Acid Base Disorders in Chronic Kidney Disease : Diagnostic Approach and Management

Riri Andri Muzasti
Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara

Pendahuluan

Ginjal adalah organ yang berperan penting dalam pemeliharaan keseimbangan asam dan basa dalam tubuh manusia. Terganggunya fungsi ginjal pada penyakit ginjal kronik (PGK) dapat menyebabkan rusaknya fungsi pemeliharaan tersebut, sehingga terjadi gangguan asam basa dimana yang paling sering terjadi adalah asidosis metabolik. Prevalensi asidosis metabolik mulai meningkat ketika laju filtrasi glomerulus (LFG) turun di bawah 40 ml/menit/1,73m^2. Biasanya derajatnya ringan sampai sedang dengan konsentrasi bikarbonat serum (HCO^-_3) berkisar antara 12 hingga 23 mEq/l. Asidosis metabolik diartikan sebagai keadaan dimana asam metabolik yang diproduksi secara normal tidak dapat dikeluarkan pada kecepatan normal yang ditandai dengan penurunan kadar ion HCO_3^- diikuti dengan penurunan tekanan parsial CO_2 di dalam arteri ($PaCO_2$). Penyakit ini dikaitkan dengan berbagai efek buruk pada fungsi seluler, termasuk pengeroposan tulang, resistensi insulin, pengecilan otot, progresifitas PGK dan berkontribusi terhadap peningkatan morbiditas dan mortalitas. Terapi alkali dan intervensi nutrisi dapat memperbaiki penyakit ini.

Mekanisme Homeostasis Asam Basa

Regulasi homeostasis asam-basa melibatkan tiga komponen utama, yaitu sistem penyangga/*buffer* kimiawi ekstraseluler dan intraseluler, kontrol $PaCO_2$ oleh susunan saraf pusat dan sistem pernafasan, serta kontrol HCO_3^- plasma oleh ginjal, sehingga pH arteri sistemik dipertahankan antara 7,35 dan 7,45. Ginjal mengatur HCO_3^- plasma melalui 3 proses utama; 1. Reasorpsi HCO_3^- yang terfiltrasi, 2. Sekresi asam nefron distal yang dapat dititrasi, dan 3. Pembentukan amonia (NH_4^+).

Normalnya, untuk menjaga keseimbangan asam-basa, glomerulus yang sehat memfiltrasi 4.500 mEq HCO_3^- per hari dan mengabsorpsi 80% $HCO3^-$ yang difiltrasi di tubulus proksimal untuk mengeluarkan 4.500 mEq H^+. H^+ yang disekresikan ke dalam urin sebagian besar terikat oleh akseptor H+, sehingga

bergabung dengan *buffer* urin seperti fosfat (HPO_4^{2-}) dan NH_4^+. HPO_4^{2-} urin serta buffer lainnya ini digambarkan sebagai asam yang dapat dititrasi. Namun, produksi NH_4^+ oleh ginjal merupakan mekanisme utama pembentukan HCO_3^- baru dalam keadaan asidosis metabolik dan meningkat beberapa kali lipat dibandingkan dengan yang ekskresi asam yang dapat dititrasi.

Patofisiologi

Penyebab asidosis metabolik pada pasien PGK terbagi dalam tiga kelompok: 1. Peningkatan produksi H^+ (asam non volatil dan asam organik) di dalam tubuh, 2. Berkurangnya kadar ion HCO_3^- di dalam tubuh akibat gangguan reabsorpsi HCO_3^- di tubulus ginjal dan/atau produksi HCO_3^- yang tidak mencukupi dalam sel tubulus distal dalam proses amoniagenesis, 3. Adanya retensi H^+ di dalam tubuh akibat sekresi proton yang terganggu di tubulus proksimal dan distal.

Pada tahap awal PGK, produksi NH_4^+ pada masing-masing nefron yang masih aktif meningkat hingga lebih dari dua kali lipat sebagai kompensasi kehilangan nefron. Dengan perkembangan PGK, kapasitas ginjal berkurang dalam mensintesis NH_4^+ dan mengeluarkan H^+ sehingga terjadi penurunan konsentrasi HCO_3^- plasma. Sehingga dapat dikatakan bahwa asidosis metabolik terjadi pada PGK karena ketidakmampuan dari nefron yang tersisa untuk mengeluarkan beban asam harian melalui ammoniagenesis. Cacat dalam kemampuan untuk mengeluarkan NH_4^+ (tubulus proksimal) atau ion H_+ (tubulus distal), akan berubah menjadi asidosis tubular melalui mekanisme yang bergantung pada pH.

Klasifikasi

Klasifikasi asidosis metabolik didasarkan pada ada atau tidaknya celah anion (anion *gap* = AG). Dalam keadaan normal, jumlah anion dan jumlah kation di dalam tubuh adalah sama besar. Ada anion dan kation yang dapat dihitung (Cl^-, HCO_3^- dan Na^+) dan ada anion dan kation yang tak dapat dihitung (anion atau kation lain dari zat organik). Selisih antara Na dengan HCO_3^- dan Cl^- atau selisih

dari anion lain dan kation lain disebut sebagai AG. Besarnya AG dalam keadaan normal sebesar 12 ± 2 mEq.

Celah anion (AG) = $[Na^+]$ –($[Cl^-]$ + $[HCO_3^-]$)

Pada sebagian besar pasien PGK, asidosis metabolik ditandai dengan AG yang normal (non-AGMA). Penyebab asidosis metabolik pada kelompok non-*gap* adalah berkurangnya kadar ion HCO_3^- dengan peningkatan kadar ion Cl^- dalam plasma sehingga disebut juga sebagai asidosis metabolik hiperkloremik. Sedangkan pada kelompok AG yang tinggi (AGMA tinggi), di mana akumulasi asam yang dapat dititrasi menurunkan HCO_3^-, AG dapat meningkat karena pembentukan asam organik yang berlebihan akibat adanya akumulasi anion lain seperti asam hidroksi butirat, asam laktat, asam salisilat atau asam organik, atau akibat metabolisme anaerobik dalam plasma.

Klasifikasi asidosis metabolik juga dibedakan berdasarkan derajat beratnya yaitu asidosis metabolik kategori ringan sampai sedang, dimana nilai pH 7,20 - 7,40 dan kadar serum HCO_3^- 12-20 mmol/L dan asidosis metabolik kategori berat, yaitu nilai pH <7,20 dan kadar serum HCO_3^- kurang dari 20 mmol/L.

Klasifikasi lebih lanjut dapat juga berdasarkan gangguan klinis yang terjadi, dimana yang paling sering adalah gangguan asam basa sederhana dan gangguan asam basa campuran. Asidosis metabolik akibat peningkatan asam endogen menurunkan HCO3− dan pH ekstrasel. Hal ini merangsang kemoreseptor medulla untuk meningkatkan ventilasi dan mengembalikan rasio HCO_3^- terhadap $PaCO_2$, sehingga pH menuju ke arah normal, meskipun tidak menjadi normal. Kompensasi umumnya terdiri dari kombinasi mekanisme respiratorik dan ginjal, dimana ion H^+ berinteraksi dengan ion HCO_3^- membentuk molekul CO2 yang dieliminasi di paru, sementara itu ginjal mengupayakan ekskresi ion H^+ ke urin dan memproduksi ion HCO_3^- yang dilepaskan ke cairan ekstrasel. Kompensasi paru dengan cara hiperventilasi yang menyebabkan penurunan $PaCO_2$, dapat bersifat lengkap, sebagian atau berlebihan.

Berdasarkan kompensasi ini, asidosis metabolik dapat dibagi menjadi tiga kelompok yaitu:

a. Asidosis metabolik sederhana (*simple* atau *compensated metabolic acidosis*); penurunan kadar ion HCO_3^- sebesar 1 mEq/L diikuti penurunan $PaCO_2$ sebesar 1,2 mmHg.
b. Gabungan asidosis metabolik dengan asidosis respiratorik dapat juga disebut *uncompensated metabolic acidosis*; penurunan kadar ion HCO3– sebesar 1 mEq/L diikuti penurunan pCO2 kurang dari 1,2 mmHg ($PaCO_2$ dapat sedikit lebih rendah atau sama atau lebih tinggi dari normal).
c. Gabungan asidosis metabolik dengan alkalosis respiratorik atau dapat disebut sebagai *partly compensated metabolic acidosis*; penurunan kadar ion HCO3– sebesar 1 mEq/L diikuti penurunan $PaCO_2$ sebesar lebih dari 1,2 mmHg (pH dapat sedikit lebih rendah atau sama atau lebih tinggi dari normal).

Diagnosis

Langkah- langkah dalam mendiagnosis gangguan asam basa: 1. Melakukan pemeriksaan analisis gas darah arteri (AGDA) dan elektrolit secara bersamaan sebelum terapi. pH dan $PaCO_2$ diukur pada penentuan gas darah arterial di laboratorium klinis, sedangkan penetapan HCO_3^- berdasarkan persamaan Henderson–Hasselbalch. Nilai CO2 total umumnya sesuai dengan kadar HCO_3^- dengan kisaran 2 mmol/L. Jika tidak sesuai, kemungkinan sampel darah tersebut tidak dilakukan secara simultan, terjadi kesalahan laboratorium atau kesalahan saat penghitungan HCO_3^-. Setelah memverifikasi nilai asam-basa darah, hitung AG.

Peningkatan AG paling sering disebabkan oleh peningkatan anion-anion yang tidak dihitung (protein anion, fosfat, sulfat, dan anion organik) dan lebih jarang karena penurunan kation yang tidak dihitung (kalsium, magnesium, kalium). Selain itu AG dapat meningkat jika terjadi peningkatan albumin anionic, baik karena peningkatan konsentrasi albumin atau alkalosis, yang mengubah muatan albumin. Penurunan AG dapat disebabkan oleh: 1. Peningkatan kation yang tidak dihitung, 2. Penambahan kation abnormal ke dalam darah, 3. Penurunan konsentrasi albumin, 4. Penurunan muatan isotonik efektif pada albumin oleh asidosis, atau 5. Hiperviskositas dan hiperlipidemia berat, yang

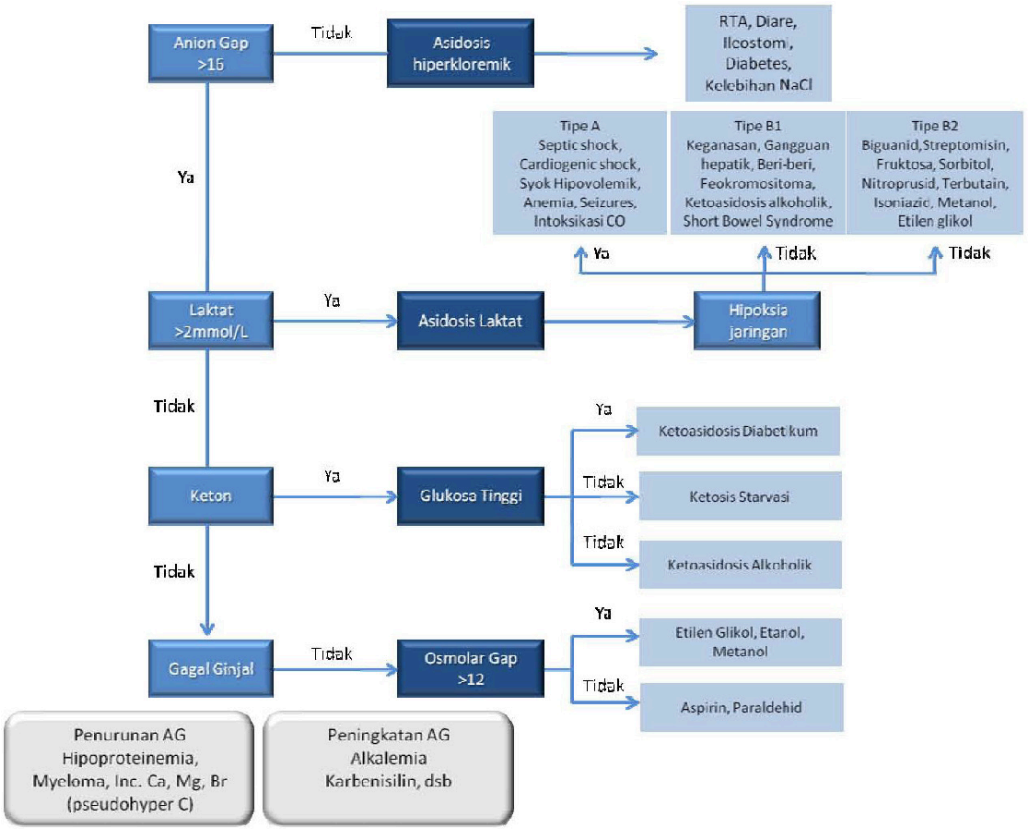
dapat menyebabkan pengukuran konsentrasi Na+ dan Cl- lebih rendah daripada sebenarnya.

Osmolar gap dihitung pada keadaan asidosis metabolik yang tidak dapat diterangkan penyebabnya dengan pemeriksaan AG. Nilai normal osmolar gap adalah < 10.

***Estimated serum osmolality* = 2 x Na + Glukosa/18 + BUN/2.8**

Osmolar gap* = osm *(measured)* – osm *(calculated)

Osmolar gap dapat meningkat akibat beberapa hal, antara lain etanol, metanol, isopropil alkohol, etilen glikol, manitol, sorbitol, paraldehid, dan aseton.



Gambar 1. Pendekatan diagnostik asidosis metabolik

Manifestasi Klinis

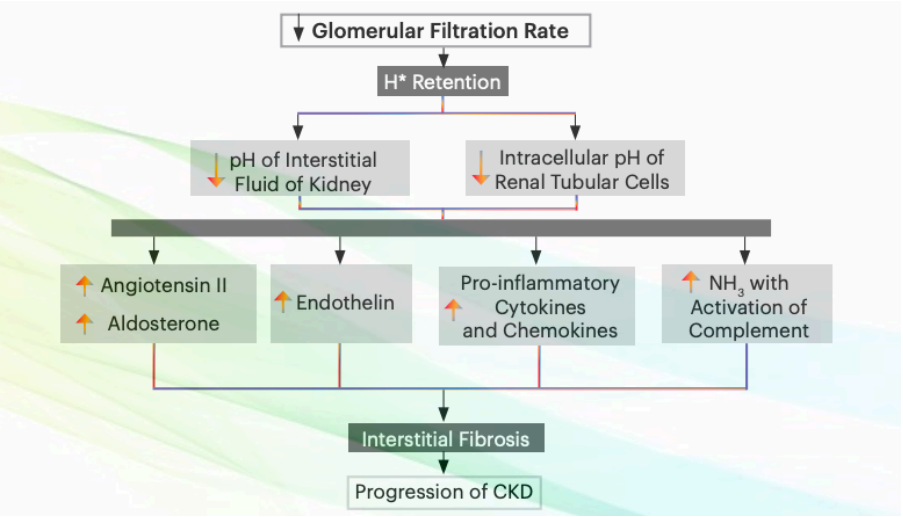
Manifestasi asidosis metabolik sangat tergantung pada penyebab dan kecepatan perkembangan prosesnya. Suatu asidosis metabolik akut menyebabkan depresi miokardial disertai reduksi *cardiac output* (curah jantung), penurunan tekanan darah, penurunan aliran ke sirkulasi hepatik dan renal. Aritmia dan

fibrillasi ventrikular mungkin terjadi. Metabolisme otak menurun secara progresif. Fungsi susunan saraf pusat tertekan, dengan gejala berupa nyeri kepala, letargi, stupor bahkan koma. Selain itu dapat juga menyebabkan *fatigue* (rasa lelah), sesak napas (pernafasan Kussmaull), nyeri perut, nyeri tulang, dan mual/muntah.

Komplikasi

Efek asidosis metabolik pada fungsi seluler telah diperiksa secara in vitro menggunakan sel yang dikultur atau jaringan yang diisolasi, dan secara in vivo dipelajari pada hewan dan manusia dengan fungsi ginjal normal atau terganggu. Keterbatasan penelitian yang dilakukan pada orang dewasa dengan asidosis metabolik, baik karena PGK atau penyebab lainnya, adalah hanya sedikit penelitian yang menggunakan desain acak terkontrol dan sebagian besar melibatkan sejumlah kecil subjek.

Studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa asidosis metabolic dikaitkan dengan peningkatan risiko perkembangan PGK. Asidosis meningkatkan produksi aldosterone dan endotelin 1 untuk meningkatkan ekskresi H^+ guna mengurangi asidosis metabolik. Namun hormon ini dapat merangsang stres oksidatif dan sitokin pro-inflamasi serta meningkatkan proliferasi sel sehingga mengubah struktur ginjal yang menyebabkan fibrosis ginjal dan PGK. Asidosis juga menyebabkan peningkatan produksi amonia ginjal, sehingga terakumulasi di interstitium medula dan mengaktifkan komplemen yang menyebabkan cedera

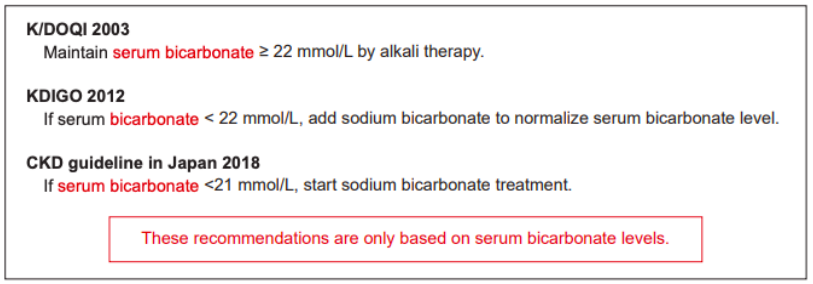


ginjal dan fibrosis.

Gambar 2. Mekanisme asidosis metabolik pada perkembangan PGK

Terapi

Tata laksana asidosis metabolik ditujukan terhadap penyebabnya. Menurut pedoman saat ini, inisiasi terapi alkali pada pasien PGK dengan asidosis metabolik direkomendasikan ketika kadar HCO_3^- serum <22 mEq/L dengan target mencapai kadar HCO_3^- serum normal (22-29 mEq/L).[11]



Gambar 3. Rekomendasi terapi asidosis metabolik pada pasien PGK

Suplementasi oral alkali/bikarbonat

Pedoman klinis menyarankan penggunaan natrium bikarbonat dengan dosis awal 650 mg dua kali sehari (15,5 mEq/hari) dan meningkatkan dosis berdasarkan respons. Dosis yang direkomendasikan berkisar antara 0,5-1,0 mEq bikarbonat atau setara nya per kilogram berat badan/hari. Sodium bikarbonat tidak mahal, tersedia secara luas, dan umumnya ditoleransi dengan baik. Efek samping yang paling umum adalah kembung dan bersendawa.

Agent/Dose	[HCO_3]	Considerations
$NaHCO_3$		
325-mg tablet	3.9 mEq	Inexpensive; non–potassium based; conversion of HCO_3^- to CO_2 causes upper GI symptoms
650-mg tablet	7.7 mEq	
600-mg (1/8 tsp) powder[a]	7.1 mEq	
Sodium citrate/citric acid solution		
500 mg/334 mg per 5 mL	1 mEq/mL	Fewer GI symptoms than $NaHCO_3$; non–potassium based; enhances aluminum absorption; conversion of citrate to HCO_3^- may be impaired in liver disease
490 mg/640 mg per 5 mL	1 mEq/mL	
Potassium citrate ± citric acid		
540-mg potassium citrate tablet	5 mEq	10- & 15-mEq tablets have more mEq of HCO_3^- than $NaHCO_3$ tablets; solution delivers more mEq/mL of HCO_3^- than sodium citrate solution; rare cause of GI ulceration; enhances aluminum absorption; may cause hyperkalemia; conversion of citrate to HCO_3^- may be impaired in liver disease
1,080-mg potassium citrate tablet	10 mEq	
1,620-mg potassium citrate tablet	15 mEq	
1,100 mg potassium citrate/334 mg citric acid per 5-mL solution	2 mEq/mL	
3,300 mg potassium citrate/1,002 mg citric acid packet[a]	30 mEq per packet	

Abbreviations: CO_2, carbon dioxide; GI, gastrointestinal; HCO_3^-, bicarbonate; $NaHCO_3$, sodium bicarbonate.
[a]Should be dissolved in water.

Gambar 4. Dosis dan pertimbangan suplemen alkali

Natrium sitrat lebih ringan kembungnya, tetapi dapat meningkatkan penyerapan aluminium di usus sehingga berisiko meningkatkan toksisitas bagi pengguna antasida yang mengandung aluminium. Garam natrium meningkatkan

risiko hipertensi yang memburuk, kelebihan cairan dan gagal jantung kongestif.

Meski ada kekhawatiran dosis tinggi natrium bikarbonat pada pasien PGK dapat menyebabkan retensi cairan dan memperburuk hipertensi, namun penelitian membuktikan hal ini tidak benar.

Terapi Parenteral Natrium Bikarbonat

Pada kasus gawat darurat atau kondisi asidosis metabolik berat diperlukan pemberian bikarbonat melalui jalur intravena, selama 1 sampai 8 jam, bergantung berat ringannya asidosis yang terjadi (letal atau tidak letal). Dosis yang diberikan ditentukan dengan menghitung ruang bikarbonat/Ru-Bikar.

Ru-Bikar = [0,4 + 2,6 : ($HCO3^-$)] x berat badan (kg)

Bila ingin menaikkan kadar bikarbonat plasma dari 10 mEq/L menjadi 20 mEq/L, maka Ru-Bikar-nya adalah sebagai berikut:

Ruang bikarbonat pada 10 mEq/L = { 0.4 + (2.6 : 10)} x BB atau 66% BB
Ruang bikarbonat pada 20 mEq/L = { 0.4 + (2.6 : 20)} x BB atau 53% BB

Ruang bikarbonat berkisar antara 53% – 66% BB dengan rerata 59.5%

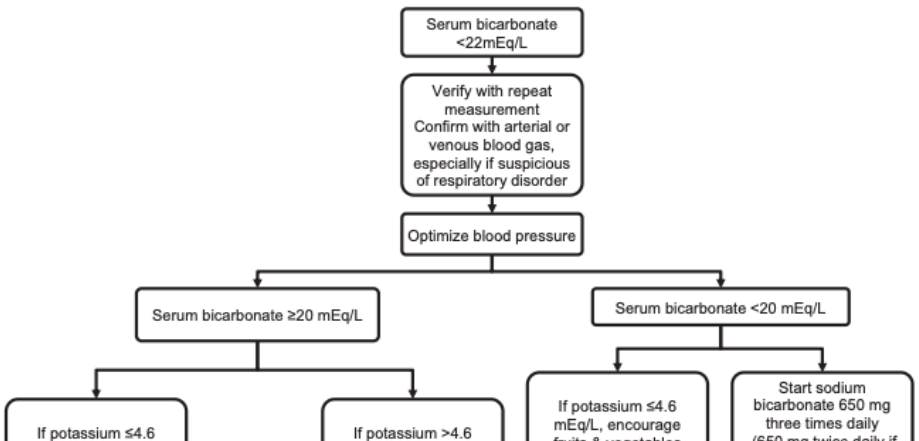
Jumlah bikarbonat yang diperlukan (mEq) = Rerata Ru-Bikar x berat badan x [$HCO3^-$ yang diharapkan – $HCO3^-$ hasil pemeriksaan)

Bila BB 60 kg, maka bikarbonat yang dibutuhkan adalah:

{(0.66 + 0.53) : 2 x 60 x (20 – 10)} = 357 mEq/L

Pendekatan nutrisi

Modifikasi pola makan dengan dominasi protein nabati dan buah-buahan serta sayuran yang mengandung alkali dalam jumlah tinggi (2–4 cangkir) membantu dalam membatasi dan menurunkan beban asam makanan harian, sebanding dengan terapi alkali (0,5 mEq/kg/hari natrium bikarbonat). Namun, karena pasien PGK berisiko mengalami hiperkalemia, diperlukan kehati-hatian saat mengonsumsi buah dan sayuran.



Gambar 5. Algoritma terapi asidosis metabolik kronis pada pasien PGK

Terapi masa depan

Meskipun pedoman klinis berbasis bukti merekomendasikan terapi alkali, namun veverimer (sebelumnya TRC101), suatu pengikat asam asam klorida (HCl) bebas natrium sedang dalam proses tinjauan *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai pengobatan untuk asidosis metabolik kronis pada PGK. Sebagai polimer oral yang tidak terserap dan tidak larut, obat ini selektif mengikat dan menghilangkan ion hidrogen dan klorida dalam saluran pencernaan.

Daftar Pustaka

1. Kim HJ. Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis, Clinical Consequences, and Treatment. Electrolyte Blood Press. 2021;19 (2):29-37. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8715222/
2. Marcin Adamczak, Stanisław Surma; Metabolic Acidosis in Patients with CKD: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Kidney Dis*. 2021; 7 (6): 452–467. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8613635/
3. National Kidney Foundation. Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease: A Clinical Update. 2020. Available at: https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-8119_cbj_kls_profed_bulletin_metabolicacidosis_slim.pdf
4. Burger MK, Schaller DJ. Metabolic Acidosis. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482146/
5. Masayuki Tanemoto; Progression of Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease. *Kidney Dis*. 2020; 6 (1): 59–64. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6995968/
6. KDIGO. Treatment Metabolic Acidosis in CKD Patients. 2022. Available at: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/08/KDIGO-Metabolic-Acidosis-Infographic-Set-2022.pdf
7. Kaimori JY, Sakaguchi Y, Kajimoto S, Asahina Y, Oka T, Hattori K, et al. Diagnosing metabolic acidosis in chronic kidney disease: importance of blood pH and serum anion gap. Kidney Res Clin Pract. 2022;41(3):288-297. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9184836/
8. Chen, W., Abramowitz, MK Metabolic acidosis and the progression of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2014:**15**;55. https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2369-15-55
9. Tsering Dhondup , Qi Qian. Electrolyte and Acid-Base Disorders in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure. Blood Purif. 2017;43(1-3):179-188. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28114143/

10. Jing Lin, Zhen Cheng, Xiaoqiang Ding, Qi Qian. Acid-Base and Electrolyte Managements in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease: Case-Based Discussion. Blood Purif. 2018;45(1-3):179-186. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29478053/

11. Adamczak M, Anna MZ, Mazanowska O, Madziarska K, Stompór T, Więcek A. Diagnosis and Treatment of Metabolic Acidosis in Patients with Chronic Kidney Disease – Position Statement of the Working Group of the Polish Society of Nephrology. *Kidney Blood Press Res*. 2018:43(3);959–969. https://karger.com/kbr/article/43/3/959/183845/Diagnosis-and-Treatment-of-Metabolic-Acidosis-in