

## Injuri Ginjal Akut Akibat Sepsis pada Pasien di ICU

### *Sepsis-Induced Acute Kidney Injury in ICU Patients*

Tinni Trihartini Maskoen<sup>✉</sup>, Diki Akbar

Departemen Anestesiologi and Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

<sup>✉</sup>Korespondensi: [ttmaskoen@yahoo.co.id](mailto:ttmaskoen@yahoo.co.id)

#### **ABSTRACT**

*Acute kidney injury (AKI) is a clinical syndrome due to decreased renal function. AKI remains as one of the most common complication in critically ill patients. In intensive care unit (ICU) patients, 50% develops AKI and 13.5% needs a renal replacement therapy in ICU. AKI patients have three times increased risk of mortality, seven times risk of chronic kidney diseases, and 22 times risk of end state renal diseases.*

*Diagnosis criterias of risk injury failure lost and end-stage kidney disease (RIFLE), acute kidney injury network (AKIN), and kidney disease improving global (KDIGO) are used for diagnosing AKI in ICU. These criterias use creatinine serum and urine output for the parameter. In addition, there are also several imaging test that can be used to diagnose AKI in ICU such as ultrasonography .*

*Management of AKI in ICU consists of nondialysis therapies and renal replacement therapy. Nondialysis therapies are diuretic, maintenance of fluid balance, acid-base, and electrolyte, and nutrition. Renal replacement therapy includes several modalities which are chronic renal replacement therapy, intermitten hemo dialysis, slow low extended dialysis, and peritoneal dialysis. Continous renal replacement therapy is the main modality in ICU patients.*

*AKI in ICU is associated with bad prognosis that makes it one of the biggest problem in critically ill patients. A better understanding of early and appropriate diagnosis and management is an important approach in improving the patients' outcomes.*

**Keywords:** AKI; diagnosis; intensive care unit; prognosis; sepsis

## ABSTRAK

*Acute kidney injury (AKI)* merupakan suatu sindroma klinis akibat penurunan fungsi ginjal. AKI merupakan salah satu komplikasi yang paling sering terjadi pada pasien kritis. 50% pasien di *intensive care unit (ICU)* bisa mengalami terjadinya AKI dan 13,5% memerlukan terapi pengganti ginjal.

Pasien AKI mempunyai risiko kematian meningkat tiga kali lipat, risiko terjadinya *chronic kidney diseases* tujuh kali lipat, dan risiko terjadinya *end state renal diseases* 22 kali lipat.

Kriteria diagnosis dari *risk injury failure lost and end-stage kidney disease (RIFLE)*, *acute kidney injury network (AKIN)*, dan *kidney disease improving global (KDIGO)* digunakan untuk mendiagnosis AKI di ICU. Ketiga kriteria ini menggunakan parameter serum kreatinin, dan *urine output*. Selain itu untuk mendiagnosis AKI di ICU juga digunakan beberapa pencitraan seperti ultrasonografi.

Pengelolaan AKI di ICU meliputi terapi nondialisis dan terapi pengganti ginjal. Terapi non dialisis adalah diuretik, mempertahankan keseimbangan cairan, asam basa, elektrolit dan nutrisi. Terapi pengganti ginjal meliputi beberapa modalitas seperti *chronic renal replacement therapy*, *intermittent hemo dialysis*, *slow low extended dialysis*, and *peritoneal dialysis*. Pada pasien di ICU, *continuous renal replacement therapy* merupakan modalitas utama.

Pada pasien kritis di ICU dengan AKI mempunyai prognosis yang buruk sehingga merupakan masalah besar. Pemahaman yang lebih baik dalam diagnosis dan pengelolaan secara dini dan tepat merupakan pendekatan utama untuk memperbaiki luaran pasien.

**Kata Kunci:** AKI; diagnosis; *intensive care unit*; prognosis; sepsis

## PENDAHULUAN

Selama dekade terakhir terdapat peningkatan kejadian gagal ginjal akut atau *acute kidney injury (AKI)* dan menimbulkan hasil jangka panjang yang merugikan. AKI adalah komplikasi yang sering terjadi pada pasien yang dirawat di unit perawatan intensif atau *intensive care unit (ICU)* dan berkaitan dengan meningkatnya angka lama rawat di ICU dan rawat inap di rumah sakit dan peningkatan risiko kematian baik jangka pendek maupun jangka panjang.<sup>1</sup> Gagal ginjal Akut atau AKI merupakan komplikasi serius yang sering terjadi pada pasien dengan penyakit kritis. Insidens AKI pada pasien yang dirawat di ruang perawatan intensif adalah sekitar 20-50%. Data dari studi prospektif multinasional yang dilakukan oleh *acute kidney injury-epidemiologic*

*prospective investigation (AKI-EPI)* menunjukkan bahwa AKI terjadi pada lebih dari setengah pasien ICU, yaitu sebesar 57,3% dengan angka mortalitas sebesar 26,9%.<sup>1,2</sup>

AKI adalah sindrom yang terdiri dari beberapa kondisi klinis, akibat adanya gangguan fungsi ginjal yang terjadi secara mendadak, oliguria atau anuria, peningkatan ureum dan serum kreatinin akibat penurunan *glomerular filtration rate (GFR)* dari peningkatan serum kreatinin hingga anuria. Sistem klasifikasi *risk injury failure lost and end-stage kidney disease (RIFLE)*, *acute kidney injury network (AKIN)*, dan *kidney disease improving global*. Hasil luaran (KDIGO) disusun untuk membantu diagnosis dan klasifikasi tingkat keparahan AKI.

Penyebab paling umum terjadinya AKI pada pasien dengan penyakit kritis adalah sepsis dan syok sepsis terjadi lebih dari 50% kasus AKI di ICU. Insiden sepsis dan AKI pada pasien-pasien kritis meningkat secara bertahap dan keduanya menunjukkan prognosis yang buruk. Dalam berbagai studi epidemiologi, dikatakan bahwa AKI terjadi pada 11-60% pasien sepsis, 23% pasien sepsis berat dan 51-64% pada pasien syok sepsis. Berdasarkan *European Society of Intensive Care Medicine's and the Society of Critical Care Medicine's Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock* tahun 2016, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respons tubuh terhadap infeksi. Jantung, hati, paru-paru dan ginjal adalah organ yang sering terkena selama proses ini. AKI sebagai salah satu komplikasi sepsis yang paling sering, dianggap sebagai masalah yang penting dalam praktek klinis dan terutama pada pasien rawat inap yang dirawat di ICU, oleh karena angka mortalitas yang tetap tinggi secara signifikan. Hal ini mungkin disebabkan oleh pemahaman yang terbatas mengenai patogenesis sepsis

AKI, kemampuan menilai fungsi ginjal dalam diagnosis dini AKI yang masih rendah serta tidak adanya pengobatan yang spesifik selain perawatan suportif.

Tujuan penulisan artikel ini adalah ntuk meningkatkan pelayanan pada pasien sepsis dengan AKI di ICU.

**TINJAUAN PUSTAKA**

**Definisi sepsis-induced acute kidney injury**

Sepsis-induced acute kidney injury adalah sindrom klinis akibat kerusakan akut pada fungsi dan organ yang mendasarinya. Berdasarkan *European Society of Intensive Care Medicine's and the Society of Critical Care Medicine's Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock* sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respons tubuh terhadap infeksi. Sehingga kriteria sepsis harus mencakup ketiga elemen tersebut yaitu, infeksi, respons tubuh dan disfungsi organ. Kriteria diagnosis sepsis ditegakkan melalui skor *sequential/sepsis-related organ failure assessment* (SOFA)  $\geq 2$ .<sup>3</sup>

**Tabel 1.** Kriteria qSOFA skor

| Kriteria qSOFA (Quick SOFA)            | Skor |
|--|------|
| Skor Laju pernapasan $\geq 22$ x/min   | 1    |
| Perubahan pada status mental           | 1    |
| Tekanan Darah Sistolik $\leq 100$ mmHg | 1    |

Dikutip dari : Singer, dkk<sup>3</sup>

Untuk menilai disfungsi organ digunakan skor SOFA yang terdiri dari 6 parameter, yaitu fungsi pernapasan, pemeriksaan koagulasi, fungsi hati, fungsi jantung, sistem saraf pusat dan fungsi ginjal. Untuk skrining pasien yang dicurigai sepsis direkomendasikan menggunakan skor *quick* SOFA

(qSOFA) dengan parameter frekuensi pernapasan  $\geq 22$  kali/menit, gangguan status mental, dan tekanan darah sistolik  $\leq 100$  mmHg. AKI ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba selama beberapa jam hingga hari, yang berakibat pada akumulasi kreatinin, urea dan produk sisa lainnya.

**Tabel 2.** Kriteria SOFA skor

| Sistem Organ   | SOFA Skor |         |                           |  |  |
|--|-----------|---------|---------------------------|--|--|
|  | 0         | 1       | 2                         | 3  | 4  |
| Respirasi, PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub><br>mmHg (kPa) | ≥400      | <400    | <300                      | <200 tanpa alat bantu napas                          | <100 dengan alat bantu napas                         |
| Koagulasi, trombosit x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>    | ≥150      | <150    | <100                      | <50  | <20  |
| Liver, Bilirubin, mg/dL                                    | <1,2      | 1,2-1,9 | 2,0-5,9                   | 6,0-11,9   | >12  |
| Kardiovaskular   |           |         | Dopamin <5 atau Dobutamin | Dopamin 5,1-15 atau Epinefrin atau norepinefrin ≤0,1 | Dopamin 5,1-15 atau Epinefrin atau Norepinefrin ≥0,1 |
|  | MAP ≥70   | MAP <70 |                           |  |  |
| Glascow Coma Scale   | 15        | 13 -14  | 10 - 12                   | 6 - 9  | ≤6   |
| Ginjal, Kreatinin  | <1,2      | 1,2-1,9 | 2,0-3,4                   | 3,5-4,9  | >5   |
| Urine output mL/dL   |           |         |                           | <500   | <200   |

Dikutip dari Singer dkk<sup>3</sup>

Penilaian SOFA adalah skor sederhana dan obyektif yang memungkinkan untuk menghitung baik jumlah dan tingkat keparahan disfungsi organ dalam enam sistem organ (pernapasan, koagulasi, hati, kardiovaskular, ginjal, dan neurologis), dan skor dapat mengukur disfungsi organ individu atau agregat.<sup>3</sup>

Definisi AKI berdasarkan *acute kidney injury network* (AKIN) dan formulasi kriteria *risk, injury, failure* (RIFLE), dan dua kategori lainnya yaitu *loss* dan *end stage renal disease* yang didasarkan pada tingkat kenaikan serum kreatinin, penurunan laju filtrasi glomerulus (*glomerulus filtration rate*=GFR), dan volume urine.

Definisi terbaru dari kedua klasifikasi ini dirumuskan dalam konsensus *kidney disease improving global* (KDIGO). Hasil luaran (KDIGO) tahun 2012, dimana AKI ditegakkan apabila memenuhi kriteria: adanya peningkatan kadar kreatinin serum ≥ 0,3 mg/dL (26,5 µmol/L) dalam 48 jam, adanya

peningkatan kreatinin serum setidaknya 1,5 kali 2 nilai *baseline* dalam waktu 7 hari sebelumnya; atau volume urine ≤0,5 ml/kgBB/jam selama 6 jam.

**Epidemiologi sepsis-induced acute kidney injury**

AKI merupakan sindrom dengan spektrum etiologi yang luas, dan berbagai mekanisme termasuk iskemia/hipoksia, nefrotoksik dan inflamasi berperan dalam perkembangan AKI. Di antara berbagai etiologi AKI, sepsis adalah salah satu penyebab utama AKI di ICU. Menurut berbagai data yang telah dilaporkan, 45-70% dari semua kasus AKI terkait dengan sepsis.<sup>6</sup> Insiden sepsis AKI pada pasien yang dirawat di ICU bervariasi dari 13-78% bergantung pada tingkat keparahan sepsis dan kriteria AKI yang digunakan. Pada pasien penyakit kritis dengan AKI, sebanyak 20%- 67% juga menderita sepsis, sepsis berat maupun syok sepsis. Sepsis AKI berkaitan dengan risiko kematian dan angka mortalitas yang lebih tinggi di rumah sakit. Bila AKI

memiliki angka mortalitas keseluruhan sebesar 45%, angka kematian sepsis AKI jauh lebih tinggi, yaitu lebih dari 70%. Bagshaw, dkk dalam penelitiannya menemukan bahwa angka mortalitas dari kasus sepsis AKI di rumah sakit dan unit perawatan intensif/ICU mengalami peningkatan, masing-masing sebesar 30% dan 20%, selain itu juga dikemukakan bahwa tingkat keparahan AKI memiliki korelasi positif dengan angka morbiditas dan mortalitas pasien ICU, dimana semakin tinggi tingkat keparahan AKI, semakin tinggi pula angka mortalitasnya.

### Patofisiologi sepsis-AKI

Berdasarkan mekanisme penyebabnya, AKI dapat dibagi menjadi AKI *pre-renal*, renal, dan *post-renal*. Penyebab AKI *pre-renal* adalah hipoperfusi ginjal akibat hipovolemia atau menurunnya volume sirkulasi yang efektif misalnya pada sepsis dan gagal jantung, serta disebabkan oleh gangguan hemodinamik intrarenal seperti pada pemakaian antiinflamasi non-steroid. AKI renal disebabkan oleh kelainan pada komponen vaskular ataupun tubuler ginjal secara langsung misalnya akibat vaskulitis, hipertensi maligna, glomerulus nefritis akut, nefritis interstitial, zat-zat nefrotoksik, dan sebagainya yang menimbulkan vasokonstriksi intrarenal, iskemia dan penurunan laju filtrasi ginjal. AKI *post-renal* biasanya disebabkan adanya obstruksi intrarenal dan ekstra renal yang mengganggu aliran darah ginjal.<sup>2,4,5</sup>

Meskipun telah banyak penelitian yang dilakukan selama dekade terakhir, patofisiologi gagal ginjal akut yang disebabkan oleh sepsis masih belum sepenuhnya dipahami. Patofisiologi AKI pada sepsis bersifat kompleks dan multifaktorial, meliputi perubahan hemodinamik intrarenal, disfungsi

endotel, infiltrasi sel inflamasi di parenkim ginjal, trombosis intraglomerular, dan obstruksi tubulus oleh sel-sel nekrotik dan debris. Terdapat tiga komponen utama dalam patofisiologi sepsis AKI, di antaranya: inflamasi, abnormalitas aliran mikrosirkulasi, dan respons adaptif sel terhadap perubahan dan cedera jaringan.<sup>6,7,8,9</sup>

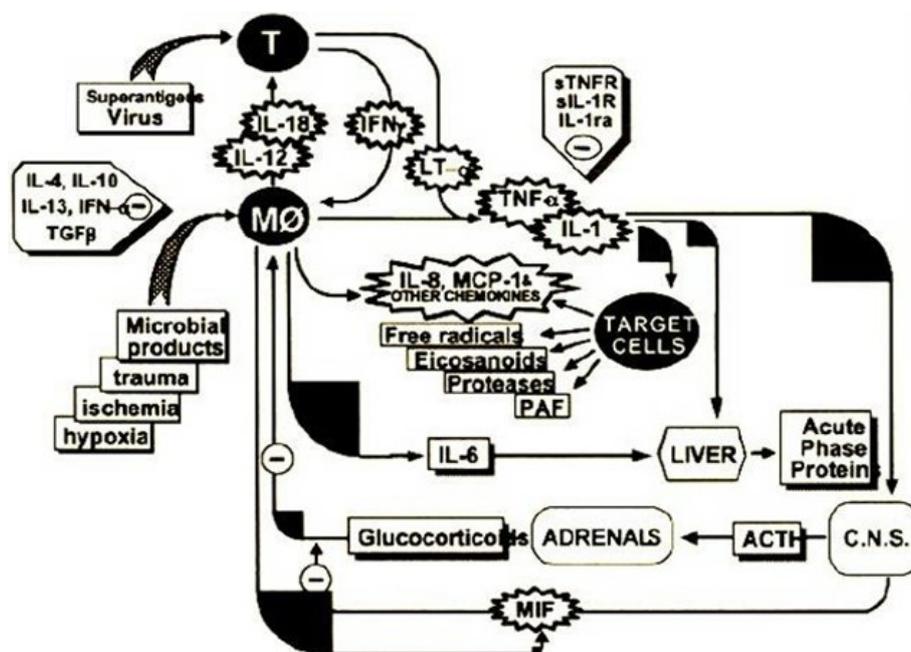
### Kerusakan ginjal akibat reaksi inflamasi selama sepsis

Terdapat hubungan antara mediator inflamasi yang berasal dari patogen dan sistem imun yang teraktivasi (lipopolisakarida, sitokin, *damage associated molecular pattern molecules* (DAMPs)/*pathogen associated molecular patterns* (PAMPs)). Ginjal menerima 20% dari *cardiac output* dan menyaring sekitar 120 hingga 150 ml plasma setiap menit menyebabkan ginjal sebagai organ terdepan yang berpotensi terkena mediator-mediator tersebut. Selama terjadi sepsis, infeksi memicu respons *host* mengaktifkan mekanisme sistem imun untuk melawan infeksi dan memulihkan cedera jaringan. DAMPs dan PAMPs dapat dikenal tidak hanya oleh sel-sel imun tubuh tetapi juga sel epitel dan parenkim, melalui interaksi dengan reseptor, di antaranya *toll-like receptors* (TLR), *C-type lectin receptors*, *retinoic acid inducible gene 1-like receptors*, dan *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors*. Keterlibatan reseptor-reseptor ini menghasilkan upregulasi transkripsi gen inflamasi dan sistem imun bawaan/alami, menyebabkan pengeluaran sitokin sebagai mediator proinflamasi.<sup>8,9</sup>

Sitokin-sitokin yang dihasilkan dalam jumlah yang sangat banyak selama fase awal sepsis ini mengaktifkan leukosit, sel endotel, dan sel epitel, yang

menyebabkan aktivasi leukosit dan platelet, disfungsi mikrovaskular, hipoksia dan kerusakan jaringan.<sup>13,14</sup> Sepsis merupakan puncak dari interaksi yang kompleks antara organisme penyebab infeksi dan *host* imun. Kedua hal yakni respons *host* dan karakteristik dari organisme penyebab infeksi mempengaruhi hasil luaran sepsis. Pada sepsis diawali dengan aktivasi sistem imun bawaan, sebagai respons terhadap infeksi, melalui pengenalan terhadap benda asing yakni lipopolisakarida bakteri (endotoksin atau LPS). Mekanisme ini antara lain pelepasan sitokin, aktivasi neutrofil, monosit, makrofag dan sel endotel serta aktivasi komplemen, koagulasi, fibrinolitik, dan sistem kontak.<sup>18,19</sup> *Toll-like receptors* (TLR) mengatur mekanisme pertahanan tubuh dan berperan penting dalam

aktivasi imun bawaan. TLR adalah reseptor pada permukaan sel yang mengenali komponen molekuler dari mikroorganisme. Pada fase awal dari infeksi, TLR mengaktifasi sistem imun bawaan dan menghancurkan patogen dari makrofag, *natural killer cells* dan sistem komplemen. Pada fase kedua, TLR mengaktifasi sistem imun didapat dengan mengaktifasi limfosit T dan B. TLR mengenali LPS bakteri gram negatif, TLR mengenali peptidoglikan bakteri gram positif. Ikatan TLR dengan epitop pada mikroorganisme akan mengaktifkan *intracellular signal transduction pathway* yang mengaktifkan *cytosolic nuclear factor*. Sitokin akan mengaktifkan sel endotel dengan meningkatkan ekspresi molekul permukaan dan memperkuat adhesi neutrofil dan endotel di tempat infeksi.<sup>8,9</sup>



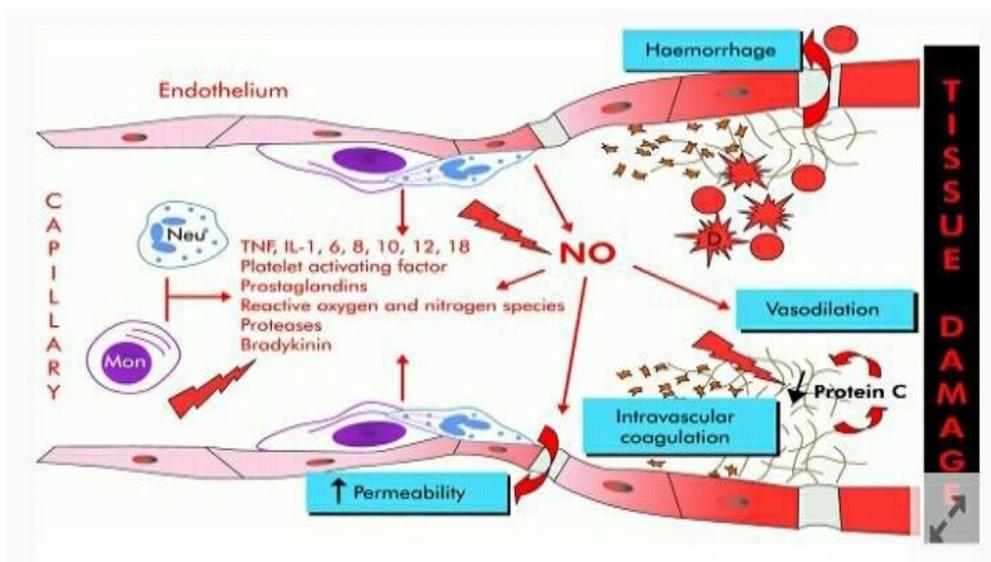
**Gambar 1.** Mediator inflamasi yang menyebabkan sepsis. Dikutip dari : Doi K<sup>6</sup>

**Kelainan mikrosirkulasi ginjal pada sepsis aki**

Sepsis menyebabkan perubahan pada makrosirkulasi dan mikrosirkulasi di seluruh tubuh yang ditandai dengan penurunan resistensi pembuluh darah perifer, maldistribusi aliran darah ke jaringan, dan gangguan perfusi. Perubahan ini menyebabkan penurunan densitas kapiler yang signifikan, dan peningkatan heterogenitas distribusi aliran darah regional di jaringan. Perubahan mikrosirkulasi yang seperti ini didominasi oleh penurunan pembuluh darah dengan aliran yang kontinu sehingga dapat menciptakan area hipoperfusi dan hipoksia.<sup>7,8</sup> Trombosit, fibrin, eritrosit dan leukosit bersama dengan sel-sel endotel yang mengalami kerusakan menyebabkan oklusi pada kapiler. Selain itu, peningkatan permeabilitas yang terjadi pada sepsis menyebabkan edema interstitial dan retensi cairan, serta meningkatkan

keparahan sepsis dan juga mengganggu difusi oksigen ke sel target. Akibatnya terjadi gangguan perfusi mikrosirkulasi ginjal yang memberatkan kongesti vena.<sup>8,9</sup>

Sel-sel endotel yang mengalami kerusakan akibat respons inflamasi menghasilkan lebih sedikit vasodilator (misalnya nitrit oksida/NO), sehingga menyebabkan vasokonstriksi dan mengganggu aliran darah. Ketidakseimbangan antara vasokonstriktor, vasodilator, dan stres oksidatif pada tingkat endotel diduga merupakan salah satu penyebab penting dalam perkembangan AKI pada sepsis. Vasokonstriksi, oklusi kapiler karena interaksi leukosit dengan sel endotel yang teraktivasi, dan aktivasi sistem koagulasi menyebabkan kompensasi lokal pada aliran mikrosirkulasi, dan menyebabkan iskemia regional, sehingga mengganggu fungsi ginjal.<sup>8,9,10</sup>



**Gambar 2.** Mekanisme seluler terhadap proses sepsis. Dikutip dari: Doi K<sup>6</sup>

**Manifestasi klinis sepsis-induced acute kidney injury**

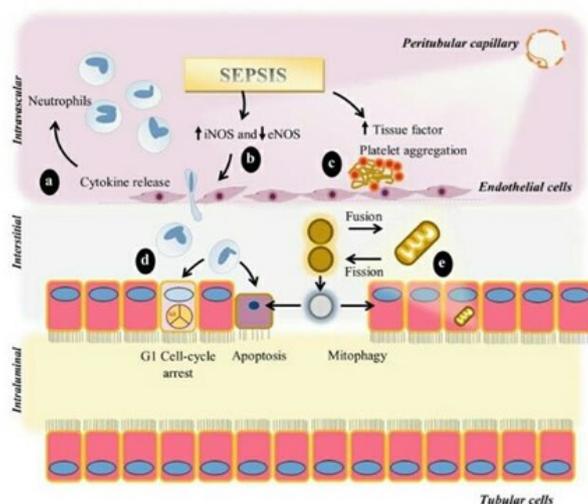
Tanda dan gejala sepsis bervariasi tidak hanya dengan keterlibatan organ, tetapi juga dari satu individu ke individu lain karena karakteristik dan kerentanan khusus pasien dan penyakit. Tanda-tanda sepsis mencerminkan fase penyakit dan bervariasi dari gejala yang terbatas pada organ utama (misalnya pneumonia) hingga sindrom disfungsi multi-organ berat (*multi organ dysfunction syndrome/MODS*) dan syok sepsis. Petugas pelayanan kesehatan harus waspada terhadap tanda-tanda infeksi, sepsis atau syok sepsis ketika mengevaluasi pasien untuk gagal ginjal, dan sebaliknya penting untuk sering memantau fungsi ginjal (bersama dengan keterlibatan organ lainnya) pada pasien dengan sepsis yang didokumentasikan atau dicurigai.<sup>11</sup>

Sepsis AKI dianggap sebagai kelainan makrosirkulasi ginjal akibat dari iskemia, kerusakan sel dan nekrosis tubular akut. Namun, semakin banyak bukti dari penelitian lainnya menunjukkan bahwa AKI dapat terjadi tanpa adanya hipoperfusi, bahkan pada aliran darah ginjal yang normal atau meningkat. Hal ini menjelaskan

mengapa koreksi hemodinamik sering gagal dalam penanganan sepsis AKI. Sel-sel endotel dan tubulus ginjal yang terkena reaksi inflamasi dan menimbulkan disfungsi pada aliran mikrosirkulasi.<sup>12-15</sup>

**Respons adaptif sel-sel endotel dan tubulus ginjal terhadap perubahan lokal akibat sepsis**

Sel-sel endotel dan tubulus ginjal sebagai target utama pada sepsis AKI sangat rentan terhadap kerusakan mitokondria dan stres oksidatif. Stres oksidatif yang disebabkan oleh zat atau enzim yang dirangsang produksinya oleh mediator inflamasi dapat menginduksi apoptosis sel-sel endotel dan tubulus ginjal. Respons adaptif lainnya untuk mengurangi peradangan dilakukan dengan cara mengurangi energi melalui autodigesti organela, pencernaan, disfungsi mitokondria dan berhentinya siklus sel. Respons adaptif ini sekalipun bertujuan untuk mengurangi paparan terhadap reaksi inflamasi dan menyelamatkan sel-sel yang sehat dari kerusakan, namun pada dasarnya apabila berlebihan akan menyebabkan kematian sel yang masif meninggalkan daerah nekrosis dan menyebabkan kerusakan organ.<sup>13,14,16</sup>



**Gambar 3.** Patofisiologi sepsis AKI. Dikutip dari : Zarbock A,dkk<sup>12</sup>

Studi klinis berdasarkan data fisiologis dan beberapa laporan postmortem baru-baru ini telah mulai mendefinisikan AKI yang disebabkan oleh sepsis dan bagaimana perbedaannya dengan jenis cedera ginjal lainnya. Secara histologi, AKI yang diinduksi oleh sepsis ditandai oleh cedera tubular sel yang heterogen dengan vakuolisasi apikal, tetapi dengan tidak adanya nekrosis tubular atau bahkan apoptosis yang luas. Semua gambaran ini dapat berkembang dalam konteks vasodilatasi ginjal dan aliran darah ginjal (*renal blood flow/RBF*) yang normal atau meningkat dan menggambarkan fenotipe klinis yang ditandai dengan penurunan tingkat filtrasi glomerulus (GFR), kreatinin *clearance*, dan didapatkan uremia<sup>9,14</sup>

#### **Diagnosis sepsis-induced acute kidney injury**

Diagnosis AKI yang disebabkan sepsis memerlukan diagnosis sepsis dan kejadian selanjutnya dari AKI. Konsensus paling awal yang dicapai untuk mendefinisikan sepsis dilakukan oleh *American College of Chest Physicians* (ACCP) dan *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) pada tahun 1991. Dalam pertemuan ini, istilah *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) dikembangkan dan dari definisi diperlukan setidaknya dua dari empat kriteria klinis: hipertermia atau hipotermia, takipnea, takikardia, dan leukositosis atau leukopenia dengan neutrofil yang belum matang. Definisi ini dikritik karena tidak spesifik bahwa SIRS tidak hanya khusus untuk infeksi tetapi dapat disebabkan oleh banyak kondisi penting lainnya termasuk trauma, luka bakar, pankreatitis dan cedera iskemia. Dalam konferensi yang diadakan pada tahun 2001, sepsis dikelompokkan menjadi empat aspek: faktor predisposisi, infeksi, respons *host*, dan disfungsi organ.<sup>12</sup> Beberapa aspek

penting lainnya dari sepsis dimasukkan seperti hemodinamik dan disfungsi organ.

Sebuah *task force* 2016 yang diselenggarakan oleh masyarakat nasional termasuk SCCM dan *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) mengusulkan definisi baru dari sepsis, yang disebut Sepsis-3. Konsensus ini mendefinisikan sepsis sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respons *host* terhadap infeksi. Definisi baru tidak menggunakan kriteria SIRS dalam identifikasi sepsis dan mengeliminasi sepsis berat.

Penilaian SOFA adalah skor sederhana dan obyektif yang memungkinkan untuk menghitung baik jumlah dan tingkat keparahan disfungsi organ dalam enam sistem organ (pernapasan, koagulasi, hati, kardiovaskular, ginjal, dan neurologis), dan skor dapat mengukur disfungsi organ individu atau agregat.<sup>13,19</sup>

Penggunaan skor SOFA dalam uji klinis sudah umum dilakukan dan merupakan komponen rutin pengumpulan data untuk uji klinis di ICU. Keterbatasan metode ini, *task force* SCCM / ESICM 2016 menggambarkan metode yang disederhanakan yang disebut "*quickSOFA*" untuk memfasilitasi identifikasi yang lebih mudah dari pasien yang berpotensi berisiko meninggal akibat sepsis. Skor ini adalah versi modifikasi dari skor *Sequential* (Sepsis-related) SOFA. Sedangkan qSOFA hanya terdiri dari tiga komponen yang masing-masing dialokasikan satu poin. Skor qSOFA  $\geq 2$  poin menunjukkan disfungsi organ (Tabel 1).<sup>13,19</sup>

AKI telah menjadi masalah utama dengan meningkatnya insiden yang menyebabkan lebih dari empat juta kematian per tahun di seluruh dunia. Diagnosis AKI berdasarkan pada peningkatan kreatinin serum dan penurunan urine. Definisi tersebut telah berevolusi dari kriteria RIFLE pada tahun 2004 ke klasifikasi *acute kidney injury network* (AKIN) pada tahun 2007. Pada tahun 2012, keduanya digabung dan terbentuknya klasifikasi *kidney disease improving global* (KDIGO).<sup>13,19</sup>

Hasil kombinasi dan dengan bukti dalam uji klinis kedokteran, KDIGO menerbitkan pedoman KDIGO pada Maret 2012 dan menetapkan kriteria diagnostik AKI: peningkatan kreatinin serum > 0,3 mg / dl (26,5  $\mu$ mol / L) dalam waktu 48 jam; atau peningkatan serum kreatinin menjadi 1,5 kali *baseline*, yang diketahui atau diduga telah terjadi dalam 7 hari; atau *urine output* < 0,5 ml/kgBB/jam selama 6–12 jam. Menurut tingkat keparahannya, kondisi ini dibagi menjadi tahap 1, 2, dan 3, mirip dengan klasifikasi AKIN.<sup>14</sup>

Pedoman KDIGO menyoroti diagnosis dan pengobatan dini AKI, dan penanda diagnostik. tetap pada tingkat kreatinin serum dan karena tes kreatinin serum bersifat nyaman dan murah, maka dapat digunakan sebagai indikator klinis praktis. Namun, ada beberapa keterbatasan. Hipoperfusi ginjal karena penyebab *pre-renal* dapat menyebabkan peningkatan kreatinin, meskipun tidak ada gangguan pada parenkim ginjal. Ketika parenkim ginjal terluka,

kompensasi ginjal dapat menyebabkan lagi dalam peningkatan kreatinin. Selain itu, cedera pada 50% ginjal dapat terjadi tanpa peningkatan kadar kreatinin, sehingga diagnosis dan intervensi tertunda. Dengan demikian, penanda baru dengan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi diharapkan dapat membantu diagnosis awal AKI.

Saat ini, banyak penelitian yang melaporkan adanya penanda diagnostik awal AKI, beberapa di antaranya adalah uji klinis yang menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang baik, dengan nilai diagnostik awal untuk AKI. Selain itu, penanda biologis yang berbeda telah terbukti menunjukkan berbagai mekanisme luka.<sup>14</sup> Terbukti, AKI terjadi melalui mekanisme kompleks sering karena beberapa faktor. Mekanisme yang berbeda menyebabkan cedera di berbagai bagian ginjal. Penanda yang sama untuk mendiagnosis cedera pada ginjal yang disebabkan oleh semua penyakit sangat sulit untuk menetapkan diagnosis yang jelas dan lokalisasi cedera yang akurat.

Sekitar 45-70% AKI dikaitkan dengan sepsis, yang merupakan salah satu penyebab paling penting dari AKI. Selanjutnya, proporsi pasien sepsis dengan cedera ginjal sekunder adalah 16-50%, sedangkan mortalitas sepsis yang terkait dengan AKI hingga 50-60%. Dengan demikian, studi terfokus dari AKI yang diinduksi sepsis dan mencari biomarker yang terkait dengan diagnosis dini akan membantu dalam memecahkan masalah klinis penting dari sepsis dan penyakit AKI.<sup>14</sup>

**Tabel 3.** Diagnosis dan klasifikasi AKI

| Kriteria              | RIFLE  | AKIN   | KDIGO  |         |   |          |   |
|-----------------------|--|--|--|---------|---|----------|---|
| Tahun diterbitkan     | 2004   | 2007   | 2012   |         |   |          |   |
| Nilai Basal Kreatinin | Tidak didefinisikan secara spesifik. Jika tidak tersedia, hitung serum kreatinin menggunakan eGFR 75 ml/menit/1,73m <sup>2</sup> dengan rumus MDRD | Jendela waktu 48-jam                                       | Tidak didefinisikan secara spesifik. Jika tidak tersedia, gunakan serum kreatinin terendah selama pasien dirawat, atau hitung serum kreatinin menggunakan eGFR 75 ml/menit/1,73m <sup>2</sup> dengan rumus MDRD jika tidak ada CKD |         |   |          |   |
| Interval Waktu        | Diagnosis dan Klasifikasi stadium: dalam 1-7 hari dan bertahan selama lebih dari 24 jam  | Diagnosis: dalam 48 jam<br>Klasifikasi stadium: 1 minggu   | Diagnosis: Peningkatan SCr 50% dalam 7 hari atau 0,3 mg/dl (26,5µmol/l) dalam 48 jam.  |         |   |          |   |
| Klasifikasi Stadium   | Stadium  | Kreatinin  | Urine Output   | Stadium | Kreatinin (kriteria urine output sama dengan RIFLE)                           | Kriteria | Kreatinin (kriteria urine output sama dengan RIFLE)   |
|                       | Risk   | Peningkatan SCr 1,5-1,9 kali basal atau penurunan GFR >25% | <0,5 ml/kg/jam selama 6-12 jam   | 1       | Peningkatan SCr 1,5-1,9 kali basal atau peningkatan ≥0,3 mg/dl (≥ 26,5µmol/l) | 1        | Peningkatan SCr 1,5-1,9 kali basal (7hari) atau peningkatan ≥0,3 mg/dl (≥ 26,5µmol/l) (48 jam)          |
|                       | Injury   | 2,0-2,9 kali nilai basal atau penurunan GFR >50%           | <0,5 ml/kg/jam selama ≥ 12 jam   | 2       | Sama dengan RIFLE minus kriteria eGFR   | 2        | Sama dengan AKIN  |
|                       | Failure  | 3,0 kali nilai basal, penurunan eGFR >75%, atau SCr ≥4,0   | <0,3 ml/kg/jam selama ≥ 24 jam atau anuria   | 3       | Sama dengan RIFLE atau dalam RRT, tanpa kriteria eGFR                         | 3        | 3,0 kali basal, atau peningkatan SCr ≥ 4,0 mg/dl (354µmol/l) atau diperlukannya terapi pengganti ginjal |

### Pencegahan sepsis AKI

Prioritas utama untuk pencegahan AKI adalah identifikasi pasien yang memiliki faktor risiko, terutama pada pasien-pasien kritis di ruang perawatan intensif seperti usia, diabetes melitus, gagal jantung, penyakit hati, keganasan, dan faktor-faktor lain yang menjadi perhatian seperti *urine output* dan *balance cairan*.<sup>8,9</sup> Pemahaman terhadap faktor risiko yang dimiliki individu dapat membantu untuk mencegah terjadinya AKI, dimana bisa dilakukan penilaian faktor risiko terlebih dahulu sebelum adanya paparan terhadap prosedur atau terapi.<sup>15</sup>

Sebagian besar kasus AKI terjadi berkaitan dengan penurunan volume dan sepsis, maka penting untuk mengembalikan perfusi ginjal yang efektif sesegera mungkin. Ini akan memungkinkan pemulihan fungsi ginjal secara dini dan membantu menghindari perkembangan nekrosis tubular akut.<sup>16</sup> Pasien dengan AKI dan yang memiliki risiko lebih besar untuk terkena AKI membutuhkan perhatian yang lebih terhadap pengaturan status hemodinamik. Terutama akibat hipotensi yang mengakibatkan penurunan perfusi ginjal, yang jika berkelanjutan menyebabkan kerusakan ginjal yang lebih parah, akibatnya ginjal kehilangan kemampuan autoregulasi aliran darah, untuk mempertahankan aliran darah. Manajemen cairan dan penggunaan vasopresor memiliki tantangan tersendiri dalam penanganan AKI dan memerlukan evaluasi serta monitoring yang ketat.<sup>17</sup>

### Resusitasi cairan

Pemberian cairan adalah kunci penting untuk mengoptimalkan hemodinamik sistemik pada pasien sepsis. Namun pemberian infus cairan yang berkelanjutan atau tidak terbatas akan

menyebabkan edema jaringan yang secara signifikan berkontribusi terhadap disfungsi organ. Di sisi lain, penghilangan cairan yang terlalu cepat atau berlebihan misalnya dengan diuretik dapat menyebabkan terjadinya hipovolemia berat dan cedera ginjal berulang. Manajemen cairan yang optimal adalah untuk pemberian cairan yang seimbang dan tidak berlebihan. Resusitasi cairan awal yang agresif dapat menyelamatkan jiwa, namun beberapa penelitian observasional pada pasien sakit kronis dengan sepsis AKI menemukan keterkaitan antara kelebihan cairan dengan peningkatan mortalitas dan penurunan pemulihan ginjal. Ilmu yang berkembang sebelumnya menunjukkan bahwa terapi cairan agresif sangat penting untuk keberhasilan manajemen sepsis dan AKI. Namun, seperti yang ditemukan dalam berbagai penelitian baru, sepsis AKI tidak selalu berhubungan dengan keadaan hipoperfusi, sehingga pemberian cairan agresif mungkin secara fisiologis kurang efektif, dan dapat memperparah perburukan fungsi ginjal. Kristaloid versus koloid pada pasien dengan hipotensi dan hipovolemia selama sepsis dapat menyebabkan atau memperburuk AKI. Bukti terakumulasi menunjukkan bahwa kristaloid dan bukan koloid yang digunakan untuk ekspansi volume intravaskular awal pada pasien sepsis yang berisiko untuk AKI.<sup>8,15</sup>

Berdasarkan rekomendasi KDIGO, pada pasien tanpa syok hemoragik, penggunaan kristaloid isotonik daripada koloid (albumin dan hydroxyethyl starch) lebih disarankan sebagai manajemen awal untuk ekspansi volume intravaskular pada pasien yang berisiko AKI atau dengan AKI. Pada pasien dengan syok sepsis diberikan inisiasi resusitasi menggunakan cairan kristaloid 30 ml/kg untuk mengatasi hipotensi.<sup>15</sup>

Perfusi kristaloid yang seimbang (misalnya, ringer laktat, Plasmalyte<sup>®</sup>) berhubungan dengan lebih sedikit kejadian AKI daripada cairan natrium isotonik karena cairan natrium isotonik mengandung beban klorida yang terlalu tinggi yang dianggap merusak ginjal dengan menyebabkan vasokonstriksi di rongga pembuluh darah ginjal dan terkait dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas.

### **Terapi antimikroba dini dan kontrol sumber infeksi**

Terapi antimikroba yang sesuai bersamaan dengan kontrol sumber infeksi berkaitan dengan risiko yang lebih rendah untuk terjadinya AKI, dan berhubungan juga dengan peningkatan kemungkinan pemulihan ginjal dalam 24 jam. Rekomendasi *surviving sepsis campaign* terkini untuk penanganan syok sepsis adalah pemberian antibiotik intravena dalam 1 jam setelah diagnosis syok sepsis. Dimana dapat diberikan terapi antibiotik empirik spektrum luas sebagai penanganan awal sebelum hasil kultur darah didapatkan. Untuk infeksi berat saluran pernapasan, dapat diberikan kombinasi terapi betalaktam (*extended spectrum*) dengan aminoglikosida ataupun klorokuinolon untuk *Pseudomonas aeruginosa*. Kombinasi betalaktam dengan makrolid dapat diberikan pada pasien syok sepsis dengan infeksi *streptococcus pneumoniae*.<sup>2,8</sup>

### **Vasopresor dan inotropik**

Pada pasien AKI yang diinduksi sepsis, obat vasoaktif tetap menjadi landasan untuk mengatasi hipotensi dan dapat mengembalikan tekanan perfusi organ yang adekuat. Obat vasoaktif yang paling sering digunakan adalah norepinefrin, epinefrin, vasopressin, dopamine, dan fenilefrin. Dalam kasus sepsis AKI belum diketahui dengan jelas obat

vasopresor mana yang memberikan perlindungan ginjal yang lebih baik daripada yang lain. Namun demikian, norepinefrin dapat memulihkan tekanan darah dan meningkatkan fungsi ginjal sementara dengan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dopamine, sehingga merupakan pilihan pertama.<sup>2,8,15</sup> Penggunaan vasopresor adalah untuk mencapai tekanan arteri rata-rata (MAP)  $\geq 65$  mmHg, terutama apabila tidak ada respons terhadap resusitasi cairan. KDIGO merekomendasikan penggunaan vasopresor bersama dengan cairan pada pasien dengan syok dengan atau tanpa risiko untuk AKI. Vasopresin 0,03 unit/menit dapat digunakan untuk menaikkan MAP atau menurunkan dosis norepinefrin. Dopamine dapat digunakan sebagai vasopresor alternatif hanya pada kondisi tertentu seperti pasien dengan risiko rendah takiaritmia dan bradikardia. Dopamine dosis rendah tidak digunakan untuk proteksi ginjal. Fenilefrin tidak direkomendasikan kecuali terdapat aritmia serius dengan pemakaian norepinefrin dan kombinasi obat inotropik / vasopresor gagal mencapai target MAP. Penggunaan inotropik dapat digunakan dobutamine dosis sampai dengan 20 mcg/kg/menit atau kombinasi dengan vasopresor jika terdapat disfungsi miokard dan hipoperfusi menetap.<sup>2,17</sup>

### **Monitoring renal dengan ultrasonografi**

Ginjal menerima sekitar 25% dari total aliran darah, pemantauan aliran darah ginjal dengan demikian memberikan sedikit informasi tentang kecukupan suplai oksigen ke ginjal. Oleh karena itu, renal doppler bukan alat yang dapat diandalkan untuk menilai suplai oksigen ginjal dan respon akhirnya terhadap pemuatan cairan.<sup>15</sup>

### Penatalaksanaan sepsis-induced acute kidney injury

Tujuan pengelolaan AKI yang utama adalah mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut dan mempertahankan pasien tetap hidup sampai faal ginjalnya kembali ke fungsi normal. Sampai saat ini belum ada terapi spesifik dalam penanganan AKI, penatalaksanaan yang diberikan hanya berupa terapi konservatif (suportif) dan terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*/RRT). Terapi suportif dilakukan dengan obat-obatan atau pemberian cairan dengan tujuan mencegah atau mengurangi progresivitas penurunan fungsi ginjal, morbiditas, dan mortalitas akibat komplikasi AKI. Jika terapi konservatif gagal, maka perlu dipertimbangkan terapi pengganti ginjal (dialisis).<sup>2</sup>

### Terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy* =RRT)

Penggunaan dosis CRRT yang tinggi tidak memberikan bukti dalam menurunkan angka mortalitas sepsis AKI. Pedoman KDIGO yang saat ini digunakan berdasarkan penelitian uji coba terhadap subpopulasi dengan sepsis merekomendasikan dosis CRRT sebesar 20-25 ml/kg/jam. Dosis 25–30 ml/kg/jam mungkin diperlukan pada pasien sepsis AKI, tetapi tidak ada data kuat yang mendukung rekomendasi ini.<sup>14</sup> CRRT sebaiknya dipertimbangkan ketika kelebihan cairan yang diberikan ditoleransi dengan buruk, dan hanya sebagian atau tidak lagi responsif dengan pemberian diuretik. Meskipun begitu, belum ada penelitian yang dapat menetapkan waktu yang paling baik untuk inisiasi CRRT. Penelitian Prowle dan Bellomo melaporkan bahwa pasien sepsis AKI dengan hemodinamik tidak stabil yang diobati dengan CRRT lebih baik dibandingkan mereka yang menerima hemodialisis intermiten (IHD). Namun, saat ini, tidak ada

argumen yang cukup kuat untuk menentukan pemilihan CRRT atau IHD sebagai pengobatan utama untuk sepsis AKI, kecuali mungkin pada pasien dengan hemodinamik yang sangat tidak stabil.<sup>15</sup>

Kriteria RRT pada pasien kritis dengan AKI di antaranya: (1) oligouria: produksi urine <2000 ml dalam 12 jam; (2) anuria: produksi urine <50 ml dalam 12 jam; (3) hiperkalemia: kadar kalium >6,5 mmol/L; (4) asidemia (keracunan asam) yang berat: pH <7,0; (5) azotemia: kadar urea >30 mmol/L - ensefalopati uremikum - neuropati/miopati uremikum; (6) perikarditis uremikum (7) abnormalitas konsentrasi natrium plasma >155 mmol/L atau <120 mmol/L; (8) hipertemia; (9) keracunan obat.

### Diuretik

Penggunaan diuretik untuk menginduksi atau meningkatkan produksi urine tanpa adanya hipervolemia dikaitkan dengan peningkatan mortalitas. KDIGO tidak merekomendasikan penggunaan diuretik dalam pencegahan maupun penanganan AKI. Sebaliknya, diuretik dapat digunakan untuk memperbaiki hasil luaran ketika keseimbangan cairan tetap positif atau dalam kasus kelebihan cairan (*volume overload*). Penelitian oleh Ho dan Power meninjau penggunaan furosemide pada pasien AKI dan tidak menemukan efek menguntungkan dalam penurunan angka mortalitas.<sup>15</sup>

### Dosis antimikroba selama CRRT

CRRT secara signifikan mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik dari sebagian besar agen antimikroba. Hal ini tidak cukup diantisipasi oleh pedoman pemberian dosis yang direkomendasikan saat ini. Pasien sangat berisiko untuk menerima dosis yang lebih rendah (*under dosing*) yang dapat menyebabkan kegagalan pengobatan dan

meningkatkan resistensi. Rekomendasi dosis berdasarkan literatur untuk beberapa obat antibiotik dan antijamur utama selama terapi *continuous venovenous hemofiltration* (CVVH) dengan dosis 25 ml/kg/jam.

**Modalitas terapi pengganti ginjal**

Terdapat beberapa modalitas RRT yang dapat digunakan yaitu RRT kontinu (CRRT), hemodialisis intermiten (IHD), dialisis efisiensi rendah menetap (SLED), dan dialisis peritoneal (PD). CRRT merupakan modalitas awal yang paling sering digunakan pada pasien AKI (80%), diikuti oleh IHD (16,9%), dan PD dan SLED (3,2%). Karakteristik masing-masing modalitas dapat dilihat di Tabel 5.<sup>20</sup>

CRRT paling sering digunakan di ICU karena memiliki kontrol volume yang akurat, koreksi asam-basa dan elektrolit yang stabil, dan dapat menjaga hemodinamika pasien tetap stabil. Namun, beberapa penelitian RCT dan meta-analisis menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan mortalitas pada pasien yang menerima CRRT dan IHD. Namun, beberapa penelitian menunjukkan terdapat tingkat ketergantungan dialisis yang lebih tinggi pada kelompok IHD sehingga CRRT dinilai lebih efektif dalam segi biaya.<sup>4</sup>

SLED adalah teknologi *hybrid* baru yang menggabungkan modalitas IHD dan CRRT yaitu dialisis intermiten dengan dialisata dan laju aliran darah yang rendah dan durasi yang lebih panjang. Meta-analisis menemukan bahwa terdapat perbaikan keberlangsungan hidup pasien AKI dengan terapi SLED. SLED dapat mempercepat mobilisasi pasien, mempersingkat lama rawat ICU, dan mempercepat penyembuhan. Selain itu, durasi terapi SLED yang singkat dan fleksibel dapat mengurangi komplikasi. RRT yang biasa ditemukan pada IHD yaitu perdarahan, hipotensi, dan kelebihan beban cairan. Durasi terapi yang singkat juga dapat menurunkan tingkat kontaminasi dari sirkuit RRT.<sup>4</sup>

Dialisis peritoneal tidak menjadi RRT pilihan pertama pada pasien dewasa dengan AKI karena memiliki efisiensi klirens larutan yang rendah. Namun, penelitian terbaru menemukan bahwa dialisis peritoneal memiliki tingkat mortalitas dan pemulihan ginjal yang serupa dibandingkan dengan IHD, CRRT, maupun SLED. Penggunaan dialisis peritoneal di negara berkembang masih jarang dan data yang tersedia masih sedikit sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai dialisis peritoneal.<sup>4</sup>

**Tabel 4.** Karakteristik CRRT, SLED, dan IHD

|                         | CRRT                  | SLED                     | IHD                 |
|-------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------|
| Modalitas               | CVVH/CVVHDF/<br>CVVHD | SLED/SLED-f              | IHD/IHD-f           |
| Durasi per sesi         | 24 jam                | 6 – 12 jam               | 4 jam               |
| Frekuensi               | 24 jam/hari           | 3 – 6/minggu             | 3/minggu            |
| Aliran darah (ml/menit) | 100 – 200             | 100 – 200                | 250 – 350           |
| Dosis dialisat          | 20 – 25 ml/kg/jam     | 100 – 300 ml/menit       | 500–800<br>ml/menit |
| Status hemodinamik      | Stabil                | Memungkinkan jika stabil | Tidak stabil        |
| Kontrol volum           | +++                   | ++                       | +                   |
| Dosis heparin           | Tinggi                | Sedang                   | Rendah              |

Dikutip dari: Bellomo dkk.<sup>20</sup>

CRRT: *continues renal replacement therapy*, SLED: *sustained low-efficiency dialysis*, IHD: *intermittent hemodyalisis*, CVVH: *continuous venovenous hemofiltration*, CVVHDF: *continuous venovenous hemodiafiltration*, CVVHD: *continuous venovenous hemodialysis*, SLED-f: *sustained low-efficiency hemodiafiltration*, IHD-f: *intermittent hemodiafiltration*.

### **Prognosis sepsis-induced acute kidney injury**

Bila dibandingkan dengan etiologi AKI lainnya, sepsis AKI mungkin memiliki implikasi prognosis spesifik. Hal ini terkait dengan tingkat kematian jangka pendek yang lebih tinggi. Dalam analisis subkelompok percobaan BESTKidney, kemungkinan kematian di rumah sakit adalah 50% lebih tinggi pada sepsis AKI dibandingkan dengan non-sepsis AKI.

Prognosis yang berbeda antara sepsis AKI dan non-sepsis AKI sebagian besar dipengaruhi oleh komposisi kelompok non-sepsis dan proporsinya dari kondisi dengan prognosis buruk (seperti syok kardiogenik). Selain itu, peran *confounding* dalam hubungan antara sepsis AKI dan mortalitas perlu diatasi karena semua penelitian secara konsisten melaporkan keparahan penyakit yang lebih tinggi saat onset dan lebih sering membutuhkan RRT pada pasien tersebut.<sup>7</sup> Sebaliknya, untuk pasien yang bertahan hidup di rumah sakit, sepsis AKI telah dikaitkan dengan perbaikan ginjal yang membaik dibandingkan dengan etiologi AKI lainnya. Dalam studi BEST Kidney ada kecenderungan untuk kreatinin serum yang lebih rendah dan ketergantungan RRT (9 vs. 14%,  $P = 0,052$ ). Jelas, banyak faktor lain yang mungkin memainkan peran dalam pemulihan ginjal seperti modalitas RRT, waktu RRT, dan lebih lanjut nefrotoksik atau penghambatan iskemik. Pemulihan ginjal juga sangat dipengaruhi oleh kondisi premorbid seperti yang diilustrasikan oleh penelitian observasional multisentris Prancis, yang menunjukkan bahwa pasien diabetes dengan sepsis AKI yang selamat ke rumah sakit cenderung lebih membutuhkan RRT jangka panjang dan memiliki tingkat serum kreatinin yang lebih tinggi. Terlepas dari pemulihan jangka pendek, bagaimanapun, sekarang jelas bahwa bahkan satu episode AKI dikaitkan dengan risiko yang lebih besar dari CKD berikutnya dan bahkan penyakit ginjal stadium akhir.<sup>8</sup>

### **RINGKASAN**

Sepsis-induced acute kidney injury adalah sindrom klinis akibat kerusakan akut pada fungsi dan kerusakan organ yang berhubungan dengan hasil luaran jangka panjang yang merugikan tergantung pada tingkat keparahan dari kerusakan organ yang mendasarinya. Umumnya manifestasi klinis AKI lebih didominasi oleh faktor-faktor presipitasi atau penyakit utamanya. Tujuan pengelolaan AKI yang utama adalah mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut dan mempertahankan pasien tetap hidup sampai faal ginjalnya kembali ke fungsi normal.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015; 41(7): 15p
2. Melyda. Diagnosis dan Tatalaksana Acute Kidney Injury (AKI) pada Syok Sepsis. *CKD259.* 2017; 44(17): 907-11
3. Markum HMS. Gagal Ginjal Akut. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FK UI. 2015; 585-9
4. Bilgili B, Haliloglu M, Cinel I. Sepsis and Acute Kidney Injury. *Turk J Anaesth Reanim.* 2014; 42: 294-301
5. Doi K. Role of kidney injury in sepsis. *Journal of Intensive Care.* 2016; 4:17. 10
6. Poukkanen M. Acute Kidney Injury in Severe Sepsis and Sepsis Shock. Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine Helsinki University Central Hospital. 2015: 108 p

7. Rajapakse S, Rodrigo C, Wijewickrema E. Management of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *SLJCC*. 2009; 1(1): 3-14
8. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care*. 2014; 20(6): 58895
9. Mohsenin V. Practical approach to detection and management of acute kidney injury in critically ill patient. *Journal of Intensive Care*. 2017; 5: 57
10. Rajapakse S, Rodrigo C, Wijewickrema E. Management of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *SLJCC*. 2009; 1(1): 3-14
11. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. *Curr Opin Crit Care*. 2014; 20(6): 58895.
12. Gomez H, Ince C, Backer B, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss, Kellum JA. A Unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014; 41(1) : 3-11.
13. Singer, Mervyn et al. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *J Am Med Assoc* 315(8):801-10.
14. Godin M, Murray P, Mehta R.L. Clinical Approach to the Patient with AKI and Sepsis. *Semin Nephrol*. 2015; 35(1): 12-22
15. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Critical Care*. 2016; 20(299): 1-13
16. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. KDIGO.2012: 132 p.
17. Harty J. Prevention and Management of Acute Kidney Injury. *Ulster Med J*. 2014; 83(3): 149-157
18. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth acute dialysis quality initiative consensus conference. *Contrib Nephrol* 2013;182:13-29
19. Marik P.E, Taeb A.M. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis*. 2017; 9(4): 943-5
20. Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, Asfar P, Boisramé-Helms J, Darmon M, et al. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann Intensive Care*. 2017;7:49