstein SL, Devarajan P. Progression from acute kidney injury to chronic kidney disease : a Pediatric perspective: An invited review for *Advances in Chronic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis.* 2008 July ; 15(3): 278–2