

Risk Prediction Acute Kidney Injury Pada Pasien Sepsis

Nafisa Zulpa Elhapidi^{1*}, Priska Amanda Kalew², Edlin Gisela Darmadji³, Indry Agatha Rihni Pake⁴, Sheren Regina⁵

¹Program Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia;
napisazulpa123@gmail.com

² Program Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia;
Priska.amanda19@gmail.com

³Program Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia;
edlingisela98@gmail.com

⁴Program Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia;
indry.agatha@gmail.com

⁵Program Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia;
regsher12@gmail.com

*(Korespondensi e-mail: napisazulpa123@gmail.com)

ABSTRAK

Sepsis merupakan kondisi disfungsi organ yang disebabkan oleh terganggunya respon inflamasi tubuh dalam mengatasi infeksi. *Acute kidney injury* (AKI) merupakan keadaan penurunan *laju filtrasi glomerulus* (LFG) secara tiba-tiba selama ≤ 7 hari, peningkatan kreatinin serum ≥ 0.3 mg/dL dalam 48 jam atau peningkatan kreatinin serum ≥ 1.5 kali dari nilai awal dalam 7 hari atau volume urin < 0.5 mL/kgBB/jam selama 6 jam. *Sepsis-associated acute kidney injury* (S-AKI) adalah komplikasi yang umumnya terjadi pada pasien sepsis yang dirawat dan meningkatkan risiko perburukan penyakit dan risiko mortalitas. Beberapa faktor risiko dikaitkan dengan terjadinya S-AKI tetapi faktor risiko secara lengkap belum sepenuhnya diketahui. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor risiko terjadinya S-AKI. Desain penelitian yang digunakan adalah tinjauan pustaka terkait faktor risiko terjadinya AKI pada pasien sepsis. Sumber pustaka diperoleh dari *Pubmed*, *Google Scholar*, *ScienceDirect*, *Ebsco* dan *Hindawi* yang dipublikasikan dalam 5 tahun terakhir. Secara keseluruhan faktor risiko terjadinya AKI pada pasien sepsis adalah jenis kelamin, ras, riwayat gagal jantung, diabetes, obesitas, penggunaan *Angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACEI) atau *angiotensin II receptor blockers* (ARB), bilirubin, kreatinin, *blood urea nitrogen* (BUN) dan ventilasi mekanik. S-AKI merupakan komplikasi yang umum terjadi pada pasien sepsis. Faktok risiko S-AKI harus dinilai sejak dini untuk mengurangi risiko mortalitas.

Kata kunci: Risk Factor, Acute Kidney Injury, Sepsis, Adult

Abstract

Sepsis is a condition of organ dysfunction caused by disruption of the body's inflammatory response in dealing with infection. Acute kidney injury (AKI) is a sudden decrease in Glomerulus Filtration Rate (GFR) for ≤ 7 days, an increase in serum creatinine ≥ 0.3 mg/dL within 48 hours or an increase in serum creatinine ≥ 1.5 times from the baseline within 7 days or urine volume < 0.5 mL/kg body weight/hour for 6 hours. Sepsis-associated acute kidney injury (S-AKI) is a complication that commonly occurs in treated septic patients and increases the risk of disease worsening and the risk of mortality. Several risk factors are associated with the occurrence of S-AKI but the full risk factors are not fully known. This study is a literature review of studies in the following database: Pubmed, Google Scholar, ScienceDirect, Ebsco and Hindawi that were published in the last 5 years. After finding a variety of

appropriate literature, the writing of the manuscript began. Overall risk factors of S-AKI that were found are gender, race, history of heart failure, diabetes, obesity, use of Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin II receptor blockers (ARB), bilirubin, creatinine, blood urea nitrogen (BUN) and mechanical ventilation. S-AKI is a complication that commonly occurs in \ septic patients. Risk factors should be assessed early for initial treatment to reduce mortality

Keywords: Risk Factor, Acute Kidney Injury, Sepsis, Adult

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan kondisi mengancam jiwa dimana terdapat disfungsi organ yang disebabkan oleh terganggunya respon inflamasi tubuh dalam mengatasi infeksi (Santoso & Nainggolan, 2017). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), sepsis menjadi 1 dari 5 penyebab tertinggi kematian di dunia dengan 11 juta orang meninggal tiap tahunnya karena sepsis. Angka kematian di rumah sakit akibat sepsis diperkirakan sebesar 27% dengan 42% diantaranya adalah pasien yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU). Prevalensi kejadian di Amerika Serikat yang mengalami sepsis yaitu sekitar 750.000 kasus per tahun (World Health Organization, 2020). Prevalensi di Indonesia masih cukup tinggi yaitu mencapai 30.29% dengan angka kematian 11.56-49% (Batara et al., 2018).

Sepsis-related Organ Failure (SOFA) menjadi penilaian dalam disfungsi atau kegagalan organ pada pasien sepsis. Versi terbaru kriteria SOFA yang telah disederhanakan yang disebut *quick SOFA* (qSOFA) menilai 3 faktor pada pasien yaitu status mental, kardiovaskular dan pernapasan. Kriteria hipotensi adalah tekanan sistolik <100 mmHg, laju pernapasan dimana terdapat takipnea >22 kali per menit dan skor *Glasgow Coma Scale* (GCS) <15. Dua kriteria atau lebih pada qSOFA berhubungan dengan meningkatnya angka mortalitas lebih dari 10% pada pasien. Syok sepsis didefinisikan sebagai subtype dari sepsis dengan manifestasi berupa ketidakstabilan sirkulasi, seluler dan metabolisme. Kriteria untuk mendiagnosa syok sepsis antara lain hipotensi yang memerlukan terapi vasopressor untuk mempertahankan *Mean Arterial Pressure* (MAP) >65 mmHg dan kadar laktat serum lebih dari 2 mmol/L setelah penatalaksanaan hipovolemia yang tepat (Srzić et al., 2022).

Acute kidney injury (AKI) adalah gangguan klinis kompleks yang ditandai dengan penurunan *Glomerulus Filtration Rate* (GFR) secara tiba-tiba, selama ≤ 7 hari dan didiagnosis menurut *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) sebagai peningkatan kreatinin serum ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$) dalam 48 jam atau peningkatan kreatinin serum ≥ 1.5 kali dari nilai awal yang terjadi dalam 7 hari atau volume urin <0.5 mL/kgBB/jam selama 6 jam. *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) mendefinisikan AKI sebagai gangguan fungsi dan struktur ginjal yang terjadi secara mendadak (dalam 48 jam) yang disebabkan oleh kerusakan apapun. Kriteria AKIN juga mencakup peningkatan serum kreatinin dan penurunan pengeluaran urin yang dapat menjadi indikator AKI (Gameiro, Fonseca, et al., 2018; Lameire, 2022). *Sepsis-associated Acute Kidney Injury* (S-AKI) adalah komplikasi yang umum terjadi pada pasien yang dirawat di rumah sakit dan pasien dengan penyakit kritis. Kejadian S-AKI meningkatkan risiko bertambah beratnya penyakit komorbid kronis yang diderita pasien serta berkaitan dengan meningkatnya risiko mortalitas yang sangat tinggi (Zhou et al., 2019). Patofisiologi AKI akibat sepsis masih belum sepenuhnya diketahui dengan jelas namun diduga karena adanya respon imun yang terganggu dan inflamasi sistemik, gangguan hemodinamik, disfungsi sel endotelial mikrovaskular ginjal dan kerusakan pada sel epitel tubular ginjal.

Epidemiologi terkait S-AKI ditemukan sangat bervariasi. Hal ini mungkin disebabkan karena kurangnya definisi standar untuk S-AKI, penerapan nomenklatur standar untuk sepsis

dan AKI, serta keragaman pengaturan klinis dan populasi pasien pada beberapa penelitian sebelumnya terkait S-AKI (J. Liu et al., 2020). Insiden S-AKI di dunia per tahun diperkirakan sebanyak 6 juta kasus atau hampir 1 per 1000 populasi. Pada pasien kritis dengan sepsis atau syok sepsis diperkirakan 25%-75% diantaranya mengalami AKI (J. Liu et al., 2020; Zhou et al., 2019). Angka kejadian AKI diantara pasien sepsis dilaporkan sebesar 54% dalam studi kohort prospektif multisenter pada pasien dengan penyakit kritis di 24 negara Eropa dan 47.1% dalam studi kohort retrospektif multisenter pada pasien rawat inap di seluruh China (Peerapornratana et al., 2019). Di Indonesia sendiri belum ditemukan adanya penelitian yang melaporkan angka kejadian AKI pada pasien sepsis.

Selama beberapa dekade terakhir, banyak studi yang meneliti faktor risiko AKI dengan berfokus pada pasien sepsis. Pada analisis studi yang dilakukan oleh Liu *et al.* faktor risiko paling umum untuk terjadinya S-AKI adalah syok septik, adanya penyakit komorbid seperti hipertensi dan diabetes melitus, infeksi pada abdomen, riwayat merokok, kultur darah yang positif, penggunaan vasopressor dan ventilator mekanik (J. Liu et al., 2020). Pada penelitian oleh Zhou *et al.* didapatkan beberapa prediktor independen S-AKI yaitu usia, penyakit komorbid seperti hipertensi/penyakit jantung coroner, diabetes, *Chronic Kidney Disease* (CKD), gagal jantung, *Penyakit Paru Obstruktif Kronis* (PPOK), pankreatitis akut, hipotensi, hipoproteinemia, asidosis laktat, lamanya perawatan di ICU, kadar Hemoglobin (Hb) dan jumlah organ yang mengalami kerusakan (Zhou et al., 2019). Setiawan *et al.* melaporkan bahwa beberapa penanda biologis seperti *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL), *cystatin C*, *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1) dan interleukin-18 dapat digunakan sebagai komponen untuk deteksi awal AKI pada pasien sepsis (Setiawan et al., 2018) Pemahaman terkait faktor risiko apa saja yang dapat menyebabkan terjadinya AKI pada pasien sepsis belum diketahui secara lengkap, oleh karena itu penulisan literatur ini ditujukan untuk mengetahui lebih dalam mengenai faktor-faktor risiko yang dapat menjadi prediktor terjadinya AKI pada pasien sepsis sehingga dapat dilakukan pencegahan lebih dini serta intervensi suportif dalam menurunkan mortalitas dan morbiditas terkait S-AKI.

METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah metode tinjauan pustaka menggunakan kata kunci *risk factor*, *acute kidney injury*, *sepsis*, dan *adult* untuk mendapatkan studi terkait faktor risiko terjadinya AKI pada pasien dewasa yang mengalami sepsis yang dipublikasikan dalam 5 tahun terakhir. Sumber literatur yang penulis gunakan, antara lain *Pubmed*, *Google Scholar*, *Science Direct*, *Ebsco* dan *Hindawi* Berdasarkan hasil pencarian, total jurnal yang penulis dapatkan dengan menggunakan pencarian dari kata kunci yaitu sebanyak 278.690 jurnal, kemudian dilakukan seleksi jurnal dengan kriteria akses terbuka dan didapatkan 105 jurnal yang memenuhi kriteria.

Penulis kemudian meninjau setiap jurnal yang memenuhi kriteria, bertukar pikiran dan melakukan pemeriksaan silang dengan sumber-sumber primer lainnya. Hal diskusi disusun dalam sebuah format yang terorganisir yaitu dimulai dari definisi, faktor risiko terjadinya AKI pada pasien sepsis secara umum hingga faktor-faktor yang lebih spesifik seperti hasil laboratorium dan biomarker.

HASIL

Faktor Risiko Terjadinya AKI pada Pasien Sepsis Secara Umum

Sepsis merupakan penyakit berat yang ditandai dengan cedera beberapa organ akibat respon berlebihan pasien terhadap infeksi. Ginjal merupakan salah satu organ yang paling umum cedera oleh sepsis, dapat mengakibatkan S-AKI. S-AKI berkontribusi terhadap mortalitas yang tinggi dan prognosis yang buruk pada pasien dengan sepsis. Beberapa studi

telah melaporkan faktor risiko yang dapat mempercepat kejadian AKI pada pasien sepsis, seperti studi retrospektif yang dilakukan di Beth Israel Deaconess Medical Center, dari 2415 subjek yang mengalami syok sepsis 1566 diantaranya (64.84%) mengalami AKI dalam kurun waktu 48 jam setelah masuk ICU. Dari 38 variabel berdasarkan analisis regresi logistik univariat ditemukan hanya 11 variabel yang berpengaruh pada perkembangan AKI pada pasien sepsis yaitu jenis kelamin, ras, riwayat gagal jantung, diabetes, obesitas, *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS II), riwayat *Angiotensin Converting Enzyme/Angiotensin Receptor Blocker* (ACEI/ARB), bilirubin, kreatinin, *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan ventilasi mekanik. Dapat disimpulkan bahwa bahwa jenis kelamin, ras, riwayat gagal jantung, diabetes, obesitas, penggunaan ACEI/ARB, bilirubin, kreatinin, BUN dan ventilasi mekanik merupakan faktor risiko independen terjadinya AKI pada sepsis (Yue et al., 2022). Studi yang dilakukan oleh Zhou *et al.* menyatakan bahwa faktor risiko AKI pada sepsis ialah usia > 60 tahun, hipertensi, diabetes, gagal jantung, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), hipoproteinemia, asidosis laktat 60 g/L < Hb < 90 g/L serta adanya 2 kegagalan organ (Zhou et al., 2019).

Berdasarkan studi retrospektif yang dilakukan oleh Suh *et al.* dari 992 pasien dengan sepsis didapatkan 573 pasien mengalami AKI. Pasien dengan AKI mayoritas berjenis kelamin laki-laki, memiliki riwayat Diabetes Mellitus (DM) dan hipertensi. Lokasi infeksi juga berpengaruh dalam terbentuknya AKI. Ditemukan bahwa lokasi primer yang berasal dari jantung, saluran pernafasan, saluran kemih dan intraabdomen memiliki persentase terkena AKI yang lebih tinggi (Suh et al., 2013). Studi kohort yang dilakukan oleh Plataki *et al.* dari 390 pasien sepsis yang masuk dalam kriteria inklusi, 237 diantaranya mengalami AKI. Penelitian ini menemukan bahwa lokasi primer yang berasal dari intra abdominal meningkatkan risiko terjadinya AKI. Selain itu disebutkan bahwa pemberian antibiotik yang inadekuat, pemberian ACEI/ARB, serta indeks massa tubuh (IMT) juga berpengaruh terhadap terbentuknya AKI pada pasien sepsis (Plataki et al., 2011). Kadar *High-Density Lipoprotein* (HDL) yang menurun drastis menjadi salah satu faktor risiko terbentuknya AKI pada pasien sepsis. Satu studi mengemukakan bahwa rendahnya kadar HDL pada permulaan sepsis meningkatkan 2.8 risiko terbentuknya AKI dibandingkan dengan pasien sepsis dengan kadar HDL normal (Smith, 2020).

Hal tersebut sesuai dengan penelitian kohort yang dilakukan oleh Genga *et al.* di Vancouver, Kanada pada Januari 2011 sampai Juli 2013, dari 200 pasien, 180 dianalisis dan disimpulkan bahwa pasien sepsis dengan kadar HDL rendah memiliki skor *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), kreatinin lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan kadar HDL yang tinggi (Genga et al., 2017). Pasien sepsis dengan obesitas cenderung mengalami AKI lebih sering daripada pasien sepsis non-obesitas. Ditemukan bahwa kebanyakan pasien sepsis dengan obesitas berjenis kelamin perempuan. Pasien sepsis dengan obesitas lebih banyak yang membutuhkan terapi pengganti ginjal dibandingkan yang non-obesitas (Gameiro, Gonçalves, et al., 2018). Genetik juga menjadi salah satu faktor risiko terjadinya AKI pada sepsis. Studi kohort yang dilakukan oleh Cardinal-Fernández *et al.* melakukan analisis *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) dan dilakukan analisis univariat ditemukan bahwa subjek dengan genotip VEGF + 936 CC dan PBEF 1001 GG lebih sering muncul pada pasien sepsis dengan AKI dibanding dengan pasien sepsis tanpa AKI (Cardinal-Fernández et al., 2013) Studi eksperimental yang dilakukan oleh Liu *et al.* ditemukan bahwa berdasarkan analisis DNA terhadap sel l, ekspresi gen miR-574-5p lebih rendah daripada pasien non AKI pada pasien sepsis. Maka dari itu miR-574-5p dapat dijadikan biomarker KI pada pasien sepsis (S. Liu et al., 2021)

Faktor Risiko Terjadinya AKI pada Pasien Sepsis Secara Khusus/Lebih Spesifik Berdasarkan Biomarker/ Laboratorium / Pemeriksaan Khusus

Pada penelitian sebelumnya, diagnosis klinis sepsis memerlukan identifikasi fokus infeksi, jumlah sel darah abnormal ($> 12 \times 10^3/\text{mm}^3$, $< 4 \times 10^3/\text{mm}^3$, atau $> 10\%$ band count), dan setidaknya dua dari berikut ini tanda-tanda sindrom respon inflamasi sistemik: suhu $> 38^\circ\text{C}$ atau $< 36^\circ\text{C}$, denyut jantung > 90 kali/menit, laju pernapasan > 20 kali/menit, dan tekanan parsial CO_2 arteri > 32 mmHg. Di antara 16 faktor risiko independen untuk SA-AKI yang diidentifikasi, lima diantaranya baru: SAP, hipoproteinemia, asidosis laktat, anemia berat, dan LOS di ICU ≥ 14 hari. SAP adalah penyakit perut akut dengan perjalanan klinis yang tidak dapat diprediksi. Ini adalah penyebab paling umum dari infeksi perut dan meningkatkan kejadian AKI pada pasien yang sakit kritis. Hipoproteinemia (albumin plasma ≤ 30 g/L) adalah prediktor independen AKI dan kematian setelah AKI dalam meta-analisis dari 17 studi klinis dengan total 3917 pasien. Albumin adalah pengatur utama perfusi ginjal, filtrasi glomerulus, dan reabsorpsi cairan medula. Karena kemampuannya untuk mengais spesies oksigen reaktif, sehingga mencegah kerusakan oksidatif, dan untuk mengikat dan mengangkut asam lysophosphatid, bersifat renoprotektif. Laktat serum adalah biomarker terkenal untuk mengevaluasi status hemodinamik pada pasien yang sakit kritis. Gangguan asam-basa sangat umum pada pasien dengan sepsis. Asidosis laktat (kadar laktat darah > 5 mmol/L dan pH $< 7,35$) merupakan penanda sepsis berat. Nilai kreatinin serum kebanyakan pasien diukur setiap 2 hari selama tinggal di ICU, dan kejadian AKI dapat dihitung secara akurat. Penelitian Zhou et al. mendefinisikan kreatinin serum awal sebagai tingkat kreatinin serum terendah dalam 2 hari sebelum masuk ICU.

Pada sebuah meta-analisis, didapatkan infeksi paru dan abdomen merupakan sumber infeksi pasien sepsis yang mengalami AKI terbanyak. Infeksi paru merupakan faktor risiko pada populasi Cina (OR: 1.62, 95% CI 1.06-2.49) namun faktor protektif pada populasi lain (OR: 0.61, 95% CI 0.50-0.74) (J. Liu et al., 2020). Penggunaan diuretik, vasopresor, ACEI/ARB dapat dikaitkan dengan terjadinya AKI. Paparan ACEI/ARB pada pasien tanpa CKD meningkatkan risiko AKI. Penelitian multi-center sebelumnya menunjukkan bahwa diuretik menyebabkan 22.2% dari semua kasus AKI yang disebabkan oleh obat. *Loop diuretic* memblokir *uptake* sodium klorida di makula densa tanpa dipengaruhi keseimbangan sodium dan air, sehingga menstimulasi sistem *Renin-Angiotensin-Aldosterone System* (RAAS) dan dapat menyebabkan AKI. Terkadang AKI disebabkan oleh kombinasi diuretik dan obat lain seperti antibiotik, media kontras, ACEI/ARB dan *Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAIDs). Ventilasi mekanik juga merupakan faktor risiko AKI. Didapatkan sebanyak 68% pasien sepsis dengan AKI mendapatkan ventilasi mekanik, dengan proporsi yang lebih tinggi pada pasien syok sepsis dan sepsis berat. Hipoksemia, hiperkapnia dan kadar *Positive-End Expiratory Pressure* (PEEP) berlebih semua merupakan faktor risiko AKI (J. Liu et al., 2020).

Kreatinin serum dan BUN adalah indikator umum disfungsi fungsi ginjal. Beberapa studi menunjukkan bahwa peningkatan kadar kreatinin serum dan BUN secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko AKI setelah masuk ICU. Selain itu, perubahan sederhana serum kreatinin secara signifikan terkait dengan kematian yang lebih tinggi, durasi tinggal di rumah sakit lebih lama dan biaya yang lebih berat pada pasien dengan AKI. Faktor risiko lain secara independen terkait dengan risiko AKI adalah jenis kelamin, penyakit komplikasi (diabetes, gagal jantung kongestif, dan obesitas), ventilasi mekanik dan terapi ACEI/ARB. Wanita lebih rentan mengalami AKI karena efek kadar estradiol pada pasien yang menderita syok septik. Kadar estradiol ovarium > 40 pg/ml merupakan faktor risiko independen AKI terkait syok septik pada wanita.

Namun terdapat penelitian yang mengatakan serum kreatinin merupakan indikator yang kurang sensitif terhadap kerusakan ginjal dan kondisi oliguria dapat menjadi hal tidak spesifik pada S-AKI. Penurunan perfusi otot ditemukan pada binatang yang mengalami sepsis sehingga produksi kreatinin menurun, ditambah dengan efek dilusi terhadap resusitasi cairan pada syok sepsis dan penggunaan diuretik, membatasi deteksi awal AKI dengan kreatinin dan *urine output* (Peerapornratana et al., 2019). Studi lain melaporkan adanya hubungan signifikan antara albuminuria dipstik onset baru dalam 24 jam admisi ICU dan terjadinya AKI berat setelah 72 jam pada pasien dengan sepsis berat atau syok sepsis (Neyra et al., 2014). Sebuah studi prospektif pada pasien sepsis meneliti hubungan kadar anti-trombin III (ATIII). Dengan AKI pada pasien sepsis. Didapatkan kadar plasma ATIII pada kelompok non-AKI lebih tinggi dibandingkan kelompok AKI, kelompok non-CKD lebih tinggi dibandingkan kelompok CKD dan kelompok *survival* dibandingkan non *survival*. ATIII juga secara signifikan lebih tinggi pada kelompok dengan infeksi paru dibandingkan tanpa infeksi paru. Sehingga, penurunan ATIII sangat dikaitkan dengan prognosis pasien dengan sepsis. Penurunan ATIII merupakan risiko faktor independen untuk S-AKI dan mortalitas pada pasien sepsis (Xie et al., 2021)

Prokalsitonin (PCT) merupakan prekursor hormon kalsitonin yang dikeluarkan ke pembuluh darah sebagai respons terhadap infeksi bakteri. Umumnya kadar PCT hampir tidak terdeteksi pada pasien sehat dan meningkat secara drastis setelah infeksi sistemik dan sepsis. Pada studi retrospektif pada pasien ICU dengan AKI, didapatkan PCT dengan batas 14 ng/mL (sensitivitas 63%, spesifisitas 67%) dapat memprediksi AKI. Terjadinya AKI menurun dengan peningkatan PCT ketika kadarnya diantara 25 – 120 ng/mL (or 0.963, 95% CI 0.9299-0.999, p:0.042). Kadar PCT juga secara signifikan lebih tinggi pada pasien wanita usia ≤ 75 tahun (p=0.001) (Fu et al., 2021).

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) adalah protein anti-inflamasi dan anti-apoptotic yang terlibat dalam sintesis dan transport besi ke epitel tubular renal. NGAL merupakan biomarker sensitif untuk memprediksi AKI dan merupakan alat prognostik baik untuk kebutuhan terapi pengganti renal dan mortalitas dalam rumah sakit. Pasien dengan S-AKI umumnya mempunyai kadar NGAL dalam plasma dan urin lebih banyak dibandingkan pasien AKI dengan penyebab lain. Namun NGAL plasma dapat meningkat pada infeksi sistemik dan inflamasi tanpa bukti adanya AKI (Peerapornratana et al., 2019). NGAL urin mempunyai spesifisitas lebih tinggi dibandingkan plasma (80% vs 57%) (A. Zhang et al., 2016) Pada satu penelitian observasional pasien sepsis, *Area Under the Curve* (AUC) NGAL serum untuk memprediksi AKI pada pasien sepsis adalah 0.90 (M. Wang et al., 2014).

Kidney injury molecule-1 (KIM-1) merupakan penanda cedera ginjal, diregulasi di TECs proksimal renal setelah cedera iskemik dan nefrotoksik. Sebuah meta analisis dengan total 2979 pasien menunjukkan bahwa KIM-1 urin adalah prediktor AKI yang baik (AUC 0.86, sensitivitas 74% dan spesifisitas 86%) (Shao et al., 2014). Pada satu studi prospektif terhadap pasien sepsis di ICU yang menggunakan KIM-1 urin dalam 24 jam untuk memprediksi AKI dini mendapatkan AUC 0.91 dan *non survivors* mempunyai kadar yang lebih tinggi secara signifikan pada jam 24 dan 48. Puncak kadar KIM-1 pada 24 jam meningkat sebanyak 45 kali lipat dibandingkan tanpa AKI. Dibandingkan kadar serum kreatinin yang meningkat setelah 24 jam di ICU, kadar KIM-1 meningkat setelah 6 jam dan memuncak pada 24 jam (Tu et al., 2014). Netrin-1 adalah protein yang diekspresikan oleh berbagai jaringan, termasuk ginjal. Diduga bahwa netrin-1 mempunyai fungsi proteksi renal. Kadar urin netrin-1 didapatkan meningkat secara signifikan mulai dari satu jam setelah admisi ICU. Kadarnya memuncak setelah 3-6 jam dan bertahan meningkat sampai 24 jam. Puncak kadar netrin-1 pada 3 jam meningkat hingga 7 kali lipat dibandingkan pasien tanpa AKI (AUC: 0.858) (Tu et al., 2014)

Liver-type fatty acid binding protein (LFABP) terdapat di tubulus proksimal ginjal, akan terekskresi melalui urin sebagai respons terhadap cedera ginjal. Kadar LFABP pada urin

didapatkan secara signifikan lebih tinggi pada pasien syok sepsis dan pasien gagal ginjal akut. Pada pasien syok sepsis dengan AKI, kadar tersebut di awal secara signifikan lebih tinggi pada *non-survivors* dibandingkan *survivors* (Doi et al., 2010).

Netrofil-Limfosit Ratio (NLR) atau rasio netrofil-limfosit merupakan indikator inflamasi sistemik dan dapat dihitung secara mudah, dengan membagi jumlah netrofil dengan jumlah limfosit. Rasio yang tinggi umumnya didapatkan pada kondisi inflamasi atau infeksi berat. Pada penelitian kohort retrospektif, didapatkan bahwa NLR (OR: 3.25, CI: 2.72–4.19, p=0.001), APACHE II (OR: 1.72 CI: 1.61–1.92, p 1/4 0.038) and *duration of invasive* MV (OR: 1.28, per one hour, CI: 1.07– 1.41, p 1/4 0.048) secara signifikan berhubungan dengan terjadinya AKI pada pasien sepsis. AUC untuk memprediksi AKI adalah 0.951 untuk NLR. Menggunakan *batas nilai* 10.15, sensitivitas setinggi 90.2% dan spesifisitas.

Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) dan *insulin-like growth factor binding protein 7 product* (IGFBP7) merupakan protein regulator, marker stres seluler pada fase awal cedera sel tubular. Pada studi dengan 728 pasien, dimana 20% mengalami sepsis, didapatkan AUC 0.80 untuk kadar TIMP-2 dan IGFBP7 dalam urin dapat memprediksi AKI. Kegagalan organ non-renal dalam sepsis tidak menyebabkan peningkatan TIMP-2 dan IGFBp7 (Peerapornratana et al., 2019) Pada penelitian lain dengan 232 pasien sepsis, diantaranya 17% mengalami AKI. Didapatkan AUC TIMP-2 dan IGFBP7 0.84 dan 0.85 (Honore et al., 2016).

MicroRNA-22-3p ditemukan terlibat dalam perkembangan SA-AKI. Didapatkan bahwa kedua kadar dalam serum dan urin berkorelasi secara negatif dengan biomarker gagal ginjal pada pasien SA-AKI, sehingga ekspresi miR-22-3p merupakan faktor risiko AKI. Kadar yang lebih ditemukan pada pasien yang meninggal, sehingga dapat menjadi biomarker prognostik untuk memprediksi *survival* dalam 28 hari pada pasien SA-AKI (H. Zhang et al., 2021). Pada penelitian lain ditemukan bahwa ekspresi tinggi miR-210 dan miR-494 berkorelasi secara positif pada kadar BUN, Cr dan *cystatin C*, sedangkan ekspresi rendah miR-205 berkorelasi secara negatif. miR-210 dan miR-494 secara signifikan menurun dan mir-305 meningkat pada *survivors* dengan SA-AKI. BUN, CR, dan miR-205 merupakan faktor risiko independen untuk prognosis SA-AKI (Lin et al., 2019).

Pemeriksaan *bedside ultrasound doppler* merupakan alat untuk menilai perfusi renal yang cepat dan non-invasif, umum digunakan pada pasien kondisi kritis. *Renal resistive index* (RI) berubah sebelum kadar serum kreatinin saat perkembangan AKI. *Central venous pressure* (CVP) atau tekanan vena sentral juga dapat menentukan tekanan perfusi mikrosirkulasi. Kadar yang lebih tinggi dikaitkan dengan gangguan aliran darah dan terjadinya AKI. Pada suatu studi prospektif yang terdiri dari 124 pasien sepsis, didapatkan CVP tinggi (OR 1.92, p=0.012) dan RI (OR 2.58, p=0.009), tekanan perfusi diastolik rendah (OR 2.15, p=0.010) di awal perawatan merupakan faktor risiko SA-AKI. Nilai AUROC kombinasi RI dan CVP lebih besar dibandingkan RI atau CVP sendiri dalam memprediksi SA-AKI. (0.858) (Song et al., 2018). Pada satu studi, dikembangkannya satu nomogram untuk memprediksi S-AKI pada pasien sepsis. Faktor yang termasuk merupakan lama perawatan di ICU, serum kreatinin awal, glukosa, anemia dan obat vasoaktif. Didapatkannya diskriminasi dan kalibrasi *moderate* dalam memprediksi risiko SA-AKI dengan *unadjusted C-index* of 0.752, 95 % CI (0.730–0.774) (Yang et al., 2021). Studi lain juga mencoba membuat nomogram untuk memprediksi S-AKI. Faktor prediktif yang terkait AKI secara independen yang dimasukkan termasuk kadar BUN, volume infus, kadar laktat, berat badan, kadar klorida darah, suhu tubuh dan usia. Didapatkan *C-indexes* 0.80 [95% *confidence interval* (CI): 0.78–0.82] and 0.79 (95% CI: 0.76–0.82) (Deng et al., 2020).

Studi lain memasukkan skor APACHE II, kadar serum kreatinin, obat vasopresor, sCyscC dan Unag ke dalam nomogram untuk memprediksi SA-AKI, mempunyai AUC 0.784 (Ma et al., 2021). Penelitian lain membuat model prediksi AKI menggunakan regresi logistik

biner dengan rumus seperti berikut: risiko AKI = $1/[1 + \exp - (x3.368 + \text{heart failure} \times 1.163 + \text{sepsis} \times 1.158 + \text{CKD} \times 1.452 + \text{total bilirubin} \times 0.039 + \text{emergency surgery} \times 0.735)]$ dengan AUROC 0.81, sensitivitas 69.8% dan spesifisitas 83.4%. Pada penelitian ini didapatkan gagal jantung, CKD, *emergency surgery*, sepsis, hipoalbuminemia dan bilirubin total merupakan faktor risiko AKI ($p < .05$) (Y. Chen et al., 2019).

Sebuah studi prospektif meneliti AKI pada pasien sepsis dengan HIV. Didapatkan insidensi kumulatif AKI dalam 48 jam 19.2%. Trombositopenia atau kadar trombosit < 150.000 dikaitkan secara signifikan dengan AKI (RR 8.21, 95% CI: 2.0-33.8, $p = 0.004$). Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh kadar sitokin akibat sepsis yang dikaitkan dengan trombositopenia yang memanjang, sehingga kadar trombosit yang rendah dapat mengindikasikan respons imunologi berat yang menyebabkan AKI (Kimweri et al., 2021).

Satu studi meneliti apakah polimorfisme genetik menggunakan analisa *high-resolution melting curve* dapat mempredisiposisi pasien sepsis berat pada kejadian AKI. Ditemukan genotip polimorfisme TNF- α (-308 G/A) dan IL-10 (-1082 G/A) yang dapat menjadi faktor risiko AKI pada pasien dengan sepsis berat (Hashad et al., 2016). Pada penelitian lain, dua polimorfisme nukleotida tunggal di gen BCL 2 dan polimorfisme tunggal di gen SERPINA5 ditemukan terkait dengan penurunan risiko terjadinya AKI pada pasien sepsis (Frank et al., 2012).

Hiperbilirubinemia dapat ditemukan pada 60% pasien AKI serta merupakan komplikasi umum pada pasien sepsis. Tingkat bilirubin pada pasien syok septik secara signifikan meningkat dalam 72 jam setelah masuk ICU. Peningkatan bilirubin dapat menghasilkan stres oksidatif pada sel tubulus ginjal, memicu apoptosis dan memperburuk cedera iskemia-reperfusion ginjal yang berkontribusi terhadap perkembangan AKI.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Fug G *et al.* bahwa PCT diidentifikasi sebagai faktor risiko untuk perkembangan AKI, yang secara rutin diuji untuk diagnosis infeksi potensial serta menambah signifikansi klinis PCT. Disfungsi respons inflamasi adalah mekanisme patofisiologi kunci dari septic-AKI. Ada beberapa penanda inflamasi (IL-1, IL-16, TNF- α , PCT, protein C-reaktif, trombosit, limfosit, trombosit/limfosit, dll.) yang telah digunakan untuk memantau respons inflamasi dalam praktik klinis. Parameter klinis tersebut digunakan untuk mendeteksi hubungan AKI dengan analisis regresi univariat dan multivariat..

Diperkirakan selama bertahun-tahun bahwa kerusakan organ akibat sepsis disebabkan oleh peningkatan sitokin pro-inflamasi (badai sitokin) seperti TNF- α dan IL-1 β yang dilepaskan sebagai respons terhadap patogen infeksius. Boomer *et al.* menemukan penurunan yang signifikan dari sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi pada splenosit yang diisolasi dari pasien yang meninggal akibat sepsis, menunjukkan adanya defek pada fungsi kekebalan pada beberapa pasien septik. Dalam penelitian yang dilakukan Doaa I Hashad *et al.* teknik HRM digunakan untuk genotip polimorfisme TNF- α (-308 G/A) dan IL-10 (-1082 G/A) sebagai faktor risiko potensial untuk cedera ginjal akut septik. Teknik HRM didasarkan pada analisis peleburan DNA dari DNA beruntai ganda menjadi DNA beruntai tunggal dengan peningkatan suhu (Hashad et al., 2016).

Jumlah sel CD4 sedang di antara peserta penelitian yang dilakukan oleh Davis Kimweri *et al.* adalah 67, median kreatinin adalah 0.93 (IQR 0,77–1,12) mg/dl, median baseline urea adalah 26,8 (IQR 19,6–48,7) mg/dl, median jumlah sel darah putih awal adalah 4,52 (IQR 3,1–6,6) sel per mikroliter, median hemoglobin adalah 10,5 (IQR 7,9–12,4) g/dl, sedangkan jumlah trombosit rata-rata adalah 185 (IQR 128–304) sel/mikroliter. Pada analisis multivariat, adanya trombositopenia (jumlah trombosit kurang dari 150) secara signifikan berhubungan dengan AKI.

Trombositopenia secara bermakna dikaitkan dengan AKI pada pasien *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) positif yang dirawat dengan sepsis. Temuan serupa dalam studi

yang dilakukan di Korea Selatan oleh Suh *et al.* juga menunjukkan trombositopenia sebagai faktor risiko independen untuk AKI pada pasien dengan sepsis. Asosiasi trombositopenia dan AKI kemungkinan karena pola kadar sitokin serum akibat sepsis yang berhubungan dengan trombositopenia yang berkepanjangan, oleh karena itu jumlah trombosit yang lebih rendah dapat mengindikasikan respons imunologis yang lebih parah yang kemudian menyebabkan AKI. Trombosit rendah dapat menjadi penanda mikroangiopati trombotik berat akibat infeksi HIV, yang juga merupakan faktor risiko independen untuk AKI bahkan tanpa adanya sepsis (Kimweri *et al.*, 2021).

Pada pasien yang didiagnosis dengan sepsis, konsentrasi HDL plasma di rumah sakit berhubungan berbanding terbalik dengan mortalitas di rumah sakit dan perkembangan disfungsi multi organ. Dalam satu studi kecil, konsentrasi HDL di rumah sakit, ketika dikategorikan sebagai kurang dari 20 mg/dL atau 20 mg/dL atau lebih, menunjukkan sensitivitas 92% dan spesifisitas 80% untuk memprediksi kematian 30 hari. Konsentrasi HDL plasma menurun dengan cepat selama sepsis awal, dan pola pemulihan partikel HDL versus penurunan yang berlanjut selama 7 hari pertama sepsis dikaitkan dengan kelangsungan hidup dari sepsis. Sebagai contoh, dalam satu penelitian pasien dengan nilai HDL rendah selama sepsis dini ditemukan memiliki peningkatan risiko 2.8 kali lipat untuk mengembangkan S-AKI dibandingkan pasien dengan konsentrasi HDL normal atau tinggi. (Lameire, 2022).

Studi *in vivo* menunjukkan bahwa tikus yang memiliki konsentrasi HDL tinggi akibat ekspresi berlebih apoA-I manusia memiliki konsentrasi kreatinin serum yang lebih rendah setelah pemberian lipopolisakarida (LPS) dibandingkan dengan tikus tipe liar. Ada sejumlah fungsi HDL yang dapat memberikan perlindungan ginjal selama sepsis, termasuk pembersihan LPS melalui SR-B1. SR-B1 adalah reseptor HDL yang diekspresikan pada hepatosit, sel endotel, makrofag dan sel tubulus proksimal ginjal yang memediasi transfer ester kolesterol dari partikel HDL ke sel. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa keberadaan HDL dapat meningkatkan klirens LPS hepatic melalui SR-B1. *High-density Lipoprotein* juga dapat mempengaruhi perkembangan AKI selama sepsis dengan meredam respon inflamasi secara langsung dan tidak langsung (Lameire, 2022).

High-density Lipoprotein dan apoA-I dapat menghambat peradangan sistemik dengan menerima kolesterol bebas dari membran sel makrofag dan menghabiskan kandungan kolesterol bebas dalam rakit lipid membran makrofag. Pengurangan kolesterol rakit lipid ini menghambat perdagangan reseptor *Toll-like Receptor* (TLR2) dan TLR4 yang baru ditranskripsi ke rakit ini dan karenanya mengurangi pensinyalan yang dimediasi TLR proinflamasi. HDL juga dapat meredam respon inflamasi selama sepsis dengan menginduksi ekspresi aktivasi faktor transkripsi 3, regulator transkripsi yang mengurangi produksi IL6 dan TNF- α intraseluler dalam makrofag. Konsentrasi ICAM-1 endotel berhubungan dengan kerusakan ginjal selama sepsis (Lameire, 2022).

Selama AKI, peningkatan ekspresi ICAM-1 menyebabkan infiltrasi neutrofil ginjal dan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif, yang berkontribusi terhadap kerusakan sel tubulus proksimal. Oleh karena itu, penekanan HDL dari ekspresi ICAM-1 endotel melindungi organisme dari AKI. Pada kelinci, satu dosis apoA-I intravena, yang diubah dengan cepat menjadi HDL dalam sirkulasi, diberikan pada induksi inflamasi vaskular akut, menurunkan ekspresi ICAM-1 endotel dan infiltrasi neutrofil perivaskular. Pada tikus, dosis tunggal partikel HDL rekombinan 5 menit sebelum pemberian LPS mengurangi ekspresi ICAM-1 glomerulus ginjal dan mengurangi nitrogen urea darah plasma dan peningkatan kreatinin. HDL juga memainkan peran penting dalam respon stres hormonal terhadap sepsis karena pengiriman kolesterol HDL ke kelenjar adrenal mendukung produksi glukokortikoid. Banyak pasien septik dianggap memiliki insufisiensi adrenal relatif dan beberapa uji coba acak glukokortikoid pada

pasien sepsis telah melaporkan penyelesaian syok yang lebih cepat dengan pengobatan glukokortikoid (Lameire, 2022).

Risk Prediktor untuk Melihat Tingkat Keparahan/ Prognostik/Mortalitas *Acute Kidney Injury* pada Pasien Sepsis

Acute Kidney Injury adalah salah satu komplikasi paling umum yang mempengaruhi pasien bedah besar yang dirawat di ICU. Saat ini beberapa penelitian yang mencoba untuk mengidentifikasi AKI dengan menggunakan biomarker. Akan tetapi, biomarker komersial untuk mendeteksi AKI tetap tidak dapat diperoleh di banyak negara. Pilihan alternatif lainnya yaitu menggunakan skoring prediksi AKI untuk meningkatkan deteksi dini AKI terutama pada pasien sepsis. Prediktor terakhir yang dipilih termasuk usia pasien, skor SOFA non-ginjal, sepsis, operasi darurat, kehilangan darah perioperatif dan output urin perioperatif (Trongtrakul et al., 2020).

Studi retrospektif menggunakan data bank trauma nasional Nadim *et al.* yaitu mengidentifikasi prediktor mortalitas di rumah sakit diantara pasien trauma yang mengalami sepsis sebagai komplikasi rumah sakit. Usia yang lebih tua, CKD, sirosis hati dan perkembangan serangan jantung, stroke, AKI dan ARDS dikaitkan dengan peningkatan mortalitas di rumah sakit. Skor GCS yang lebih tinggi dikaitkan dengan penurunan kemungkinan kematian di rumah sakit (Kattouf et al., 2022). Studi analisis yang dilakukan Liu *et al.* faktor risiko yang paling umum yang meningkatkan mortalitas dan morbiditas S-AKI yaitu syok septik, hipertensi, diabetes melitus, infeksi perut, riwayat merokok, kultur darah positif, penggunaan vasopresor dan ventilasi mekanis. Faktor risiko lain termasuk penyakit kardiovaskular dan arteri koroner, penyakit hati, infeksi yang tidak diketahui, penggunaan diuretik, penggunaan ACEI atau ARB, infeksi bakteri gram negatif dan transplantasi organ (J. Liu et al., 2020).

DISKUSI

Faktor Risiko *Acute Kidney Injury* Secara Umum

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, faktor risiko terjadinya AKI pada sepsis adalah jenis kelamin, komplikasi penyakit seperti DM, penyakit gagal jantung dan obesitas, ventilasi mekanis, serta terapi ACEI/ARB. Wanita diketahui lebih rentan mengalami AKI dikarenakan level estradiol yang tinggi pada pasien sepsis meningkat drastis. Level estradiol > 40 pg/ml merupakan faktor risiko independen terjadinya AKI pada pasien sepsis (Yue et al., 2022).

Studi yang dilakukan oleh Xie *et al.* mengemukakan bahwa terdapat ketidakkonsistenan dalam beberapa studi, sehingga tidak dapat ditarik kesimpulan apakah jenis kelamin meningkatkan risiko AKI pada sepsis. Terdapat satu studi yang mengemukakan bahwa laki-laki dengan sepsis lebih berisiko terkena AKI. Hal ini dikarenakan testosteron memiliki efek penghambatan respon imun sehingga meningkatkan kerentanan terhadap banyak infeksi yang menyebabkan peningkatan risiko terjadinya kerusakan ginjal terkait sepsis. Studi lainnya mengemukakan defisiensi estrogen dapat menginduksi kerusakan tubulus ginjal sehingga laki-laki dengan sepsis lebih rentan terjadi AKI (Xie et al., 2021).

Diabetes mellitus dapat meningkatkan kerentanan terjadinya iskemia pada ginjal dan terjadinya penurunan perfusi pada ginjal. Penurunan perfusi ginjal merupakan faktor utama yang bertanggung jawab akan perkembangan AKI. Penyakit gagal jantung dapat menyebabkan interaksi kompleks antara jantung dan ginjal yang mengakibatkan kerusakan fungsi ginjal. Pasien sepsis dengan obesitas juga berisiko tinggi untuk terjadinya AKI. Mekanisme terjadinya AKI pada pasien sepsis dengan obesitas seperti glomerulopati, disfungsi endotel, peningkatan stress oksidatif, aktivasi sistem *renin-angiotensin-aldosteron* serta peningkatan aktivitas sistem

saraf simpatik. Pasien sepsis dengan ventilasi mekanik juga rentan terhadap AKI dikarenakan adanya cedera paru yang diinduksi ventilator selama penggunaan ventilasi mekanik. Penggunaan ACE/ARB dapat menyebabkan dilatasi arterioli, menurunnya perfusi ginjal, serta berkurangnya tekanan glomerulus yang dapat meningkatkan risiko AKI pada pasien sepsis. Hipoproteinemia (plasma albumin 30 g/L) merupakan faktor independen terjadinya AKI pada pasien sepsis. Albumin berperan penting dalam perfusi ginjal, filtrasi glomerulus serta reabsorpsi cairan di medula ginjal (Zhou et al., 2019).

AKI pada sepsis dikaitkan dengan gangguan hemodinamik dan terjadinya proses inflamasi. Resusitasi dan pemberian antibiotik yang memadai dapat membuat pasien tertangani dengan baik. Beberapa studi menyebutkan bahwa durasi hipotensi yang lama, serta keterlambatan inisiasi antimikroba dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadinya AKI pada sepsis. Pada studi ini ditemukan bahwa lokasi awal infeksi yang berasal dari intra-abdomen merupakan faktor risiko independen dari sepsis. Korelasi ini dapat dikaitkan dengan kontrol yang tertunda (Plataki et al., 2011).

Risk Prediction Acute Kidney Injury pada Pasien Sepsis

Pemeriksaan kadar serum kreatinin merupakan salah satu dasar diagnosa AKI, namun walaupun pemeriksaan tersebut mudah, praktis dan tidak mahal terdapat beberapa keterbatasan. Hipoperfusi ginjal akibat kondisi pre-renal dapat menyebabkan peningkatan kadar serum kreatinin tanpa adanya kerusakan parenkim ginjal. Selain itu lebih dari kerusakan ginjal 50% dapat terjadi tanpa peningkatan kreatinin (K. Wang et al., 2018). Tidak semua pasien juga mempunyai data *baseline* kadar serum kreatinin. Hal ini membuat kreatinin menjadi indikator yang kurang sensitif sehingga menyebabkan keterlambatan dalam mendiagnosa S-AKI. *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* adalah glikoprotein yang terdiri dari 178 residu asam amino dan terdapat pada permukaan neutrofil. *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* difiltrasi melalui glomerulus dan direabsorpsi di tubulus proksimal. Pada keadaan cedera iskemik, NGAL diupregulasi secara signifikan dalam 3 jam (Dai et al., 2015).

TIMP-2 dan IGFBP7 merupakan protein regulator yang berperan dalam pertumbuhan sel dan apoptosis. Pada pasien AKI, ekspresi TIMP-2 dan IGFBP7 meningkat di sel tubular renal sehingga menyebabkan *cell cycle arrest*, yang merupakan mekanisme protektif pada stres seluler. TIMP-2 dan IGFBP7 didapatkan tidak meningkat pada gagal organ non-renal pada pasien sepsis, sehingga telah digunakan sebagai salah satu indikator stratifikasi risiko (Peerapornratana et al., 2019). KIM-1 merupakan glikoprotein transmembran yang di *upregulated* pada AKI nefrotoksik dan iskemik. Fragmen ekstraseluler KIM-1 dapat keluar dari sel tubulus proksimal dan dideteksi oleh metode imunologis. Banyak penelitian sebelumnya terutama meneliti terhadap kadar KIM-1 dalam urin. *Urinary Kidney Injury Molecule-1* merupakan biomarker sensitif dan spesifik untuk kerusakan ginjal dan telah digunakan sebagai biomarker pada nefrotoksisitas akibat obat. *Kidney Injury Molecule-1* tidak hanya menandakan kerusakan, namun juga meningkat pada proses pemulihan dan regenerasi, sehingga tidak dapat digunakan sebagai prediktor derajat keparahan AKI (C. F. Zhang et al., 2020).

Netrin-1 merupakan protein *neuronal guidance* yang terdapat pada berbagai jaringan, termasuk ginjal terutama pada kondisi kerusakan ginjal. Netrin-1 didapatkan meningkat secara drastis pada pasien AKI akibat kontras, obat dan sepsis. Pada penelitian sebelumnya didapatkan netrin-1 lebih dini terdeteksi dibandingkan kreatinin sehingga dapat menjadi biomarker dalam deteksi dini AKI pada pasien sepsis (Tu et al., 2014).

Prokalsitonin merupakan prekursor kalsitonin yang diekskresi melalui ginjal dan hepar. Prokalsitonin didapatkan sangat berkaitan dengan berkembangnya AKI pada pasien sepsis maupun non-sepsis. AKI dikaitkan dengan peningkatan sitokin dan kemokin proinflamasi, meningkatkan kadar PCT. Prokalsitonin dapat diinduksi oleh toksin bakteri dan dapat

memediasi sitotoksitas langsung pada sel mesangial dengan meningkatkan sintesis sitokin pro-inflamasi. Selain itu, PCT juga telah terbukti bertindak sebagai kemoatraktan untuk monosit di lokasi peradangan dan tingkat PCT yang lebih tinggi akan merekrut lebih banyak monosit dan berkontribusi pada cedera sel yang dimediasi peradangan (Fu et al., 2021). PCT meningkat secara drastis dalam 3-4 jam pertama pada kondisi infeksi dan inflamasi. Penurunan klirens PCT dari ginjal pada fase awal AKI bahkan sebelum peningkatan serum kreatinin dapat meningkatkan kadar PCT dan menyebabkan kerusakan ginjal (Kan et al., 2021). Beberapa kondisi non-infektif seperti trauma, luka bakar dan pankreatitis juga dapat meningkatkan kadar PCT. Serupa dengan sepsis, kadar tinggi katekolamin juga dapat mengaktifkan kaskade inflamasi. Beberapa penelitian mendapatkan kadar PCT bermanfaat dalam mendiagnosa infeksi dan untuk memprediksi risiko AKI pada pasien sepsis, dan pada penelitian lain gagal untuk mendapatkan PCT sebagai biomarker prognostik untuk AKI pada pasien sepsis (Hu et al., 2021).

Neutrophil Leucocyte Ratio adalah penanda inflamasi yang dapat dikalkulasi dengan mudah menggunakan hasil darah lengkap. Sebagai respons terhadap stres fisiologik termasuk infeksi atau inflamasi, katekolamin endogen meningkat sehingga meningkatkan kadar neutrofil dan menyebabkan limfopenia. *Neutrophil Leucocyte Ratio* meningkat dalam 6 jam, mengindikasikan respons yang lebih cepat dibandingkan total leukosit dan *left shift*. *Neutrophil Leucocyte Ratio* didapatkan berkaitan dengan perkembangan AKI pada pasien sepsis dan non-sepsis sehingga dapat menjadi potensi untuk stratifikasi S-AKI (J. J. Chen et al., 2022).

Risk Prediktor untuk Melihat Tingkat Keparahan/Prognostik/Mortality Acute Kidney Injury pada Pasien Sepsis

Berdasarkan hasil penelitian faktor risiko yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien S-AKI yaitu syok septik, hipertensi, diabetes melitus, infeksi perut, riwayat merokok, kultur darah positif, penggunaan vasopresor dan ventilasi mekanis. Faktor risiko lain termasuk penyakit kardiovaskular dan arteri koroner, penyakit hati, infeksi yang tidak diketahui, penggunaan diuretik, penggunaan ACEI atau ARB, infeksi bakteri gram negatif dan transplantasi organ. Beberapa komorbid yang dapat memperparah sakit dan meningkatkan kematian pada pasien S-AKI yaitu usia yang lebih tua, CKD, sirosis hati, dan perkembangan serangan jantung, stroke, AKI, ARDS, serta Skor GCS yang rendah ketika dirumah sakit (Kattouf et al., 2022).

KESIMPULAN

Berdasarkan pencarian literatur yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa faktor risiko terjadinya AKI pada sepsis adalah jenis kelamin, komplikasi penyakit seperti diabetes mellitus, penyakit gagal jantung dan obesitas, ventilasi mekanis, serta terapi ACEI/ARB. Salah satu pemeriksaan penunjang untuk memprediksi AKI pada pasien sepsis yang aman dan mudah dilakukan adalah pemeriksaan serum kreatinin namun masih banyak pemeriksaan penunjang lain yang dapat dilakukan untuk memprediksi S-AKI. Faktor-faktor yang meningkatkan morbiditas dan mortalitas adalah syok septik, penyakit serta penggunaan obat-obatan. Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan untuk menilai pemeriksaan penunjang yang memiliki spesifisitas dan sensitifitas terbaik untuk AKI.

DAFTAR PUSTAKA

Batara, M., Darmawati, S., & Prastiyanto, M. E. (2018). Keanekaragaman dan Pola Resistensi Bakteri pada Pasien yang Terdiagnosa Sepsis. *Jurnal Labora Medika*, 2(2), 1–5. <https://doi.org/10.26714/JLABMED.2.2.2018.1-5>

- Cardinal-Fernández, P., Ferruelo, A., El-Assar, M., Santiago, C., Gómez-Gallego, F., Martín-Pellicer, A., Frutos-Vivar, F., Peñuelas, O., Nin, N., Esteban, A., & Lorente, J. A. (2013). Genetic predisposition to acute kidney injury induced by severe sepsis. *Journal of Critical Care*, 28(4), 365–370. <https://doi.org/10.1016/J.JCRC.2012.11.010>
- Chen, J. J., Kuo, G., Fan, P. C., Lee, T. H., Yen, C. L., Lee, C. C., Tian, Y. C., & Chang, C. H. (2022). Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a marker for acute kidney injury progression and mortality in critically ill populations: a population-based, multi-institutional study. *Journal of Nephrology*, 35(3), 911–920. <https://doi.org/10.1007/S40620-021-01162-3/FIGURES/3>
- Chen, Y., Feng, F., Li, M., Chang, X., Wei, B., Dong, C., & Chen, Y. C. (2019). Development of a risk stratification-based model for prediction of acute kidney injury in critically ill patients. *Medicine*, 98(33). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016867>
- Dai, X., Zeng, Z., Fu, C., Zhang, S., Cai, Y., & Chen, Z. (2015). Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Critical Care*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S13054-015-0941-6/FIGURES/5>
- Deng, F., Peng, M., Li, J., Chen, Y., Zhang, B., & Zhao, S. (2020). Nomogram to predict the risk of septic acute kidney injury in the first 24 h of admission: an analysis of intensive care unit data. *Renal Failure*, 42(1), 428. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1761832>
- Doi, K., Noiri, E., Maeda-Mamiya, R., Ishii, T., Negishi, K., Hamasaki, Y., Fujita, T., Yahagi, N., Koide, H., Sugaya, T., & Nakamura, T. (2010). Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new biomarker of sepsis complicated with acute kidney injury. *Critical Care Medicine*, 38(10), 2037–2042. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E3181EEDAC0>
- Frank, A. J., Sheu, C. C., Zhao, Y., Chen, F., Su, L., Gong, M. N., Bajwa, E., Taylor Thompson, B., & Christiani, D. C. (2012). BCL2 genetic variants are associated with acute kidney injury in septic shock*. *Critical Care Medicine*, 40(7), 2116–2123. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E3182514BCA>
- Fu, G., Zhan, H. C., Li, H. L., Lu, J. F., Chen, Y. H., Wu, L. F., Yang, Z. L., Huang, J. J., Feng, Y. W., Luan, Y. Y., & Wu, M. (2021). Association between Procalcitonin and Acute Kidney Injury in Patients with Bacterial Septic Shock. *Blood Purification*, 50(6), 790–799. <https://doi.org/10.1159/000512351>
- Gameiro, J., Fonseca, J. A., Jorge, S., & Lopes, J. A. (2018). Acute Kidney Injury Definition and Diagnosis: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, 7(10), 307. <https://doi.org/10.3390/JCM7100307>
- Gameiro, J., Gonçalves, M., Pereira, M., Rodrigues, N., Godinho, I., Neves, M., Gouveia, J., e Silva, Z. C., Jorge, S., & Lopes, J. A. (2018). Obesity, acute kidney injury and mortality in patients with sepsis: a cohort analysis. *Renal Failure*, 40(1), 120. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2018.1430588>
- Genga, K. R., Lo, C., Cirstea, M., Zhou, G., Walley, K. R., Russell, J. A., Levin, A., & Boyd, J. H. (2017). Two-year follow-up of patients with septic shock presenting with low HDL: the effect upon acute kidney injury, death and estimated glomerular filtration rate. *Journal of Internal Medicine*, 281(5), 518–529. <https://doi.org/10.1111/JOIM.12601>
- Hashad, D. I., Elsayed, E. T., Helmy, T. A., & Elawady, S. M. (2016). Study of the role of

- tumor necrosis factor- α (-308 G/A) and interleukin-10 (-1082 G/A) polymorphisms as potential risk factors to acute kidney injury in patients with severe sepsis using high-resolution melting curve analysis. *Renal Failure*, 39(1), 77–82. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1244081>
- Honore, P. M., Nguyen, H. B., Gong, M., Chawla, L. S., Bagshaw, S. M., Artigas, A., Shi, J., Joannes-Boyau, O., Vincent, J. L., & Kellum, J. A. (2016). Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 for Risk Stratification of Acute Kidney Injury in Patients With Sepsis. *Critical Care Medicine*, 44(10), 1851–1860. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001827>
- Hu, Q., Zhang, Y., Xu, H., Zhu, L., Chen, L., & Hao, C. (2021). Association between admission serum procalcitonin and the occurrence of acute kidney injury in patients with septic shock: A retrospective cohort study. *Science Progress*, 104(3). https://doi.org/10.1177/00368504211043768/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_00368504211043768-FIG2.JPEG
- Kan, W. C., Huang, Y. T., Wu, V. C., & Shiao, C. C. (2021). Predictive Ability of Procalcitonin for Acute Kidney Injury: A Narrative Review Focusing on the Interference of Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 6903. <https://doi.org/10.3390/IJMS22136903>
- Kattouf, N., Assaf, M., Haidar, S., Bachir, R., Sayed, M. El, & Bouchebl, R. (2022). The Risk Factors for Mortality among Septic Trauma Patients: A Retrospective Cohort Study Using the National Trauma Data Bank. *Emergency Medicine International*. <https://doi.org/10.1155/2022/6386078>
- Kimweri, D., Ategeka, J., Ceasor, F., Muyindike, W., Nuwagira, E., & Muhindo, R. (2021). Incidence and risk predictors of acute kidney injury among HIV-positive patients presenting with sepsis in a low resource setting. *BMC Nephrology*, 22(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/S12882-021-02451-6/TABLES/2>
- Lameire, N. (2022). Reflections on the KDIGO Definition of Acute Kidney Injury and Its Integration in the Concept of Acute Diseases and Disorders and Chronic Kidney Diseases. *Kidney and Dialysis*, 2(1), 68–79. <https://doi.org/10.3390/KIDNEYDIAL2010008>
- Lin, Y., Ding, Y., Song, S., Li, M., Wang, T., & Guo, F. (2019). Expression patterns and prognostic value of miR-210, miR-494, and miR-205 in middle-aged and old patients with sepsis-induced acute kidney injury. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(3), 249. <https://doi.org/10.17305/BJBMS.2019.4131>
- Liu, J., Xie, H., Ye, Z., Li, F., & Wang, L. (2020). Rates, predictors, and mortality of sepsis-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/S12882-020-01974-8>
- Liu, S., Zhao, L., Zhang, L., Qiao, L., & Gao, S. (2021). Downregulation of miR-574-5p inhibits HK-2 cell viability and predicts the onset of acute kidney injury in sepsis patients. *Renal Failure*, 43(1), 942. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1939051>
- Ma, J., Deng, Y., Lao, H., Ouyang, X., Liang, S., Wang, Y., Yao, F., Deng, Y., & Chen, C. (2021). A nomogram incorporating functional and tubular damage biomarkers to predict the risk of acute kidney injury for septic patients. *BMC Nephrology*, 22(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/S12882-021-02388-W/FIGURES/4>
- Neyra, J. A., Manllo, J., Li, X., Jacobsen, G., Yee, J., & Yessayan, L. (2014). Association of

- De Novo Dipstick Albuminuria with Severe Acute Kidney Injury in Critically Ill Septic Patients. *Nephron. Clinical Practice*, 128(0), 373. <https://doi.org/10.1159/000368902>
- Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C. L., Gómez, H., & Kellum, J. A. (2019). Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney International*, 96(5), 1083–1099. <https://doi.org/10.1016/J.KINT.2019.05.026>
- Plataki, M., Kashani, K., Cabello-Garza, J., Maldonado, F., Kashyap, R., Kor, D. J., Gajic, O., & Cartin-Ceba, R. (2011). Predictors of Acute kidney injury in septic shock patients: An observational cohort study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(7), 1744–1751. <https://doi.org/10.2215/CJN.05480610>
- Santoso, W. D., & Nainggolan, L. (2017). *Jakarta Antimicrobial Update (JADE) 2017*. Interna Publishing.
- Setiawan, D., Harun, H., Azmi, S., & Priyono, D. (2018). Biomarker Acute Kidney Injury (AKI) pada Sepsis. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 7(0), 113–118. <https://doi.org/10.25077/JKA.V7I0.838>
- Shao, X., Tian, L., Xu, W., Zhang, Z., Wang, C., Qi, C., Ni, Z., & Mou, S. (2014). Diagnostic Value of Urinary Kidney Injury Molecule 1 for Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 9(1). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0084131>
- Smith, L. E. (2020). High-Density Lipoproteins and Acute Kidney Injury. *Seminars in Nephrology*, 40(2), 232–242. <https://doi.org/10.1016/J.SEMNEPHROL.2020.01.013>
- Song, J., Wu, W., He, Y., Lin, S., Zhu, D., & Zhong, M. (2018). Value of the combination of renal resistance index and central venous pressure in the early prediction of sepsis-induced acute kidney injury. *Journal of Critical Care*, 45, 204–208. <https://doi.org/10.1016/J.JCRC.2018.03.016>
- Srzić, I., Adam, V. N., & Pejak, D. T. (2022). Sepsis Definition: What's New in the Treatment Guidelines. *Acta Clinica Croatica*, 61(1), 67. <https://doi.org/10.20471/ACC.2022.61.S1.11>
- Suh, S. H., Kim, C. S., Choi, J. S., Bae, E. H., Ma, S. K., & Kim, S. W. (2013). Acute Kidney Injury in Patients with Sepsis and Septic Shock: Risk Factors and Clinical Outcomes. *Yonsei Medical Journal*, 54(4), 965–972. <https://doi.org/10.3349/YMJ.2013.54.4.965>
- Trongtrakul, K., Patumanond, J., Kongsayreepong, S., Morakul, S., Pipanmekaporn, T., Akaraborworn, O., & Poopipatpab, S. (2020). *Acute kidney injury risk prediction score for critically-ill surgical patients*. 20(140). <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01046-2>
- World Health Organization. (2020). *Global report on the epidemiology and burden of sepsis: Current evidence, identifying gaps and future directions*.
- Yang, S., Su, T., Huang, L., Feng, L. H., & Liao, T. (2021). A novel risk-predicted nomogram for sepsis associated-acute kidney injury among critically ill patients. *BMC Nephrology*, 22(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12882-021-02379-X/FIGURES/5>
- Yue, S., Li, S., Huang, X., Liu, J., Hou, X., Wang, Y., & Wu, J. (2022). Construction and Validation of a Risk Prediction Model for Acute Kidney Injury in Patients Suffering from Septic Shock. *Disease Markers*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/9367873>
- Zhang, A., Cai, Y., Wang, P. F., Qu, J. N., Luo, Z. C., Chen, X. D., Huang, B., Liu, Y., Huang, W. Q., Wu, J., & Yin, Y. H. (2016). Diagnosis and prognosis of neutrophil gelatinase-

Suplemen

Volume 15, Suplemen, 2023

<https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp>

associated lipocalin for acute kidney injury with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 20(41). <https://doi.org/10.1186/S13054-016-1212-X>

Zhang, C. F., Wang, H. J., Tong, Z. H., Zhang, C., Wang, Y. S., Yang, H. Q., Gao, R. Y., & Shi, H. Z. (2020). The diagnostic and prognostic values of serum and urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in sepsis induced acute renal injury patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(10), 5604–5617. https://doi.org/10.26355/EURREV_202005_21346

Zhou, J., Bai, Y., Wang, X., Yang, J., Fu, P., Cai, D., & Yang, L. (2019). A simple risk score for prediction of sepsis associated-acute kidney injury in critically ill patients. *Journal of Nephrology*, 32(6), 947–956. <https://doi.org/10.1007/S40620-019-00625-Y>