

TINJAUAN PUSTAKA

Acute Kidney Injury (AKI) pada Pasien Kritis

Arie Zainul Fatoni^{1,2}, Nurita Dian Kestriani²

1. SMF Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ Rumah Sakit Umum Daerah dr Saiful Anwar Malang
2. Departemen Anestesi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Rumah Sakit Hasan Sadikin

Abstrak

Acute kidney injury (AKI) adalah gangguan klinis yang kompleks. AKI merupakan sindrom AKI yang paling umum di *intensive care unit* (ICU) dan terjadi pada sekitar setengah dari pasien kritis yang dirawat di ICU. AKI pada pasien kritis terjadi akibat kombinasi antara paparan dan kerentanan tubuh pasien. Penyebab utama AKI dibagi menjadi tiga kategori: prerenal, renal dan postrenal. Definisi dan *staging* AKI awalnya didasarkan pada kriteria *risk injury failure loss and end stage* (RIFLE) dan kriteria *acute kidney injury network* (AKIN). Diagnosis terbaru berdasarkan pada *guideline kidney disease improving global outcome* (KDIGO) dengan berdasarkan pengukuran produksi urin dan kreatinin serum. Namun, beberapa biomarker dan terutama biomarker penarik siklus sel dapat diperiksa. Pasien dengan AKI berada pada peningkatan risiko kematian dan gangguan ginjal. Terapi AKI ditujukan untuk mengatasi penyebab dasar AKI, dan untuk membatasi kerusakan dan mencegah progresifitas serta pada kondisi tertentu diperlukan *renal replacement therapy* (RRT). Prinsip utamanya adalah untuk mengobati penyakit yang mendasarinya, untuk mengoptimalkan keseimbangan cairan dan mengoptimalkan hemodinamik, dan untuk mengobati gangguan elektrolit. Pencegahan AKI tetap berdasarkan pada resusitasi cairan dan vasopressor untuk menjaga kestabilan hemodinamik.

Kata Kunci : *Acute Kidney Injury*, biomarker, diagnosis, patofisiologi, pasien kritis, terapi

Acute Kidney Injury in Critically ill patients

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a complex clinical disorder. AKI is the most common syndrome in the intensive care unit (ICU) and usually developed approximately half of in critically ill patients. AKI occurs as the result of exposure to factors that cause AKI and the presence of factors that increase susceptibility to AKI. The main cause of AKI is divided into three category which is prerenal, renal and post renal. In the past, definition and staging of AKI is based on risk injury failure loss and end stage (RIFLE) criteria and acute kidney injury network (AKIN) criteria. Now, diagnosing AKI with kidney disease improving global outcome (KDIGO) clinical practice guideline based on measuring urine output and creatinine level. However, some biomarkers especially biomarker which work on cell lifecycle can be checked. Patients with AKI have escalation of mortality rate and renal failure. The goals of AKI's treatments are to limit the injury and prevent progressivity of the disease. The prime principal is to treat the main cause which is the sepsis, to optimalize fluid balance and hemodynamic, and to resolve electrolyte disturbance and in some case there will be a place for renal replacement therapy (RTT) in the treatment of AKI. Preventing AKI is also based on resuscitation and vasopressor to achieve stable hemodynamic.

Key word: Acute Kidney Injury, biomarker, critically ill patients, diagnostic, pathophysiology, therapy

Korespondensi: Arie Zainul Fatoni, dr., SpAn SMF Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ Rumah Sakit Umum Daerah dr Saiful Anwar Malang ,Jl. Dr. Soetomo No 12 Malang ,Email ariezainulfatoni@gmail.com

Pendahuluan

Acute Kidney Injury (AKI) merupakan salah satu komplikasi serius yang muncul pada pasien pasien kritis. AKI adalah salah satu dari kondisi patologis yang memengaruhi struktur dan fungsi ginjal. Hal ini berkaitan erat dengan meningkatnya angka mortalitas dan risiko untuk terjadinya *chronic kidney disease* (CKD).¹ AKI adalah penurunan fungsi ginjal yang terjadi secara mendadak yang meliputi, namun tidak terbatas pada *acute renal failure* (ARF). Hal tersebut merupakan suatu sindrom klinis yang luas yang mencakup berbagai etiologi, termasuk penyakit ginjal tertentu (misalnya nefritis interstisial akut, penyakit ginjal glomerulus akut dan vaskulitis); kondisi tidak spesifik (misalnya iskemia, cedera toksik); serta patologi ekstrarenal (misalnya, azotemia prerenal, dan akut nefropati obstruktif postrenal).²

Insiden AKI di dunia didapatkan bahwa 20 % pasien yang dirawat di rumah sakit mengalami AKI. Salah satu faktor risiko timbulnya AKI di rumah sakit adalah pasien dalam kondisi sakit

kritis. Oleh sebab itu, prevalensi AKI pada pasien kritis cukup tinggi yaitu sekitar 50% dan sekitar 20%–30% nya membutuhkan *renal replacement therapy* (RRT). Kematian pada pasien ICU dengan AKI dilaporkan lebih dari 50% dan akan meningkat menjadi 80 % pada pasien yang membutuhkan.^{3,4} Studi di Asia menunjukkan, AKI di Asia Timur sebesar 19,4%; di Asia Selatan sebesar 7,5%; di Asia Tenggara mencapai 31,0%; Asia Tengah 9,0% dan 16,7% di Asia Barat. Sedangkan mortalitas pasien karena AKI sebesar 36,9% di Asia Timur, 13,8% Asia Selatan dan 23,6% pada Asia Barat.⁵

Etiologi dari AKI sangat banyak tetapi secara umum dibagi menjadi pre renal, renal dan post renal. Patofisiologi AKI meliputi gangguan yang kompleks pada vaskular, tubular, faktor inflamasi dan faktor-faktor lain seperti gangguan hemodinamik, infeksi serta toksin. Apabila AKI terus berlanjut maka akan diikuti oleh pembentukan fibrosis yang berakhir dengan CKD. Sampai saat ini belum ada terapi spesifik yang dapat mengobati AKI, maka pengenalan dan manajemen yang dilakukan secara dini

Tabel 1 Klasifikasi *Acute Kidney Injury*

Kategori	Kriteria kadar serum kreatinin dan GFR			Kriteria UO
	RIFLE	AKIN	KDIGO	
(1) <i>Risk</i>	> 1,5 kali nilai dasar atau GFR >25% nilai dasar	>0,3 mg/dL atau kenaikan >150% – 200% (1,5 – 2x lipat) nilai dasar	1,5 – 1,9x Nilai dasar atau peningkatan >03 mg/dL (>26,5/μmol/L)	<0,5 mL/kgBB/jam selama 6 – 12 jam
(2) <i>Injury</i>	>2,0 kali nilai dasar atau GFR >50% nilai dasar	>200% – 300% (>2 – 3x lipat) nilai dasar	2,0 – 2,9x nilai dasar	<0,5 mL/kgBB/jam, >12 jam
(3) <i>Failure</i>	>3,0 kali nilai dasar atau >4 mg/ dL dengan kenaikan akut >0,5 mg/dL atau GFR >75% nilai dasar	>300% (>3x lipat) nilai dasar atau >4,0 mg/dL dengan peningkatan akut minimal 0,5 mg/dL	3x nilai dasar atau peningkatan serum kreatinin sampai >4,0 mg/dL (>353,6 /μmol/L) atau inisiasi terapi pengganti ginjal	<0,3 mL/kgBB/jam, >24 jam atau anuria >12 jam
<i>Loss</i>	Penurunan fungsi ginjal menetap selama lebih dari 4 minggu			
End stage	Penurunan fungsi ginjal menetap selama lebih dari 3 bulan			

Keterangan: glomerular filtration rate (GFR); urine output (UO)

Tabel 2 Penyebab Acute Kidney Injury (AKI)

Paparan	Kerentanan
Sepsis	Dehidrasi/depleksi volume
Sakit kritis	Usia lanjut
Syok Sirkulatori	Jenis kelamin perempuan
Luka bakar	Ras kulit hitam
Pembedahan kardiak (terutama dengan cor pulmonary bypass (CPB))	CKD
Pembedahan nonkardiak mayor	Penyakit kronik (jantung,paru,liver)
Obat-obatan nefrotoksik	Diabetes militus
Agen radiokontras	Kanker
Tanaman dan hewan beracun	Anemia

sangat dibutuhkan. Pengenalan secara dini pasien dengan risiko AKI dapat menghasilkan *outcome* yang lebih baik daripada melakukan terapi pada AKI yang sudah ditegakkan.^{2,6} Oleh karena itu, pada artikel ini kita akan membahas mengenai deteksi dini, manajemen awal dan pencegahan pasien pasien kritis yang mengalami AKI supaya tidak jatuh pada kondisi CKD yang bersifat irreversibel.

Tinjauan pustaka

Definisi

Acute renal failure (ARF) adalah penurunan *glomerular filtration rate* (GFR) yang cepat (dalam hitungan jam sampai hari). Manifestasi dari ARF seperti peningkatan *blood urea nitrogen* (BUN), serum kreatinin dan penurunan produksi urin. Istilah ARF pertama kali diperkenalkan oleh Homer W. Smith dalam buku *The kidney-structure and function in health and disease* (1951). Namun, disayangkan definisi biokimia yang tepat tentang ARF tidak pernah diusulkan.^{2,7} Pada tahun 2004, *Acute dialysis quality initiative* (ADQI) mempublikasikan klasifikasi *risk, injury, failure, loss and end stage renal disease* (RIFLE) untuk menggambarkan spektrum gangguan fungsi ginjal akut secara luas. Pembagian 5 stadium perubahan akut fungsi ginjal ini merubah paradigma penggunaan istilah ARF menjadi AKI. Istilah AKI dianggap lebih baik dalam menggambarkan perubahan fungsi ginjal dari yang kecil sampai kebutuhan terhadap terapi

penggantian ginjal. Menurut kriteria RIFLE, AKI didefinisikan sebagai peningkatan serum kreatinin $\geq 50\%$ dari nilai awal dan atau penurunan GFR $\geq 25\%$ dan atau penurunan produksi urin kurang dari 0,5 cc/kgbb dalam 6 jam atau lebih yang terjadi dalam kurun waktu kurang dari 7 hari.^{8,9} Setelah munculnya klasifikasi RIFLE, beberapa penelitian tentang AKI mulai berkembang pesat. Penelitian pada 9210 pasien menunjukkan peningkatan serum kreatinin ≥ 0.3 mg/dL berhubungan dengan peningkatan mortalitas pasien AKI. Hal ini memicu *acute kidney injury network* (AKIN) mengeluarkan klasifikasi AKI menjadi 3 stadium pada tahun 2007. Pada tahun 2012, *kidney disease improving global outcomes* (KDIGO) mengeluarkan panduan untuk tentang AKI yang mengkolaborasikan dua kriteria AKI sebelumnya.^{8,9}

Epidemiologi dan Faktor Risiko

Sebanyak 70% pasien ICU memiliki beberapa derajat disfungsi ginjal, dan sekitar 5% pasien ICU memerlukan terapi pengganti ginjal. Disfungsi ginjal yang terjadi pada pasien yang sakit kritis sekarang disebut AKI. Kondisi ini mirip dengan sindrom gangguan pernapasan akut (*Acute Respiratory Distress Syndrome / ARDS*) karena biasanya terjadi sebagai bagian dari kegagalan multiorgan pada pasien dengan peradasngan sistemik progresif. Penderita AKI yang membutuhkan hemodialisis memiliki angka kematian 50%–70%, yang belum berubah selama 30 tahun terakhir.¹⁰

Tabel 3 Etiologi AKI di ICU

Prerenal	Intrarenal	Postrenal
Depleksi volume intravaskular Kehilangan cairan GI (muntah,diare) kehilangan cairan ginjal (diuretik) luka bakar,perdarahan, redistribusi cairan (pankreatitis,sirosis)	ATN Iskemik induksi-toksin, obat,kontras in travena,rabdomiolisis,hemolisis masif,sindrom lisis tumor	Obstruksi saluran kencing atas nefrolitiasis hematoma aneurisma aorta neoplasma
Penurunan tekanan perfusi renal Syok (sepsis) obat-obatan vasodilator vasokonstriksi arteri preglomerular (<i>afferent</i>) vasodilatasi arteri postglomerular	Nefritis Interstitial akut <i>Drugs-induced</i> ,infeksi/sepsis,penyakit iskemik,keganasan	Obstruksi saluran kencing bawah Striktur uretra hematoma penyakit prostat neurogenic bladder malposisi kateter uretra neoplasma
Penurunan curah jantung Gagal jantung iskemik miokardial	Glomerulonefritis akut postinfeksi Vaskulitis sistemik rapidly progressive glomerulonephritis Vaskular Penyakit arterotrombolik rombosis renal arteri atau vena diseksi arteri renalis hipertensi malignan Sindrom Hepatorenal peningkatan tekanan intra-abdomen	

Ginjal merupakan organ yang cukup kuat untuk melindungi dari paparan berbahaya tanpa merubah struktur dan fungsional ginjal secara signifikan. Oleh karena itu, perubahan akut pada fungsi ginjal menunjukkan adanya gangguan sistemik yang parah dan dapat memiliki prognosis yang buruk. Risiko terjadinya AKI meningkat akibat terjadinya paparan untuk faktor-faktor yang mengakibatkan AKI atau adanya faktor-

faktor yang meningkat terhadap kerentanan terjadinya AKI. Faktor yang menentukan kerentanan terhadap AKI termasuk dehidrasi, karakteristik demografis tertentu dan predisposisi genetik, komorbiditas akut dan kronik, serata pengobatan. Oleh karena itu, mengetahui faktor risiko individu sangat penting untuk mencegah terjadinya AKI.²

Tabel 4 Perbedaan AKI berdasarkan urinalisis

Parameter	Prerenal	Renal	Postrenal
Dipstik	0 atau protein trace	Protein ringan – sedang, hemoglobin, leukosit	0 atau protein trace, sel merah dan putih
Endapan	Cast hyalin sedikit	Cast granular dan selular	Kemungkinan Cast crystal dan seluler
Serum BUN/ Kreatinin	20	10	10
Osmolalitas urin	>500	<350	<350
Natrium urin	<20	>30	
Kreatinin urin/serum	>40	<20	<20
Urea urin/serum	>8	<3	<3
FENa	<1%	>1%	>1%
FEUr	<35%	>50%	

Tabel 5 Manajemen AKI

Derajat AKI	Manajemen
Risiko tinggi	Menghentikan segala agen nefrotoksik jika dimungkinkan Memastikan status volume dan tekanan perfusi Pikirkan pemantauan hemodinamik fungsional Pemantauan serum kreatinin dan produksi urin Menghindari hiperglikemi Pikirkan prosedur alternatif hingga radiokontras
Derajat 1	Prosedur diagnostik non-invasif Pikirkan prosedur diagnostik invasif
Derajat 2	Cek untuk perubahan pada dosis obat Pikirkan terapi pengganti ginjal / RRT Pikirkan pemindahan ke ICU
Derajat 3	Hindari kateter subklavia jika memungkinkan

Patogenesis AKI

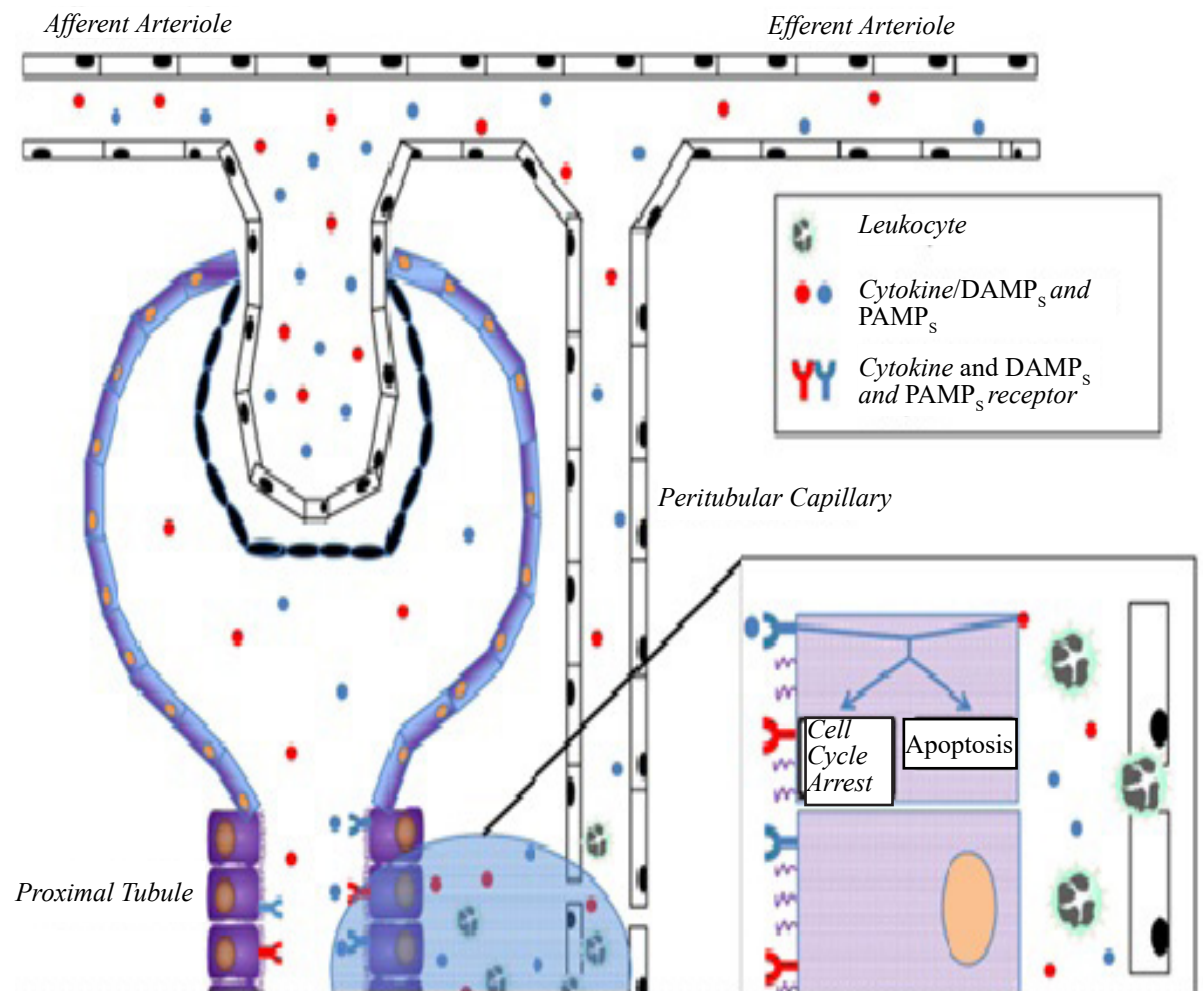
Penyebab AKI pada pasien kritis dapat dibagi menjadi tiga kategori utama yaitu prerenal, renal dan pascarenal dengan etiologi yang bermacam-macam (Tabel 3). Etiologi prerenal biasanya terjadi pada AKI diluar rumah sakit (*community acquired*) atau didalam rumah sakit (*hospital acquired*). Angka kejadian etiologi prerenal mencapai 70% dari seluruh AKI yang terjadi diluar rumah sakit dan 40% yang terjadi didalam rumah sakit.¹¹⁻¹⁴ Normalnya ginjal menerima pasokan darah yang sangat besar sekitar 1100 mL/menit atau sekitar 20%–25% dari curah jantung. Tujuan utama dari tingginya aliran darah tersebut adalah menyediakan cukup plasma untuk laju filtrasi glomerulus yang tinggi yang dibutuhkan untuk pengaturan volume tubuh dan konsentrasi zat terlarut secara elektif. Oleh karena itu, penurunan aliran darah ke ginjal <20%–25% biasanya diikuti oleh menurunnya GFR serta penurunan keluaran air dan zat terlarut. Sehingga penurunan secara akut ini akan menimbulkan kerusakan atau bahkan kematian sel-sel ginjal terutama sel epitel tubulus. Jika penyebab AKI tidak dikoreksi dan hipoksia terus terjadi lebih dari beberapa jam maka dapat berkembang menjadi AKI prerenal.¹²

Etiologi intrarenal disebabkan oleh semua gangguan ginjal baik di tubuli ginjal, parenkim, glomeruli, maupun pembuluh darah ginjal. Gagal ginjal intrarenal biasanya terjadi didalam rumah sakit (*hospital-acquired*) atau terjadi sebagai kelanjutan dari gagal ginjal prerenal (hipoperfusi) yang terjadi di luar rumah sakit dan tidak

ditatalaksana dengan baik sehingga berlanjut menjadi *tubular necrosis acute* (TNA). TNA paling sering disebabkan oleh sepsis (50%), obat-obatan nefrotoksik (35%), dan keadaan iskemia (15%). Beberapa faktor dapat menjadi predisposisi AKI renal adalah hipertensi, gangguan jantung, gangguan hati, diabetes mellitus, usia lanjut, atau penyakit vaskular perifer.¹¹

Kategori AKI renal dapat dibagi menjadi : (1) Keadaan yang mencederai glomerulus (2) Keadaan yang merusak epitel tubulus ginjal, dan (3) Keadaan yang menyebabkan kerusakan interstisium ginjal (4) Keadaan yang mencederai kapiler glomerulus atau pembuluh darah kecil ginjal lainnya. Jenis penggolongan ini berdasarkan pada lokasi cedera primer, namun karena sistem pembuluh darah ginjal dan sistem tubulus secara fungsional saling bergatung maka kerusakan pembuluh darah ginjal dapat mengakibatkan kerusakan tubulus, begitu juga sebaliknya.^{12,13}

Keadaan cedera kapiler glomerulus dapat terjadi pada kasus glomerulonefritis. Glomerulonefritis merupakan jenis AKI yang merusak glomerulus akibat kelainan reaksi imun. Kurang dari 95% pasien terjadi kerusakan glomerulus 1 sampai 3 minggu setelah mengalami infeksi seperti radang tenggorok streptokokus, tonsilitis streptokokus, atau bahkan infeksi kulit streptokokus. Bukan infeksi itu sendiri yang merusak ginjal, namun selama beberapa minggu sewaktu antibodi terhadap streptokokus terbentuk, antibodi dan antigen bereaksi satu sama lain membentuk kompleks



Gambar 1 Mekanisme DAMPs, PAMPs, dan sitokin pada AKI¹⁹

imun tak larut yang kemudian terperangkap di glomerulus, terutama di bagian membran dasar glomeruli. Begitu kompleks imun yang tertimbun di glomeruli, banyak sel glomeruli proliferasi terutama sel mesangial yang terletak diantara endotel dan epitel. Selain itu sejumlah leukosit juga terperangkap di glomeruli. Banyak glomeruli menjadi tersumbat oleh reaksi inflamasi ini, dan yang tidak tersumbat menjadi lebih permeabel yang memungkinkan protein dan sel-sel darah merah bocor dari darah kapiler glomerulus masuk ke filtrat glomerulus. Pada kasus yang berat hampir seluruh fungsi ginjal dapat terhenti dan dapat berkembang menjadi gagal ginjal kronis.^{11,12}

Patofisiologi kerusakan tubulus ginjal dapat disebabkan oleh iskemia berat dan pasokan oksigen dan zat makanan ke sel epitel tubulus yang

tidak adekuat. Selain itu juga dapat disebabkan juga oleh racun, toksin, atau obat-obatan yang merusak sel-sel epitel tubulus. Iskemia disebabkan oleh syok sirkulasi atau gangguan lain yang dapat mengganggu pasokan aliran darah ke ginjal. Jika iskemia cukup berat maka pasokan makanan dan oksigen ke sel-sel epitel tubulus ginjal akan terganggu. Jika terus menerus berlangsung maka kerusakan atau penghancuran sel-sel epitel dapat terjadi dan akan menyebabkan sel-sel tubulus dapat terlepas. Sel-sel ini dapat menyumbat banyak nefron sehingga keluaran urin dari nefron akan tersumbat. Nefron akan seringkali gagal mengekskresi urin selama tubulus masih tersumbat. Penyebab tersering kerusakan epitel tubulus akibat iskemia adalah penyebab prerenal dari AKI yang berhubungan dengan syok sirkulasi.

Penyebab lainnya adalah karena racun dan obat-obatan. Obat-obatan yang dapat menyebabkan AKI seperti karbon tetraklorida, logam berat (air raksa dan timah hitam), media radio kontras, etilen glikol, insektisida, dan beberapa obat lain seperti tetrasiklin, aminoglikosida, acyclovir, *non steroid anti inflammatory drugs* (NSAIDs) dan cisplatinum yang digunakan untuk pengobatan kanker tertentu.^{12,13}

Intrarenal AKI juga dapat disebabkan oleh kerusakan intersisium dan kapiler - kapiler ginjal. Kerusakan intersitium terjadi pada kasus nefritis yang disebabkan oleh reaksi alergi yang disebabkan oleh obat-obatan (penicillins, cephalosporins dan sulfonamides) dan infeksi (bakteri seperti *sleptospirosis*, *legionella*, *pyelonephritis* dan virus, seperti virus hanta). Sedangkan kerusakan vaskular ginjal biasanya disebabkan oleh penyakit yang merusak vaskularisasi ke ginjal sehingga menurunkan perfusi dan GFR. Beberapa penyakit yang menyebabkan kerusakan vaskular ke ginjal yaitu krisis hipertensi, penyakit tromboemboli, preeklampsia/eklampsia, dan *hemolyticuremic syndrome* (HUS)/*thrombotic thrombocytopenia purpura* (TTP).¹¹⁻¹³

AKI pascarenal terjadi akibat obstruksi pada saluran air kemih apapun etiologinya. Obstruksi dapat terjadi di bawah kandung kemih (uretra) atau pada kedua ureter yang akan menghambat aliran urin. Beberapa penyebab AKI pascarenal adalah sumbatan bilateral ureter atau pelvis renalis oleh batu atau gumpalan darah yang besar, sumbatan kandung kemih, dan sumbatan di uretra.^{11,12,14}

AKI pada pasien sepsis

AKI pada pasien sepsis merupakan gangguan fungsi dan kerusakan organ akut pada ginjal yang disebabkan oleh sepsis. Sepsis merupakan penyebab AKI yang terbanyak pada pasien yang sakit kritis. AKI terjadi pada sekitar 22% – 45 % pasien sepsis, dengan tingkat mortalitas sekitar 41%. Studi dari 57 orang dewasa yang dirawat di ICU Australia dan New Zealand teridentifikasi AKI pada 11,7% dari 120.123 pasien. Hasil analisis dari 276.731 pasien rawat inap hingga 170 orang dewasa yang di ICU dari UK *intensive care national audit and research center* teridentifikasi

adanya sepsis dan AKI pada 8.246 rawat ICU pada 24 jam pertama. Pada penelitian kohort lain, AKI juga didapatkan pada 17,7% dari 722 pasien ICU terutama yang menderita penyakit infeksi. Begitu pula pada pasien anak, sepsis juga berperan penting mengembangkan AKI terutama pada penyakit yang kritis. Infeksi teridentifikasi sebagai prediktor independen AKI di studi kohort dari 2.106 anak yang menderita penyakit kritis dengan insiden AKI sebanyak 18%.^{9,15}

Sepsis adalah kelainan fisiologis, patologis, dan biokimia, yang diinduksi oleh infeksi. Sepsis merupakan suatu kondisi kompleks yang ditandai dengan proses inflamasi dan koagulasi yang teraktivasi secara simultan sebagai respons terhadap infeksi mikroorganisme. Respons tersebut bermanifestasi sebagai suatu inflamasi sistemik melalui pelepasan sitokin proinflamasi, prokoagulasi, dan adhesi molekul dari sel imun atau endotel yang rusak. Sepsis dapat diartikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa oleh karena disregulasi dari respons tubuh terhadap infeksi. Kriteria klinis untuk sepsis termasuk diantaranya dicurigai atau didokumentasikan terjadinya infeksi serta peningkatan akut dua atau lebih skor *sequential organ failure assessment* (SOFA) sebagai suatu tanda disfungsi organ.¹⁶⁻¹⁸

Mekanisme terjadinya AKI pada pasien sepsis masih belum jelas. Pada awalnya ada yang menyebutkan bahwa AKI pada sepsis disebabkan oleh vasokonstriksi dan iskemik renal. Hal ini disebabkan oleh penurunan *renal blood flow* (RBF) yang disebabkan oleh penurunan profil hemodinamik. Teori ini didukung oleh penelitian yang berdasarkan pada pemaparan endotoksin pada model sepsis. Penelitian terbaru ternyata menunjukkan hasil yang berbeda yaitu pada model AKI pada sepsis terjadi fase hiperdinamik yang meningkatkan RBF. Walaupun terjadi peningkatan RBF, pada ginjal terjadi hiperemi global yang berakhir pada AKI dalam beberapa jam. Fenomena ini menunjukkan bahwa RBF tidak berhubungan langsung dengan GFR. Hal ini terjadi karena perubahan pada arterioler aferen dan eferen glomerular, dimana dilatasi pada arterioler eferen lebih besar dibandingkan dengan arterioler aferen glomerular sehingga terjadi penurunan tekanan filtrasi glomerular yang menurunkan

GFR walaupun RBF meningkat atau normal. Penelitian terbaru juga menyatakan bahwa walaupun RBF meningkat, iskemia renal akan tetap terjadi dikarenakan terjadinya intrarenal shunting.⁹

Teori lain dari terjadinya AKI pada pasien sepsis yaitu teori injuri dari tubular (*inflammatory theory of acute kidney injury*). Teori ini menyatakan bahwa pada sepsis terjadi ultrafiltrasi darah yang mengandung zat-zat toksik yang menginisiasi stress dan kerusakan tubular. Zat-zat toksik dalam darah pasien sepsis seperti sitokin, *nitric oxide* (NO), *chemokine*, fragmen-fragmen komplemen. Zat-zat tersebut akan terkonsentrasi pada lumen tubular yang menyebabkan kerusakan pada tingkat tubular.⁹ Sitokin seperti IL-6, IL-10 dan faktor inhibisi migrasi makrofag berperan penting dalam perkembangan dari AKI. Saat sepsis, infeksi akan memicu respons host untuk mengaktifasi epitel renal dan sel dendritik melalui interaksi reseptor seperti *toll like receptor* (TLR), *C-type lectin receptors*, *retinoic acid inducible gene 1-like receptors*, dan *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor*. Akibatnya terjadi up-regulasi dari gen transkripsi inflamasi dan inisiasi imun *innate*. Badai sitokin yang terjadi pada fase awal sepsis yang parah mengaktifasi leukosit, sel endotel dan sel epitel menyebabkan aktivasi leukosit dan platelet, disfungsi mikrovaskular, hipoksia dan kerusakan jaringan. Leukosit meninggalkan kapiler peritubular dapat mengaktifkan secara langsung sel epitel tubular untuk melepaskan mediator pro-inflamasi dan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs). DAMPs, *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), dan sitokin proinflamasi akan difiltrasi di glomerulus, memasuki tubulus proksimal dan dapat mengubah status metabolik dan fungsional dari sel epitel tubulus. Molekul-molekul ini berikatan dengan TLR-2 dan TLR-4 untuk mengaktifasi sel tubulus. TLR-4 telah dibuktikan pada hewan studi dapat menyebabkan kerusakan renal, namun belum pada manusia. Pada manusia telah diketahui bahwa *high mobility group box 1* (HMGB1) merupakan ligan dari TLR-4 sehingga bila berikatan akan menstimulasi respon pro-inflamasi yaitu *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), *monocyte chemoattractant protein*

1 (MCP-1) dan beberapa *heme-oxygenase*. Endotoxin yang berada di tubulus juga berikatan pada TLR-4 menyebabkan stress oksidatif pada sel.^{15,19}

Teori ini didukung oleh data eksperimental yang membuktikan pemberian antagonis TLR menimbulkan AKI pada sepsis, bahkan endotel ginjal dan sel tubular mengekspresikan reseptor sitokin dan melepaskan molekul pro inflamasi yang menarik sel T menuju ginjal. Hal ini akan menyebabkan apoptosis tubular ginjal. Pada sel tubulus yang dikultur dengan komponen bakteri atau plasma dari pasien luka bakar berat dan AKI memproduksi *reactive oxygen species* (ROS) atau mengalami apoptosis. Apoptosis sel renal sangat terlihat pada histologi ginjal pada tikus dengan AKI dengan kerusakan tubulus yang minimal atau inflamasi. Hipoksia seluler juga dapat ditemukan akibat adanya ROS yang beredar.^{15,19} Penelitian tingkat histopatologi pada model hewan sepsis yang mengalami AKI menunjukkan bahwa pada pasien sepsis hanya terjadi perubahan histologis yang kecil dan sebaliknya terjadi perubahan fungsi ginjal nyata. Ini semakin menunjukkan bahwa pencegahan dan intervensi dini (24-48 jam) sepsis sangat penting untuk penanganan AKI pada pasien sepsis.^{9,20,21}

Biomarker pada AKI

Beberapa biomarker yang digunakan untuk mendeteksi dini terjadinya stress pada ginjal yang dapat berujung AKI seperti *cystatin C*, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), *kidney injury molecule* (KIM-1), *tissue inhibitor of metalloproteinase-2* (TIMP-2) dan *insulin-like growth factor binding protein* (IGFBP-7). *Cystatin C* merupakan protein yang diproduksi oleh sel berinti yang akan dieliminasi oleh GFR. *Cystatin C* hampir sama fungsinya seperti serum kreatinin tetapi *Cystatin C* tidak tergantung pada massa otot seperti kreatinin. Pada pasien kritis *Cystatin C* akan muncul 1-2 jam lebih dini pada pasien AKI dibandingkan dengan serum kreatinin. NGAL dan KIM-1 merupakan biomarker yang diproduksi di ginjal saat ginjal terpapar zat-zat nefrotoksik dan stress inflamasi, sedangkan TIMP-2 dan IGFBP-7 merupakan protein yang menginisiasi *cell cycle arrest* untuk melindungi ginjal saat terjadi stress di sel-sel ginjal.^{9,22}

Suatu penelitian tahun 2017 meneliti beberapa marker yang dapat digunakan untuk memprediksi AKI. Tiga belas biomarker yang diteliti terdiri dari marker kerusakan endotel *soluble thrombomodulin (sTM)*, *plasminogen 1 (PAI-1)*, protein C dan *E-selectin* dan bahan koagulasi (hitung platelet, *fibrin degradation product*, fibrinogen, *α 2-plasminogen inhibitor*, antithrombin III, plasminogen, *thrombo-antithrombin complex*, *plasmin α 2 plasmin inhibitor complex*). Hasil dari penelitian ini adalah hanya sTM yang merupakan faktor independen yang secara signifikan meningkat dibanding dengan biomarker lainnya. *Thrombomodulin* adalah reseptor trombin yang diekspresikan di permukaan sel endotel. Bila trombin berikatan dengan reseptornya ini maka protein C akan diaktivasi dan sTM akan dilepaskan ke aliran darah yang akan menginaktivasi fungsi prokoagulan dari trombin. Beberapa bukti ilmiah melaporkan bahwa peningkatan sTM mengindikasikan luka endotel, berhubungan dengan *disseminated intravascular coagulopathy (DIC)*, *multiple organ failure (MOF)*, dan mortalitas. *E-selectin* juga meningkat secara signifikan pada grup dengan AKI namun bukan merupakan faktor independen karena *area under curve (AUROC)* rendah.²³

Evaluasi dan Diagnosis

Pengenalan dini AKI di ICU harus dilakukan secara dini untuk mencegah timbulnya kerusakan ginjal yang permanen. Pengenalan pasien kritis dengan AKI dapat dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Dari anamnesis, kita mencari penyebab AKI seperti adanya faktor risiko pada pasien maupun riwayat gagal ginjal akut prerenal, intrarenal, maupun postrenal. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan kelompokkan menjadi tiga kategori. Pertama jika penyebabnya AKI prerenal dapat kita dapatkan : lemah badan, rasa haus, hipotensi ortostatik, nadi cepat dan dangkal, bibir kering, turgor buruk, oligouria/ anuria, serta dema paru/ tungkai. Pada AKI intrarenal, dapat kita temukan : demam, sesak nafas, hipertensi/ hipotensi, tekanan vena jugularis meningkat, *butterfly rash*, purpura, ikterik, takikardi, murmur, nadi ireguler, ronkhi, nyeri sudut kostovertebra, asites dan

hidronefrosis. Untuk penyebab pascarenal yaitu adanya tanda tanda obstruksi seperti : nyeri kolik abdomen, nyeri kencing, demam dan pembesaran ginjal/prostat.^{11,12}

Untuk mengevaluasi AKI tidak diperlukan pemeriksaan penunjang diagnostik yang mahal dan canggih untuk. Beberapa pemeriksaan penunjang yang umumnya dilakukan untuk menegakkan etiologi AKI yaitu : kadar BUN, kreatinin serum (SCr), klirens kreatinin selama 24 jam, produksi urin output, urinalisis (tabel 4), Uji serologi (*anti nuclear antibody (ANA)*, *complement C3*, *complement C4*) dan biomarker AKI (*NGAL*, *KIM-1*, *cystatin C*, *interleukin-18* dan *cell-cycle arrest biomarkers*) yang kemungkinan dapat menegakkan diagnosis dini AKI dikemudian hari. Untuk pemeriksaan radiologis, bisa kita lakukan ultrasonografi ginjal/ abdomen, CT Scan, pyelografi, angiografi, MRI dan Biopsi renal.^{11,14}

Untuk penegakan diagnosis AKI berdasarkan pada jumlah produksi urin dan kadar serum kreatinin. Kriteria diagnosis AKI menggunakan panduan KDIGO yaitu : peningkatan kadar kreatinin serum sebesar $\geq 0,3$ mg/dL (26,4 μ mol/L) atau peningkatan kadar kreatinin serum $\geq 1,5$ kali dari baseline dan diduga terjadi peningkatan dalam 7 hari atau penurunan produksi urin menjadi $\leq 0,5$ cc/jam selama lebih dari 6 jam²

Manajemen AKI

Pencegahan

Pasien dengan AKI dan peningkatan risiko AKI memerlukan perhatian yang dalam untuk status hemodinamik. Karena yang pertama, hipotensi dapat menghasilkan penurunan perfusi renal dan jika parah dapat menghasilkan AKI. Kedua, autoregulasi aliran darah pada ginjal yang cedera, sebuah mekanisme yang mempertahankan aliran yang relatif konstan pada tekanan di atas poin tertentu (secara kasarnya 65 mmHg). Manajemen tekanan darah dan *cardiac output* memerlukan titrasi cairan yang hati-hati dan medikasi cairan. Penanganan dini bertujuan mengoreksi ketidakstabilan hemodinamik. Terapi dalam manajemen hipotensi meliputi cairan, vasopresor dan protokol yang mengintegrasikan terapi - terapi dengan tujuan hemodinamik.^{2,3,9,14}

Manajemen Umum

Evaluasi pasien dengan AKI dilakukan dengan tepat untuk menentukan penyebab dengan perhatian khusus pada penyebab yang *reversible*. Evaluasi klinis AKI meliputi pemeriksaan riwayat dan fisik. Riwayat obat-obatan yang memiliki racikan berlebihan dan obat herbal atau obat tambahan. Riwayat sosial meliputi penyakit paparan hingga tropikal (contoh: malaria), saluran air, pembuangan limbah, dan paparan hewan tikus (*leptospirosis*). Pemeriksaan fisik meliputi evaluasi status cairan, tanda gagal jantung akut dan kronik, infeksi dan sepsis. Pengukuran curah jantung *preload*, *fluid responsiveness* dan tekanan intra-abdomen sebaiknya dipikirkan pada konteks klinis. Parameter laboratorium seperti serum kreatinin, BUN, dan elektrolit, hitung darah lengkap. Analisis urin dan pemeriksaan mikroskopis dapat membantu mengetahui penyebab utama AKI. Pemeriksaan penunjang terutama USG adalah komponen penting untuk evaluasi pasien dengan AKI. Sejumlah biomarker dari perubahan fungsional dan kerusakan sel seperti NGAL, KIM-1, TIMP-2 dan IGFBP-7 dapat dievaluasi untuk mengakakkan diagnosis awal, menilai risiko, dan prognosis AKI.^{2,9}

Pemantauan pasien AKI dengan pengukuran serum kreatinin dan produksi urin terhadap derajat keparahan. Begitu pula manajemen pasien AKI disesuaikan dengan derajat (tabel 5). Evaluasi pasien 3 bulan setelah AKI untuk menentukan apakah telah resolusi, onset baru atau perburukan menuju CKD. Obat-obatan nefrotoksik menyebabkan AKI pada 20% – 30% pasien. Seringkali agen seperti antimikroba (aminoglikosida, amfoterisin) dan radiokontras digunakan pada pasien berisiko tinggi untuk AKI (misalnya pada pasien dengan penyakit kritis dan sepsis). Jadi, seringkali sulit membedakan dengan tepat apa kontribusi agen ini terhadap keseluruhan AKI.^{2,9}

Beberapa hal yang dapat dilakukan seperti : menggunakan kristaloid daripada koloid, menghindari penggunaan HES (hydroxyethyl starch), melakukan kontrol gula darah dengan target glukosa plasma 110–149 mg/dL, memnerikan nutrisi dengan target energi 20–30 kkal/kg/hari, Menghindari pembatasan intake

protein dengan tujuan mencegah atau menunda RRT, Tidak menghindari penggunaan diuretik untuk mencegah AKI, menghindari penggunaan dopamin dosis rendah untuk mencegah atau mengobati AKI, menghindari penggunaan aminoglikosida dan menggunaa vasopressor pada pasien sepsis.^{2,9,14}

Terapi Berdasarkan Etiologi yang Spesifik AKI Prerenal

Manajemen AKI prerenal dapat dilakukan dengan : mengoptimalisasi hemodinamika dan buat pemantauan yang tepat termasuk monitor invasif bila sesuai, resusitasi cairan (secara umum resusitasi berbasis kristaloid diberikan sesuai kebutuhan, dimana larutan garam lebih diutamakan pada awalnya. Pada pasien dengan syok septik dan hypoalbuminemia, suplemen albumin mungkin memiliki efek yang lebih baik), mengelola tekanan darah dengan target tekanan arteri rata-rata/*mean arterial pressure* (MAP) dari 65 sampai 80 mmHg pada pasien yang memiliki riwayat hipertensi kronis.¹⁴ Penggunaan diuretik, manintol, dan dopamin dosis-ginjal belum menunjukkan adanya hasil terapi yang bermanfaat (namun diuretik dapat digunakan untuk mengatur volume pada kondisi hipervolemia).

Untuk penyebab seperti sindroma hepato-ginjal, dapat dilakukan transplantasi hati. Apabila ditemukan hipertensi intra-abdomen/sindroma kompartemenabdomen, terapinya meliputi anestesi dalam, blokade neuromuskular, paracentesis, dekompresi nasogastrik dan rektum, meminimalkan/koreksi keseimbangan cairan positif (termasuk ultrafiltrasi/hemodialisis), vasopressor (dengan target *abdominal perfussion pressure* (APP) > 60 mmHg). Pada kasus *cardio renal syndrome*, dapat dilakukan tindakan seperti: mengoptimalkan curah/perfusi jantung dan penurunan kongesti vena.¹⁴

AKI Intrarenal

Manajemen AKI intrarenal pada prinsipnya ialah menangani penyebab AKI seperti menghindari zat pemicu alergen, menghindari toksin dan obat-obatan nefrotoksik, memberikan steroid dan immunosupressif, mengurangi penggunaan kontras, pemberian antibiotik, vasopressor dan

cairan pada pasien sepsis.^{9,14,19}

Postrenal

Menangani penyebab obstruksi (misalnya : pemasangan stent ureter, nefrostomi, pemasangan selang kateter).¹⁴

Terapi Pengganti Ginjal (RRT)

Keputusan untuk memulai RRT berdasarkan pada manifestasi klinis paling banyak volume *overload* dan abnormalitas serum biokimia (azotemia, hiperkaliemia, asidosis metabolik parah). Pendekatan keseluruhan harus disesuaikan dengan konteks individual. Beberapa indikator yang dapat digunakan untuk inisiasi RRT yaitu: anuria (tidak adanya produksi urin hingga 6 jam), oliguria berat (produksi urin <200 mL lebih dari 12 jam), hiperkalemia (konsentrasi kalium >6,5 mmol/L), asidosis metabolik berat (pH<7,2 disamping tekanan parsial karbondionoksida normal atau rendah pada darah arteri), volume *overload* (terutama edema pulmoner yang tidak respon terhadap diuretik), azotemia berat (konsentrasi urea >30 mmol/L atau konsentrasi kreatinin>300µmol/L) dan terjadinya komplikasi klinis akibat uremia (contoh : *uremic encephalopathy*, perikarditis, neuropati).^{3,22}

Belum ada studi sistematis yang menunjukkan keuntungan definitif modalitas RRT *continous* vs *intermittent* pada pasien yang jangka pendek atau penyelamatan ginjal. Namun pada konsensus saat ini, *continous* RRT (CRRT) sebagai yang pilihan tepat pada pasien AKI dengan hemodinamik tidak stabil, *overload* cairan, katabolisme atau sepsis. Secara umum RRT pada AKI mempunyai tujuan seperti : menjaga keseimbangan cairan, elektrolit dan asam-basa, mencegah efek lanjut yang berbahaya dari AKI, memberikan waktu rekoveri ginjal dan memberikan kesempatan terapi lain (antibiotik, nutrisi) tanpa timbulnya komplikasi.^{2,3,22}

RRT dibagi menjadi 3 yaitu *intermittent hemodialysis* (IHD), *sustained low efficiency dialysis* (SLED) dan *continous* RRT (CRRT). IHD mempunyai karakteristik seperti: menggunakan membran semipermeable dengan aliran yang berlawanan antara darah dan dialysate, *fluid removal* diperantarai oleh perbedaan tekanan, sedangkan *solute removal* diperantarai oleh

perbedaan konsentrasi. Pada teknik ini dapat timbul komplikasi: hipotensi, infeksi dan aritmia.¹⁴ Sedangkan pada teknik SLED dilakukan dengan merendahkan *solute removal* dengan memanjangkan durasi dari mesin IHD sehingga *solute removal* dan *fluid removal* lebih cepat dari CRRT tetapi lebih lambat dari IHD. Biasanya diindikasikan pada pasien dengan MAP di atas 70 mmHg yang disupport dengan obat-obatan vasopressor dan intotropik.¹⁴

Prinsip kerja CRRT hampir sama dengan fungsi ginjal normal yang memproses darah secara gradual dan lambat untuk membuang racun, kelebihan cairan, *uremic toxins*, dan mengatur elektrolit. CRRT dijalankan dalam 24 jam atau lebih sehingga dapat dijalankan pada pasien dengan gangguan hemodinamik. CRRT dapat melakukan *fluid exchange* 24 L–30 L cairan per hari yang mencegah terjadi *overload* cairan dan biasanya menggunakan cairan buffer yang mengandung HCO₃ atau citrate. Pada teknik CRRT menggunakan antikoagulan seperti heparin dengan dosis 1000–2000 unit bolus dan diikuti infus kontinyus 300–500 unit per jam. Target APTT 1,5–2x kontrol (dievaluasi tiap 6 jam).^{14,24}

Mekanisme kerja CRRT yaitu : ultrafiltrasi (perpindahan cairan melalui membran semi permeabel dikarenakan perbedaan tekanan), konveksi (perpindahan satu arah dari zat terlarut melalui membran semi permeabel) dan difusi (perpindahan partikel dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah).¹⁴ Tipe - tipe CRRT adalah *Slow continuous ultrafiltration* (SCUF), *continuous venovenous hemofiltration* (CVVH), *continuous venovenous hemodialysis* (CVVHD), dan *continuous venovenous hemodiafiltration* (CVVHDF). SCUF adalah terapi hemofiltrasi yang digunakan dengan teknik ultrafiltrasi sehingga dapat mengeluarkan cairan saja. Biasanya digunakan pada *overload* cairan tetapi tidak azotemia serta refrakter terhadap diuretik seperti edema paru, sepsis, gagal jantung dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Terapi ini hanya menggunakan hemofilter dan tidak menggunakan dialisat atau cairan pengganti.^{24–27}

CVVH merupakan teknik vena ke vena yang berdasarkan pada prinsip konveksi dan ultrafiltrasi. Terapi ini menggunakan hemofilter

dan cairan pengganti (cairan elektrolit fisiologis). Cairan pengganti dapat diletakkan pada sebelum ataupun sesudah filter. CVVH diindikasikan untuk uremia atau asidosis berat atau ketidakseimbangan elektrolit dengan atau tanpa kelebihan cairan. Pada CVVHD menggunakan prinsip difusi dan ultrafiltrasi. Teknik ini memompakan darah menuju filter dengan cairan dialisat (cairan kristaloid yang berisi elektrolit, glukosa, dan buffer) di luar kompartemen hemofilter. Cairan dialisat mempunyai arah yang berlawanan dengan darah yang dipompa. CVVHD serupa dengan hemodialisis dan efektif mengeluarkan substansi / toksin metabolit dengan berat molekul berukuran kecil sampai sedang.²⁴⁻²⁷

Mode CRRT yang terakhir yaitu CVVHDF. CVVHDF ini menggunakan prinsip difusi, konveksi dan ultrafiltrasi untuk mengeluarkan sisa metabolisme dan air. CVVHDF memompakan darah menuju filter dengan cairan dialisat di luar kompartemen hemofilter dengan arah yang berlawanan dan cairan pengganti diberikan pada setelah filter. Tujuan terapi konveksi untuk berat molekul berukuran sedang dan terapi difusi untuk mengeluarkan substansi dengan berat molekul kecil. Laju cairan pengganti adalah 1.000–2.000 mL/jam. Laju yang lambat tidak akan efektif untuk pengeluaran solute secara konveksi.⁴⁻²⁷

Pada beberapa trial klinis pada RRT menyarankan bahwa durasi rata-rata terapi RRT yaitu 12–13 hari. Pemulihan fungsi ginjal awal dapat dievaluasi selama RRT dengan pengukuran serial serum kreatinin dan juga produksi urin. Peningkatan secara spontan produksi urin >400 mL/hari dideskripsikan sebagai prediktor baik penghentian RRT yang berhasil.^{3,25,27}

Daftar pustaka

1. Elhasan E, Schrier R, Vincent Jean, Abraham E. Acute Kidney Injury. Textbook of Critical care. Edisi ke-7. Canada: Elsevier; 2017
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter.* 2012; Suppl 2: 1–138.
3. Mohsenin V. Practical approach to detection and management of acute kidney injury in critically ill patient. *Journal of Intensive Care.* 2017; 5; 57
4. James C, Supriya K, Raesa K, Akram K. 2013. Review article epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. *Critical Care Research and Practice* 2013; 1 (1): 1 – 9. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/479730>
5. Yang L. Acute kidney injury in asia (Review). *Kidney Disease.* 2016; 2:95102
6. Paraskevi P, Vassilios L, Theodoros E, Michael M. Review article oxidative stress and acute kidney injury in critical illness: pathophysiologic mechanisms, biomarkers, interventions, and future perspectives. 2017: (1):1–11 <https://doi.org/10.1155/2017/6193694>
7. Hannon C, Murray P, Hall J, Schmidt G. Acute renal failure. Principles of critical care. Edisi ke-4. USA: McGraw-Hill companies; 2015
8. Mark E, Caroline B, Anne D, Mark A, Devonald MA, Ftouh C, Laing S, Latchem A, Lewington DV. The definition of acute kidney injury and its use in practice. 2014 <http://www.kidney-international.org>
9. Bellomo R, Keluum J, Ronco C, Wald R. Acute kidney injury in SEPSIS. *Intensive Care Med.* 2017; 43:816 – 28
10. Marino PL. The ICU Book. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014
11. Siti S, Idrus A, Aru WS, Marcellius SK, Bambang S, Ari FS. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid II Edisi ke-4. Jakarta: Interna Publishing; 2014
12. Guyton AC, Hall JE. Buku ajar fisiologi kedokteran. Edisi ke-9. Jakarta : EGC; 2014
13. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012; 2(2): 1303–53. doi:10.1002/cphy.c110041
14. Jeanine PWK, Sauer JW, Lundquist AL. Acute kidney injury. Critical care handbook of the massachusetts general hospital. Edisi ke-6. Philadelphia; 2016
15. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagsh SM. Sepsis associated acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015; 35(1): 2–11

16. Polat, G., Ugan RA, Cadirci E, Halici Z. Sepsis and septic shock: current treatment strategies and new approaches. *The Eurasian J Med.* 2017; 49(1), 53–8
17. Rhodes A, Laura EE, Waleed A, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, dkk. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock : 2016. *Intensive Care Med.* 2017: 2017(43):304–77
18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar HM, Annane DBM, dkk. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315(8), 801–10.
19. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced AKI revisited : pathophysiology, prevention, and future therapies. *Curr Opin Crit Care.* 2014; 20(6): 588–95
20. Dellepiane S, Marengo M, Cantaluppi V. 2016. Detrimental crosstalk between sepsis and AKI: New Pathogenic mechanisms, early biomarker and targetted therapies. *Crit Care.* 2016; 2016(20):61
21. Kellum G. Sepsis induced AKI. *Curr Opin Crit Care.* 2016; 22;546–53
22. Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights (Review article). *J Inj Violence Res.* 2016; 8(1): 58–62
23. Katayama S, Nunomiya S, Koyama K, Wada M, Koinuma T, Goto Y, dkk. Markers of acute kidney injury in patients with sepsis: the role of soluble thrombomodulin. *Crit Care.* 2017; 21:229
24. Mallet J, Albarran J, Richardson A, Whatmore J. Continuous renal replacement therapies: assessment, monitoring and care. *Critical care manual of clinical procedure and competencies.* United Kingdom: John wiley & sons. Ltd; 2013
25. Prakash S, Majumdar A, Chawla R. Renal replacement therapy. *ICU Protocols A Stepwise Approach.* India: Springer; 2012
26. Chaturvedi M. Continuous renal replacement therapy (CRRT). *The Indian Anaesthetists Forum.* 2014. www.theiaforum.org. Online issn 0973-0311
27. Sarkar S. Continuous renal replacement therapy (CRRT). *Internet J Anesthesiol.* 2008; 21(1): 1–9