

TESIS

**HUBUNGAN *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO* DENGAN
KEJADIAN *ACUTE KIDNEY INJURY* PADA PASIEN SEPSIS DI
PERAWATAN *INTENSIVE CARE UNIT***

*THE CORRELATION BEETWEEN NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE
RATIO AND ACUTE KIDNEY INJURY IN SEPSIS PATIENTS IN
THE INTENSIVE CARE UNIT*



ABD. QADIR JAELANI

C135172006

**DEPARTEMEN ANESTESIOLOGI, TERAPI INTENSIF DAN
MANAJEMEN NYERI FAKULTAS KEDOKTERAN**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**HUBUNGAN *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO* DENGAN
KEJADIAN *ACUTE KIDNEY INJURY* PADA PASIEN SEPSIS DI
PERAWATAN *INTENSIVE CARE UNIT***

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan oleh

ABD. QADIR JAELANI

C135172006

PADA PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**HUBUNGAN NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO DENGAN KEJADIAN ACUTE
KIDNEY INJURY PADA PASIEN SEPSIS DI PERAWATAN INTENSIVE CARE UNIT**

Disusun dan diajukan oleh:

**Abd. Qadir Jaelani
C135172006**

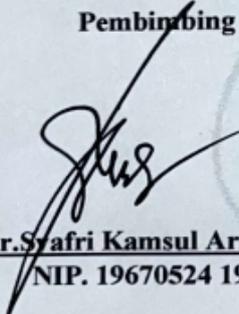
Pada tanggal 2 Desember 2022

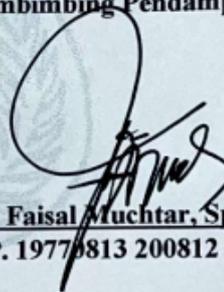
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

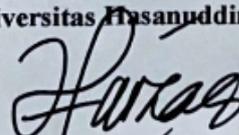
Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Prof. DR. dr. Syafri Kamsul Arif, SpAn-KIC-KAKV
NIP. 19670524 199503 1 001

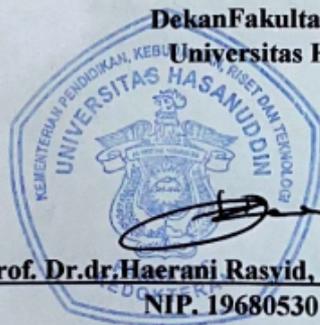

DR. dr. Faisal Muchtar, SpAn-KIC
NIP. 19770813 200812 1 002

**Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**


Dr. dr. Haizah Nurdin, M. Kes, Sp.An-KIC
NIP. 19810411 201 404 2 001

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Abd. Qadir Jaelani

NIM : C135172006

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia mempertanggungjawabkan sekaligus bersedia menerima sanksi yang seberat-beratnya atas perbuatan tidak terpuji tersebut.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan sama sekali.

Makassar, Desember 2022

Yang membuat pernyataan



Abd. Qadir Jaelani

KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan judul “Hubungan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* dengan Kejadian Acute Kidney Injury pada Pasien Sepsis di Perawatan *Intensive Care Unit*”.

Selama melaksanakan penelitian ini, banyak kendala yang peneliti hadapi, maupun kekurangan dan keterbatasan yang datangnya dari peneliti sebagai mahasiswa yang berada pada tahap belajar, namun semua kendala tersebut dapat teratasi berkat ijin Allah SWT tentunya, dan dukungan doa serta bimbingan dari semua pihak yang mungkin tidak dapat peneliti sebutkan namanya secara keseluruhan. Adapun pihak – pihak tersebut antara lain adalah :

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Ibu Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Sc, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Bapak dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med.,Ph.D., Sp.GK(K). selaku wakil dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Bapak Prof. DR. dr. Syafri Kamsul Arif, SpAn-KIC-KAKV selaku pembimbing I dan Bapak DR. dr. Faisal Muchtar SpAn-KIC selaku pembimbing II serta Bapak Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS selaku pembimbing III atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.
5. Bapak Prof. dr. A. Husni Tanra, Ph.D, Sp.An-KIC-KMN, Dr. dr. Syamsul Hilal Salam, Sp.An-KIC dan Dr. dr. Haizah Nurdin, M.kes, Sp.An-KIC selaku tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan.

6. Seluruh keluarga, orang tua, mertua, istri dan anak-anakku yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.
7. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Peneliti menyadari bahwa tulisan ini jauh dari sempurna, untuk itu kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat peneliti harapkan untuk penyempurnaan penulisan selanjutnya. Di samping itu peneliti juga berharap semoga penelitian ini bermanfaat bagi peneliti dan bagi nusa dan bangsa.

Makassar, Desember 2022

Penulis



Abd. Qadir Jaelani

ABSTRAK

Abd Qadir Jaelani. Hubungan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* dengan Kejadian Acute Kidney Injury pada Pasien Sepsis di Perawatan *Intensive Care Unit* (dibimbing oleh **Syafri Kamsul Arif** dan **Faisal Muchtar**)

Gagal Ginjal Akut (Acute Kidney Injury/AKI) merupakan komplikasi yang umum dijumpai pada pasien dengan penyakit kritis di unit perawatan intensif (intensive care unit/ICU). AKI merupakan komplikasi utama dari sepsis dan syok sepsis. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) adalah penanda pengganti untuk respon inflamasi sistemik yang tersedia secara luas dan murah. studi mengenai nilai diagnostik NLR dalam mendeteksi kejadian AKI masih terbatas dan hanya sedikit diketahui nilai klinis NLR terhadap pasien sepsis AKI.

Penelitian ini menggunakan desain penelitian dengan metode kohort retrospektif. Penelitian dilakukan dengan mengambil data pasien dengan sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan teknik Simple Random Sampling. Data yang diambil adalah data demografi, diagnosis masuk, penyakit komorbid, NLR, kreatinin serum dan GFR. Hubungan antara kelompok AKI dan non-AKI dianalisis dengan uji independen T test. Hubungan antara kelompok AKI dan non-AKI dengan variable kategorik dianalisis dengan menggunakan uji Chi-Square. Uji korelasi menggunakan Spearman untuk melihat hubungan antara NLR (data numerik) dan kejadian AKI (data kategorik).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dari nilai NLR dan kadar kreatinin pada kelompok AKI dan non-AKI ($p < 0.05$). Ditemukan perbedaan yang signifikan dari nilai NLR maupun kadar kreatinin pada kelompok AKI dan non-AKI pada hari ke-3 perawatan ICU ($p < 0.05$). Terdapat penurunan nilai NLR yang signifikan jika dibandingkan antara hari ke 1 dan hari ke 3 pada kelompok AKI dengan nilai $p = 0.001$. Pada hari ke-1 dan ke-3 terdapat korelasi antara nilai NLR dan kejadian AKI dengan hubungan linier sedang ($r = 0.577$ dan $r = 0.534$, berurutan). Uji ROC Curve dan Youden Index menunjukkan nilai cut off NLR untuk dapat memprediksi AKI yakni 15.15 dengan sensitivitas 70% dan spesifisitas 90%.

Kesimpulan penelitian ini adalah Nilai NLR yang diukur pada 24 jam saat masuk ICU dapat menjadi prediktor terjadinya Sepsis AKI, sehingga dapat dimasukkan dalam pemeriksaan rutin untuk deteksi dini terjadinya Sepsis AKI pada pasien sepsis yang dirawat di ICU. Nilai cut off NLR untuk dapat memprediksi AKI yakni 15.15 dengan sensitivitas 70% dan spesifisitas 90%.

Kata kunci : Intensive Care Unit; Gagal Ginjal Akut; Neutrophil-Lymphocyte Ratio; Sepsis

ABSTRACT

Abd Qadir Jaelani. The Correlation Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Acute Kidney Injury In Sepsis Patients In The Intensive Care Unit (Supervised by **Syafri Kamsul Arif dan Faisal Muchtar**)

Acute Kidney Injury (AKI) is a common complication found in critically ill patients in the intensive care unit (ICU). AKI is a major complication of sepsis and septic shock. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) is a surrogate marker for the systemic inflammatory response that is widely available and inexpensive. Studies on the diagnostic value of NLR in detecting the incidence of AKI are still limited. Clinical value of NLR in septic patients with AKI was still not known.

This study was design using a retrospective cohort method. The study was conducted by taking data on patients with sepsis and septic shock who were admitted to the ICU of Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar with Simple Random Sampling technique. The data taken were demographic data, admission diagnosis, comorbid diseases, NLR, serum creatinine and GFR. The relationship between the AKI and non-AKI groups was analyzed by an independent T test. The relationship between AKI and non-AKI groups with categorical variables was analyzed using the Chi-Square test. Spearman correlation was used to test the relationship between NLR (numeric data) and Incidence of AKI (categorical data).

There were significant differences in NLR values and creatinine levels in the AKI and non-AKI groups ($p < 0.05$). A significant difference was found in the NLR and creatinine levels in the AKI and non-AKI groups in the third ICU treatment ($p < 0.05$). There was a significant decrease in NLR values when compared between day 1 and day 3 in the AKI group with p value = 0.001. On days 1 and 3 there was a correlation between the NLR value and the incidence of AKI with a moderate linear relationship ($r = 0.577$ and $r = 0.534$, respectively). ROC Curve and Youden Index test showed the cut off value for NLR to predict AKI was 15.15 with a sensitivity of 70% and a specificity of 90%.

NLR values measured at 24 hours upon admission to the ICU can be a predictor of the occurrence of AKI sepsis, thus it can be included in routine examinations for early detection of AKI sepsis in septic patients admitted to the ICU. The cut off value for NLR to predict AKI was 15.15 with a sensitivity of 70% and a specificity of 90%.

Keywords: Acute Kidney Injury; Intensive Care Unit; Neutrophil-Lymphocyte Ratio; Sepsis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG	i
PERNYATAAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Hipotesis Penelitian	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Acute Kidney Injury (AKI)	5
2.1.1. Definisi dan Kriteria Diagnosis AKI.....	5
2.1.2. Etiologi AKI pada Pasien Rawat Kritis.....	8
2.1.3. Patofisiologi AKI	13
a. AKI pre-renal	13
b. AKI intra-renal.....	15
c. AKI post-renal.....	16
2.1.4. Novel Biomarker pada AKI	17
2.2. Sepsis.....	18
2.2.1. Definisi Sepsis	18
2.2.2. Patofisiologi Sepsis	20
2.2.3. Skor Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)	23
2.3. Sepsis AKI	26
2.4. <i>Neutrophil-to-Lymphocyte</i> Ratio pada Sepsis	28
2.5. <i>Neutrophil-to-Lymphocyte</i> Ratio pada SA-AKI	31
BAB III KERANGKA TEORI	33
BAB IV KERANGKA KONSEP.....	34

BAB V	METODOLOGI PENELITIAN	35
5.1.	Desain Penelitian.....	35
5.2.	Tempat dan Waktu Penelitian	35
5.3.	Populasi.....	35
5.4.	Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel.....	35
5.5.	Perkiraan Jumlah Sampel	35
5.6.	Kriteria Sampel	35
5.6.1.	Kriteria Inklusi	35
5.6.2.	Kriteria Eksklusi	36
5.7.	Pengumpulan Data.....	36
5.8.	Prosedur Penelitian	36
5.9.	Alur Penelitian	37
5.10.	Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel	37
5.11.	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	38
5.12.	Pengolahan dan Analisis Data	40
BAB VI	HASIL PENELITIAN	41
6.1.	Karakteristik Sampel Penelitian dengan Variabel Penelitian	
	Karakteristik umur, jenis kelamin dan Indeks Massa Tubuh	41
6.2.	Karakteristik nilai NLR dan Kreatinin pada kelompok AKI dan non-AKI	
	41	
6.3.	Analisis Perubahan Nilai NLR pada kelompok AKI	43
6.3.1	Korelasi antara nilai NLR dan kejadian AKI pada pasien mengalami sepsis	43
6.4.	Nilai <i>cut-off</i> Nilai NLR terhadap Kejadian AKI pada Pasien Sepsis.....	44
BAB VII	PEMBAHASAN.....	45
7.1	Karakteristik Sampel Penelitian dengan Variabel Penelitian.....	45
7.2	Analisis Nilai NLR pada Kelompok AKI dan non-AKI	46
7.3	Analisis Perubahan Nilai NLR pada Kelompok AKI.....	49
7.4	Nilai <i>cut-off</i> NLR terhadap Kejadian AKI pada Pasien Sepsis.....	50
BAB VIII	PENUTUP	52
8.1	KESIMPULAN	52
8.2	SARAN	52
DAFTAR PUSTAKA	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Penyebab AKI intra-renal.....	8
Gambar 2.2 Lokasi Anatomis dan Penyebab Obstruksi pada AKI post renal	11
Gambar 2.3. Mekanime AKI yang Diinduksi NSAIDs.....	15
Gambar 2.4. Biomarker pada AKI.....	18
Gambar 2.5. Sepsis menghasilkan pelepasan sitokin proinflamasi, DAMPS dan PAMPs berpotensi mencederai sel tubular.....	28
Gambar 2.6. Respon imun pada sepsis terkait mekanisme neutrofilia dan limfopenia.....	29
Gambar 6.1. ROC Curve pada Nilai NLR dan Kejadian AKI.....	44

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi Acute Kidney Injury.....	7
Tabel 2.2 Etiologi AKI pada Pasien Penyakit Kritis.....	11
Tabel 2.3. Mekanisme Kerusakan Ginjal dan Biomarker.....	17
Tabel 2.4. Skor <i>Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)</i>	24
Tabel 2.5. Korelasi total skor SOFA dengan Mortalitas di Rumah Sakit.....	26
Tabel 6.1. Karakteristik Sampel Penelitian dengan Variabel Penelitian.....	41
Tabel 6.2. Karakteristik nilai NLR dan kadar kreatinin saat masuk ICU hari ke-1 pada kelompok AKI dan non-AKI.....	42
Tabel 6.3. Karakteristik nilai NLR dan kadar kreatinin saat ICU hari ke-3 pada kelompok AKI dan non-AKI.....	42
Tabel 6.4. Perubahan nilai NLR pada hari 1 dan hari 3 pada kelompok AKI	43
Tabel 6.5. Korelasi antara nilai NLR pada kejadian AKI pada ICU hari ke-1 dan ke-3.....	43

DAFTAR SINGKATAN DAN ISTILAH

AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
APACHE	: <i>Acute physiology and chronic health evaluation</i>
ATN	: <i>Acute Tubular Necrosis</i>
DAMPS	: <i>Damage-Associated Molecular Pattern</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IGFBP-3	: <i>Insulin-like growth factor-binding protein-3</i>
KDIGO	: <i>The Kidney Disease Improving Global Outcome</i>
KIM-1	: <i>Kidney Injury molecule-1</i>
NGAL	: <i>Neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>
NLR	: <i>Neutrophil-lymphocyte ratio</i>
PAMPS	: <i>Pathogen-associated Molecular Patterns</i>
PNI	: <i>Prognostic nutritional index</i>
PAF	: <i>Platelet-Activating Factor</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SA-AKI	: <i>Sepsis Associated Acute Kidney Injury</i>
SCr	: <i>Serum Creatinin</i>
SOFA	: <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
TLR	: <i>Toll-like Receptor</i>
TNF-a	: <i>Tumor Necrosis Factor-a</i>
TIMP2	: <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2</i>
WBC	: <i>White Blood Cell</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gagal Ginjal Akut (*Acute Kidney Injury/AKI*) merupakan komplikasi yang umum dijumpai pada pasien dengan penyakit kritis di unit perawatan intensif (ICU). Insiden AKI pada pasien kritis sampai saat terus meningkat dengan presentasi sekitar 16% sampai 67% dengan kematian mencapai hingga lebih dari 50%.^{1,2} AKI merupakan komplikasi utama dari sepsis dan syok sepsis. Data dari pasien di ICU menunjukkan sepsis ditemukan pada sekitar 40% sampai 50% pasien dengan AKI. Sebuah studi kohort prospektif pada 1177 pasien dengan sepsis di 198 ICU di 24 negara Eropa melaporkan 51% kejadian AKI dengan angka kematian ICU sebesar 41%.³ Studi retrospektif di seluruh China melibatkan 146.148 pasien didapatkan insiden AKI sebesar 47,1% pada kasus sepsis. Bukti terbaru menunjukkan bahwa disfungsi mikrovaskular, peradangan, dan pemrograman metabolik adalah mekanisme mendasar yang berperan dalam perkembangan sepsis AKI.⁴ Sepsis AKI memiliki morbiditas dan mortalitas yang tinggi, menyebabkan pemanjangan durasi rawat inap di rumah sakit, meningkatnya biaya perawatan serta risiko luaran buruk seperti penyakit ginjal kronis dan gagal ginjal stadium akhir.¹ Hasil luaran jangka panjang pasien dengan sepsis AKI dalam hal kelangsungan hidup telah terbukti ditentukan berdasarkan tingkat keparahan AKI dan status pemulihan saat keluar dari rumah sakit. Individu yang sembuh didapatkan memiliki prognosis yang serupa dengan mereka yang tidak mengalami AKI. Mereka dengan AKI derajat sedang berat memiliki resiko mengalami relaps selama rawat inap setelah perbaikan AKI awal, sedangkan mereka dengan sepsis AKI yang tidak sembuh memiliki prognosis terburuk yaitu 44% kematian.^{4,5} Lebih dari 20% pasien sakit kritis dengan AKI akan membutuhkan *Renal Replacement Therapy* dan dalam minggu pertama perawatan di ICU kematian akan meningkat menjadi >50%.⁶

Menurut definisi terbaru, sepsis ditandai dengan dugaan atau bukti adanya infeksi ditambah tanda-tanda klinis dan temuan laboratorium yang menunjukkan disfungsi organ (berdasarkan skor SOFA/*Sequential Organ Failure Assessment*) oleh karena adanya respon imun terhadap suatu infeksi. Sepsis memicu respon sitokin-kemokin sistemik yang menghasilkan aktivasi ekstensif dan disfungsi sistem kekebalan tubuh, yang dapat bermanifestasi neutrofilia dan limfopenia.⁷

Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) merupakan salah satu respon pasien terhadap cedera inflamasi, berdasarkan hubungan fisiologis antara neutrofil dan limfosit dengan inflamasi dan stres sistemik seperti pada keadaan sepsis. Neutrofil adalah jenis sel kunci dari sistem kekebalan bawaan, merespons dengan cepat terhadap infeksi mikroba dan secara dramatis meningkatkan jumlah sitokin. Di sisi lain, Limfopenia adalah fitur penting dari immunosupresi yang disebabkan oleh sepsis.⁸ Oleh karena itu, NLR dianggap sebagai prediktor inflamasi yang halus dan sensitif karena perubahan kecil pada pembilang dan penyebutnya.

Hubungan antara NLR dengan kejadian sepsis AKI dikaitkan dengan peran inflamasi dalam patogenesis AKI. Pada studi dari Yilmaz *et al* pada 118 pasien kasus sepsis berat, menunjukkan bahwa NLR yang diukur saat masuk ICU dapat digunakan untuk memprediksi perkembangan AKI. Dalam studinya didapatkan nilai batas NLR 10,15 memiliki sensitivitas 90,2% dan spesifisitas 92,9% dalam memprediksi kejadian AKI.⁹ Sedangkan pada studi Xi Bu *et al* pada 222 pasien sepsis dan syok sepsis didapatkan nilai *cut off* NLR 17.11 memiliki sensitivitas 62.1% dan spesifisitas 68.9% dalam mendeteksi kejadian AKI.¹ Prado *et al.*, pada studinya untuk mengetahui peran NLR dalam memprediksi kejadian AKI pada 125 pasien sepsis di ICU menunjukkan signifikansi NLR dalam mendeteksi AKI. Didapatkan nilai NLR pada kelompok AKI secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok tanpa AKI (14.14 (IQR 7.30-30.13) vs 8.64 (IQR 3.76-16.8), $p=0.012$) jika dikaitkan dengan nilai klinis, Grup dengan nilai NLR tinggi yaitu median 32.6 memiliki LOS yang lebih Panjang.¹⁰

Berdasarkan hal tersebut, penting untuk deteksi dini kejadian AKI pada pasien sepsis untuk memberikan perawatan yang lebih efektif dan mencegah luaran klinis yang lebih buruk. Serum kreatinin adalah indikator tradisional untuk mendiagnosis AKI, namun kadarnya meningkat pada tahap cedera ginjal yang relatif terlambat. Sedangkan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) yang dihitung dari hasil darah lengkap, adalah penanda pengganti untuk respon inflamasi sistemik yang tersedia secara luas dan murah. NLR dengan cepat meningkat dalam 6 jam setelah stres fisiologis dan menunjukkan respon lebih awal terhadap suatu inflamasi dibandingkan dengan total leukosit.¹¹ Peningkatan NLR dipastikan memiliki nilai diagnostik dan prognostik dalam berbagai penyakit, seperti penyakit kardiovaskular, sepsis maupun kanker. Sedangkan studi mengenai nilai diagnostik NLR dalam mendeteksi kejadian AKI masih terbatas dan hanya sedikit diketahui nilai klinis NLR terhadap pasien sepsis AKI. Hal inilah yang menjadi dasar peneliti

ini untuk mengetahui hubungan antara NLR dengan kejadian AKI pada pasien sepsis yang dirawat di ICU.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas di atas maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Apakah terdapat hubungan antara NLR dengan kejadian AKI pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar ?

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara NLR dengan kejadian AKI pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara NLR dengan kejadian AKI pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai NLR hari ke-1 perawatan ICU pada pasien sepsis yang mengalami AKI dan yang tidak mengalami AKI
2. Mengetahui nilai NLR hari ke-3 perawatan ICU pada pasien sepsis yang mengalami AKI dan yang tidak mengalami AKI
3. Mengetahui Korelasi NLR saat masuk ICU hari ke-1 dengan kejadian AKI pada pasien sepsis
4. Mengetahui Korelasi NLR pada hari ke-3 dengan kejadian AKI pada pasien sepsis
5. Mengetahui nilai *cut-off* NLR saat masuk ICU untuk memprediksi gagal ginjal akut pada pasien Sepsis AKI

1.5 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara NLR dengan kejadian sepsis AKI pada pasien sepsis
2. Diharapkan NLR dapat digunakan sebagai diagnostik dini kejadian sepsis AKI pada pasien sepsis yang dirawat di ICU.

3. Dapat digunakan sebagai sumber data penelitian berikutnya dan mendorong bagi yang berkepentingan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai model penilaian lain pada pasien dengan sepsis di ICU.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Acute Kidney Injury (AKI)*

Acute Kidney Injury (AKI) adalah sindrom klinis heterogen yang memiliki etiologi, patogenesis variabel dan luaran klinis yang beragam. Namun, heterogenitas ini tidak tercermin dalam pendekatan saat ini untuk diagnosis dan pengobatan AKI pada taraf tertentu. Misalnya, gagal jantung kongestif dan dehidrasi dapat menghasilkan perubahan yang identik dalam peningkatan kreatinin serum dan urin output (parameter yang digunakan untuk menentukan AKI); namun, keduanya sangat berbeda dalam konteks fisiologis dan pendekatan tatalaksana yang berbeda. AKI sering masih dianggap sebagai entitas klinis yang homogen, yang menyiratkan pathogenesis dan prognosis yang seragam. Akibatnya, upaya untuk menemukan pengobatan AKI yang efektif telah terhambat oleh kurangnya klasifikasi klinis yang jelas untuk berbagai jenis AKI.¹²

AKI yang sebelumnya disebut gagal ginjal akut (*Acute Renal Failure/ARF*), ditandai dengan: penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba. Angka kejadian AKI akhir-akhir ini meningkat, diperkirakan lebih dari 13 juta orang terdiagnosis AKI setiap tahun di seluruh dunia. Terlepas dari semua kemajuan di bidang pengobatan, angka kematian AKI tetap tinggi. Selain kematian, AKI merupakan faktor risiko penting untuk perburukan fungsi ginjal dan kemungkinan berkembang menjadi penyakit ginjal kronis.¹³

Definisi dan Kriteria Diagnosis AKI

Istilah AKI telah menggantikan istilah lama seperti gagal ginjal akut dan insufisiensi ginjal akut, yang sebelumnya telah digunakan untuk menggambarkan kondisi klinis yang sama. AKI bukan hanya kegagalan namun juga menggabungkan seluruh spektrum sindrom, dari perubahan kecil pada fungsi ginjal ke bentuk yang paling parah, di mana terapi penggantian ginjal (*Renal replacement therapy / RRT*) mungkin diperlukan.¹³

Selama beberapa dekade terakhir, lebih dari 35 definisi berbeda telah digunakan untuk mendefinisikan AKI. Definisi yang paling umum digunakan adalah berdasarkan urin output dan/atau kreatinin serum. Klasifikasi AKI yang paling umum digunakan adalah "risiko (*Risk*), cedera (*Injury*), kegagalan (*Failure*), kehilangan fungsi ginjal (*Loss of kidney function*), dan penyakit ginjal stadium akhir

(*End stage renal disease*) (RIFLE) dan klasifikasi AKI menurut AKIN (*Acute Kidney Injury Network*).¹³

a. Kriteria RIFLE

Untuk menetapkan definisi yang seragam untuk AKI, pada tahun 2004 ADQI merumuskan klasifikasi *Risk, Injury, Failure, Loss and End stage Kidney* (RIFLE). ADQI mengeluarkan sistem klasifikasi AKI dengan kriteria RIFLE yang terdiri dari 3 kategori (berdasarkan peningkatan kadar Cr serum atau penurunan LFG atau kriteria UO) yang menggambarkan beratnya penurunan fungsi ginjal dan 2 kategori yang menggambarkan prognosis gangguan ginjal seperti terlihat dalam tabel 1. Tingkat keparahan AKI didasarkan pada perubahan baik kreatinin serum atau output urin dari kondisi dasar mereka selama 7 hari.¹⁴

Penurunan fungsi ginjal dari awal harus terjadi dalam 7 hari dan bertahan lebih dari 24 jam. Ketika nilai kreatinin serum dasar tidak diketahui dan tidak ada riwayat penyakit ginjal kronis, persamaan *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) digunakan untuk menghitung baseline kreatinin serum.¹⁵

Klasifikasi RIFLE telah digunakan untuk menentukan kejadian AKI, stratifikasi AKI, menentukan keparahan, dan menghubungkan antara derajat AKI dengan predictor luaran klinis. Meskipun beberapa keterbatasan, klasifikasi ini sangat penting dalam standarisasi kriteria AKI dan mengkonfirmasi keparahan AKI sebagai prediktor hasil.¹⁵

b. Kriteria AKIN

Untuk meningkatkan sensitivitas kriteria RIFLE agar AKI dapat dikenali lebih awal, acute kidney injury network (AKIN) memodifikasi jangka waktu peningkatan serum Cr dari 7 hari pada RIFLE menjadi 48 jam, tidak diperlukan kadar serum Cr awal, kenaikan kadar serum Cr sebesar $>0,3$ mg/ dL sebagai ambang definisi AKI, serta semua pasien yang membutuhkan terapi pengganti ginjal diklasifikasikan ke dalam AKI tahap 3.¹⁶

Pada tahun 2007, klasifikasi AKIN diusulkan dan diterbitkan oleh kelompok kerja AKIN. Ada bukti kumulatif yang menunjukkan bahwa peningkatan kecil SCr dikaitkan dengan hasil yang buruk dan bahwa ada variasi antara rumah sakit mengenai dimulainya terapi penggantian ginjal (RRT), sehingga dianggap penting untuk merevisi klasifikasi RIFLE.¹⁵

Klasifikasi AKIN hanya bergantung pada kadar kreatinin serum dan bukan pada perubahan eGFR, dan tidak memerlukan nilai serum kreatinin dasar, tetapi membutuhkan setidaknya dua nilai serum kreatinin yang diperoleh dalam periode 48 jam, sehingga mendefinisikan AKI sebagai peningkatan nilai kreatinin serum minimal 0,3 mg/dL atau persentase peningkatan nilai kreatinin serum sama dengan atau lebih tinggi dari 50%, atau dengan penurunan urin output lebih rendah dari 0,5 mL/kg/jam selama lebih dari 6 jam. Diagnosa AKI adalah dipertimbangkan setelah mencapai status hidrasi yang memadai dan tidak termasuk obstruksi urin.^{14,15}

Klasifikasi AKIN, meskipun meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas diagnostik, tidak menunjukkan bukti yang lebih baik dalam ketajaman menilai prognostik.¹⁵ Klasifikasi AKIN dapat dilihat pada tabel 1.

c. Kriteria KDIGO

The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) pada tahun 2007 telah menggabungkan klasifikasi RIFLE dan klasifikasi AKIN untuk menetapkan satu klasifikasi AKI untuk penegakan diagnosis pada praktik di lapangan, penelitian dan kesehatan masyarakat. Oleh karena itu, AKI sekarang didefinisikan sebagai penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba (dalam 48 jam) berdasarkan peningkatan kadar kreatinin serum lebih dari atau sama dengan 0,3 mg/dL ($\geq 26,4$ mol/L), persentase peningkatan kreatinin serum lebih dari atau sama dengan 50% (1,5 kali lipat dari baseline), atau penurunan urin output (oliguria; kurang dari 0,5 mL/kg/jam selama lebih dari 6 jam) atau kombinasi dari faktor-faktor ini. Kriteria KDIGO terlihat pada tabel 1.^{13,15}

Tabel 2.1. Klasifikasi Acute Kidney Injury¹⁴

Kategori	Kriteria Kadar Kreatinin Serum dan GFR			Kriteria UO
	RIFLE	AKIN	KDIGO	
(1) Risk	> 1,5 kali nilai dasar atau GFR >25% nilai dasar	>0,3 mg/dL atau kenaikan >150% – 200% (1,5 –	1,5 – 1,9 x Nilai dasar atau peningkatan > 03 mg/dL (>26,5/ μ mol/L)	<0,5mL/kgBB/jam selama 6 – 12 jam

		2x lipat) nilai dasar		
(2) Injury	>2,0 kali nilai dasar atau GFR >50% nilai dasar	>200% – 300% (>2 – 3x lipat) nilai dasar	2,0 – 2,9 x nilai dasar	<0,5mL/kgBB/ jam, >12 jam
(3) Failure	>3,0 kali nilai dasar atau >4 mg/ dL dengan kenaikan akut >0,5 mg/dL atau GFR>75% nilai dasar	>300% (>3x lipat) nilai dasar atau >4,0 mg/dL dengan peningkatan akut minimal 0,5 mg/dL	3x nilai dasar atau peningkatan serum kreatinin sampai >4,0 mg/dL(>353,6 /μmol/L) atau inisiasi terapi pengganti ginjal	<0,3 mL/kgBB/ jam, >24 jam atau anuria >12 jam
Loss	Penurunan fungsi ginjal menetap selama lebih dari 4 minggu			
End stage	Penurunan fungsi ginjal menetap selama lebih dari 3 bulan			

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

Etiologi AKI pada Pasien Rawat Kritis

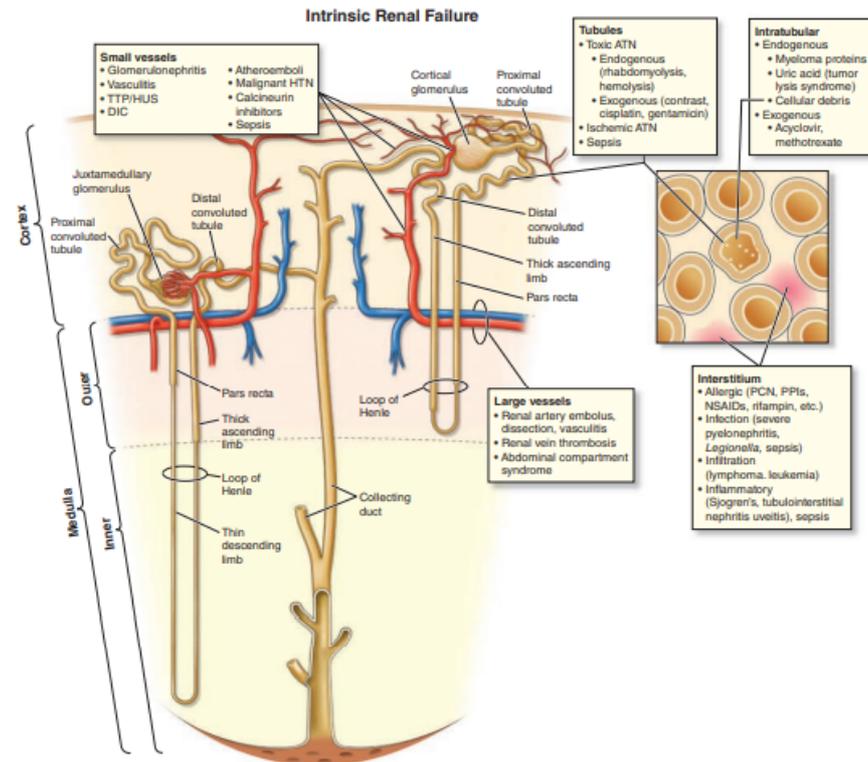
Penyebab AKI pada pasien kritis dapat dibagi menjadi tiga kategori utama yaitu prerenal, renal dan pascarenal dengan etiologi yang bermacam-macam. Kondisi klinis yang paling umum berkembang menjadi AKI pada setting pasien di rumah sakit adalah sepsis, prosedur bedah mayor, penyakit kritis yang melibatkan gagal jantung atau hati, keganasan, dan pemberian obat nefrotoksik.^{17,18}

Etiologi prerenal biasanya terjadi pada AKI di luar rumah sakit (*community acquired*) atau di dalam rumah sakit (*hospital acquired*). Angka kejadian etiologi prerenal mencapai 70% dari seluruh AKI yang terjadi diluar rumah sakit dan 40% yang terjadi didalam rumah sakit. Normalnya ginjal menerima pasokan darah yang sangat besar sekitar 1100 mL/menit atau sekitar 20% –25% dari curah jantung. Tujuan utama dari tingginya aliran darah tersebut adalah menyediakan cukup

plasma untuk laju filtrasi glomerulus yang tinggi yang dibutuhkan untuk pengaturan volume tubuh dan konsentrasi zat terlarut secara elektif. Oleh karena itu, penurunan aliran darah ke ginjal <20%–25% biasanya diikuti oleh menurunnya GFR serta penurunan keluaran air dan zat terlarut. Sehingga penurunan secara akut ini akan menimbulkan kerusakan atau bahkan kematian sel-sel ginjal terutama sel epitel tubulus. Jika penyebab AKI tidak dikoreksi dan hipoksia terus terjadi lebih dari beberapa jam maka dapat berkembang menjadi AKI prerenal.^{18,19}

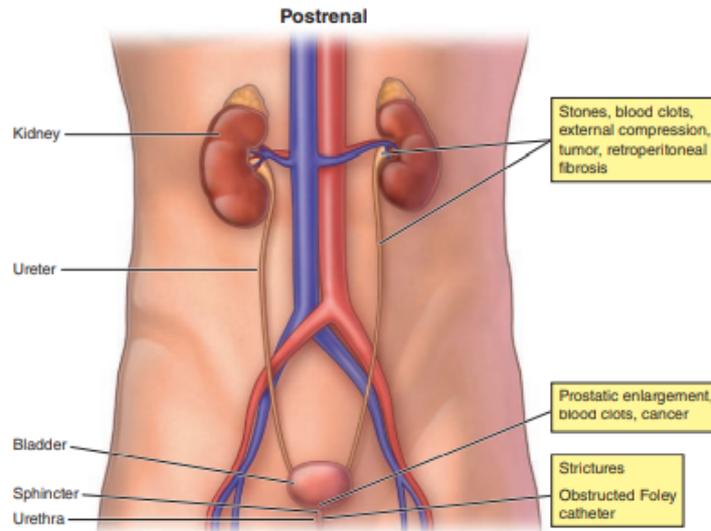
Etiologi intrarenal disebabkan oleh semua gangguan ginjal baik di tubuli ginjal, parenkim, glomeruli, maupun pembuluh darah ginjal. Gagal ginjal intrarenal biasanya terjadi didalam rumah sakit (hospital-acquired) atau terjadi sebagai kelanjutan dari gagal ginjal prerenal (hipoperfusi) yang terjadi di luar rumah sakit dan tidak ditatalaksana dengan baik sehingga berlanjut menjadi *tubular necrosis acute* (TNA). TNA paling sering disebabkan oleh sepsis (50%), obat-obatan nefrotoksik (35%), dan keadaan iskemia (15%). Beberapa faktor dapat menjadi predisposisi AKI renal adalah hipertensi, gangguan jantung, gangguan hati, diabetes mellitus, usia lanjut, atau penyakit vaskular perifer.^{18,19}

Intrarenal AKI juga dapat disebabkan oleh kerusakan interstisium dan kapiler - kapiler ginjal. Kerusakan interstisium terjadi pada kasus nefritis yang disebabkan oleh reaksi alergi yang disebabkan oleh obat-obatan (penicillins, cephalosporins dan sulfonamides) dan infeksi (bakteri seperti leptospirosis, legionella, pyelonephritis dan virus, seperti virus hanta). Sedangkan kerusakan vaskular ginjal biasanya disebabkan oleh penyakit yang merusak vaskularisasi ke ginjal sehingga menurunkan perfusi dan GFR. Beberapa penyakit yang menyebabkan kerusakan vaskular ke ginjal yaitu krisis hipertensi, penyakit tromboemboli, preeklampsia/eklampsia, dan hemolyticuremic syndrome (HUS)/thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP).^{18,19}



Gambar 2.1 Penyebab AKI intra-renal¹⁸

AKI pascarenal terjadi akibat obstruksi pada saluran air kemih apapun etiologinya. Obstruksi dapat terjadi di bawah kandung kemih (uretra) atau pada kedua ureter yang akan menghambat aliran urin. Beberapa penyebab AKI pascarenal adalah sumbatan bilateral ureter atau pelvis renalis oleh batu atau gumpalan darah yang besar, sumbatan kandung kemih, dan sumbatan di uretra.^{18,19}



Gambar 2.2 Lokasi Anatomis dan Penyebab Obstruksi pada AKI post renal¹⁸

Secara keseluruhan penyebab AKI pada pasien kritis dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 2.2 Etiologi AKI pada Pasien Penyakit Kritis^{19,20}

Prerenal	Intra Renal	Post-renal
Deplesi volume intravascular Kehilangan cairan GI (muntah,diare) kehilangan cairan ginjal (diuretic berlebihan) luka bakar, perdarahan, redistribusi cairan (peritonitis, trauma)	<i>Acute Tubular Necrosis</i> (ATN) ischemia renal, obat nefrotoksi, kontras intravena, rabdomyolisis, hemolisis masif, sindrom lisis tumor	Obstruksi Intrarenal : Nefrolitiasis, hematoma, aneurisma aorta, neoplasma
Gangguan fungsi jantung Gagal jantung kongestif, Myocard infark	Nefritis Interstitial akut <i>Drugs-induced</i> , infeksi/ sepsis, penyakit sistemik, keganasan	Obstruksi Postrenal Striktur uretra, hematoma penyakit prostat (BPH),

akut, emboli pulmoner masif		neurogenic bladder, malposisi kateter uretra, neoplasma
Vasodilatasi sistemik Obat antihipertensi, bakteremia Gram negative, sirosis, anafilaksis	Glomerular <i>Acute post-infectious glomerulonephritis</i> , nefritis Lupus, <i>IgA glomerulonephritis</i> , endocarditis infeksi, <i>Goodpasture syndrome</i> , penyakit Wegener	
Peningkatan resistensi vaskuler Anestesia, pembedahan, sindroma hepatorenal, NSAIDs, obat yang menyebabkan vasokonstriksi rebal (mis siklosporin)	Vaskular Pembuluh darah besar (stenosis arteri renal bilateral, thrombosis vena renal bilateral) Pembuluh darah kecil (vaskulitis, hypertension maligna, emboli (atherosclerotik atau thrombotic), <i>haemolytic uraemic syndrome</i> (HUS), thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP))	

Patofisiologi AKI

Patofisiologi AKI bersifat multifaktorial dan kompleks. Penyebab paling umum dari AKI adalah iskemia, yang dapat terjadi karena beberapa alasan. Adaptasi fisiologis dalam menanggapi pengurangan aliran darah dapat terkompensasi hingga tingkat tertentu, tetapi ketika pengiriman oksigen dan metabolisme substrat menjadi tidak memadai, cedera seluler yang dihasilkan menyebabkan disfungsi organ. Ginjal sangat rentan dengan cedera yang berhubungan dengan iskemia, mengakibatkan vasokonstriksi, cedera endotel, dan aktivasi proses inflamasi. Kerentanan ini dapat dijelaskan sebagian dari struktur antara tubulus ginjal dan pembuluh darah di medula luar ginjal, dengan iskemia yang membahayakan aliran darah ke struktur nefron kritis yang ada di dalamnya.²⁰

Setelah penurunan perfusi ginjal yang efektif, sel epitel tidak dapat mempertahankan ATP intraseluler yang memadai untuk proses vital. Deplesi ATP ini menyebabkan cedera sel dan jika cukup parah dapat menyebabkan kematian sel dengan nekrosis atau apoptosis. Selain itu, sifat alami nefron fungsinya untuk menyaring, mengkonsentrasikan dan menyerap kembali banyak zat dari lumen tubulus, dan konsentrasi zat ini dapat mencapai tingkat toksik bagi sel epitel sekitarnya.²⁰

Penyebab AKI secara tradisional dibagi menjadi tiga kategori besar yaitu : azotemia prerenal, penyakit parenkim ginjal intrinsik, dan obstruksi postrenal.

a. AKI pre-renal

Pada AKI pre-renal, hipoperfusi ginjal menyebabkan penurunan GFR (tanpa kerusakan pada parenkim ginjal), sebagai respons adaptif terhadap berbagai gangguan ekstra-renal. Diketahui bahwa mempertahankan GFR normal tergantung pada kecukupan perfusi ginjal. Ginjal menerima hingga 25% dari kardiak output dan dengan demikian setiap kegagalan sirkulasi volum darah sistemik atau kegagalan terisolir pada sirkulasi intra-ginjal dapat memiliki dampak besar pada perfusi ginjal.²⁰

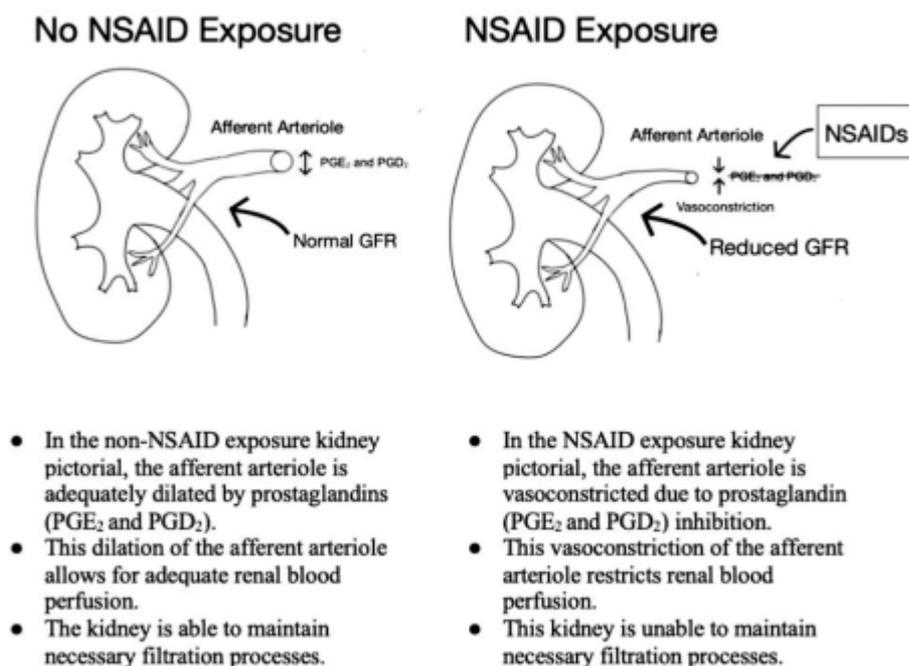
Patofisiologi kerusakan tubulus ginjal dapat disebabkan oleh iskemia berat dan pasokan oksigen dan zat makanan ke sel epitel tubulus yang tidak adekuat. Selain itu juga dapat disebabkan juga oleh racun, toksin, atau obat-obatan yang merusak sel-sel epitel tubulus. Iskemia disebabkan oleh syok sirkulasi atau gangguan lain yang dapat mengganggu pasokan aliran darah ke ginjal. Jika iskemia cukup berat maka pasokan makanan dan oksigen ke sel-sel epitel tubulus

ginjal akan terganggu. Jika terus menerus berlangsung maka kerusakan atau penghancuran sel-sel epitel dapat terjadi dan akan menyebabkan sel-sel tubulus dapat terlepas. Sel-sel ini dapat menyumbat banyak nefron sehingga keluaran urin dari nefron akan tersumbat. Nefron akan seringkali gagal mengekskresi urin selama tubulus masih tersumbat. Penyebab tersering kerusakan epitel tubulus akibat iskemia adalah penyebab prerenal dari AKI yang berhubungan dengan syok sirkulasi.¹⁹

Iskemia ginjal tetap merupakan penyebab tersering AKI pre-renal dan dapat disebabkan oleh berbagai mekanisme seperti: produksi radikal bebas, sitokin, dan enzim; aktivasi endotel dan adhesi leukosit; aktivasi dari pembekuan; dan inisiasi apoptosis. Perfusi ginjal adalah dipertahankan dengan baik melalui autoregulasi oleh arteriol aferen dan eferen yang mempertahankan aliran darah konstan dan fraksi filtrasi dalam kisaran tekanan darah arteri rata-rata 80-180 mm Hg.²¹

Sebagai respon terhadap hipotensi, untuk mempertahankan filtrasi glomeruler, vasodilatasi arteriol aferen terjadi dari sekresi vasodilator seperti prostaglandin dan nitrit oksida dan stimulasi sistem renin-angiotensin-aldosteron. Selama hipertensi, terjadi vasokonstriksi arteriol aferen disebabkan oleh berbagai mediator seperti endotelin-1, angiotensin II, tromboksan A2, prostaglandin H2, leukotrien, adenosin, dan stimulasi saraf simpatis bersama dengan dilatasi arteriol eferen untuk menstabilkan RBF dan GFR. Risiko AKI meningkat ketika mekanisme autoregulasi ini dihambat oleh mekanisme apa pun seperti penggunaan *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEI) dan NSAID.²¹

Mekanisme utama yang berhubungan dengan AKI yang diinduksi NSAID dijelaskan sebagai berikut. Mekanisme pertama disebabkan efek penghambatan pada sintesis prostaglandin. Secara fisiologis prostaglandin menyebabkan vasodilatasi arteriol aferen, sehingga meningkatkan perfusi ginjal, dengan distribusi aliran korteks ke nefron di daerah medula ginjal. Vasodilatasi pada gilirannya berinteraksi dengan sistem renin-angiotensin-aldosteron dan sistem saraf simpatis untuk memastikan perfusi yang memadai ke sistem ginjal. Penggunaan NSAID dapat menyebabkan efek vasokonstriksi arteriol aferen ginjal, yang pada akhirnya menyebabkan AKI.²² Mekanisme kedua berhubungan dengan kerusakan tubulus ginjal akan dijelaskan pada pembahasan lain.



Gambar 2.3. Mekanisme AKI yang Diinduksi NSAIDs.²²

b. AKI intra-renal

Penyebab paling umum dari AKI intrinsik adalah sepsis, iskemia, dan nefrotoksin, baik endogen maupun eksogen. Di banyak kasus, azotemia prerenal berkembang menjadi cedera tubulus. Penyebab lain dari AKI intrinsic dianggap kurang umum dan dapat dikonseptualisasikan secara anatomis menurut lokasi utama kerusakan parenkim ginjal.¹⁸

Kategori AKI renal dapat dibagi menjadi : (1) Keadaan yang mencederai glomerulus (2) Keadaan yang merusak epitel tubulus ginjal, dan (3) Keadaan yang menyebabkan kerusakan interstisium ginjal (4) Keadaan yang mencederai kapiler glomerulus atau pembuluh darah kecil ginjal lainnya. Jenis penggolongan ini berdasarkan pada lokasi cedera primer, namun karena sistem pembuluh darah ginjal dan sistem tubulus secara fungsional saling bergatung maka kerusakan pembuluh darah ginjal dapat mengakibatkan kerusakan tubulus, begitu juga sebaliknya.¹⁹

Keadaan cedera kapiler glomerulus dapat terjadi pada kasus glomerulonefritis. Glomerulonefritis merupakan jenis AKI yang merusak glomerulus akibat kelainan reaksi imun. Kurang dari 95% pasien terjadi kerusakan glomerulus 1 sampai 3 minggu setelah mengalami infeksi seperti radang tenggorok streptokokus, tonsilitis streptokokus, atau bahkan infeksi kulit streptokokus. Bukan infeksi itu sendiri yang

merusak ginjal, namun selama beberapa minggu sewaktu antibodi terhadap streptokokus terbentuk, antibodi dan antigen bereaksi satu sama lain membentuk kompleks imun tak larut yang kemudian terperangkap di glomerulus, terutama di bagian membran dasar glomeruli. Begitu kompleks imun yang tertimbun di glomeruli, banyak sel glomeruli proliferasi terutama sel mesangial yang terletak diantara endotel dan epitel. Selain itu sejumlah leukosit juga terperangkap di glomeruli. Banyak glomeruli menjadi tersumbat oleh reaksi inflamasi ini, dan yang tidak tersumbat menjadi lebih permeabel yang memungkinkan protein dan sel-sel darah merah bocor dari darah kapiler glomerulus masuk ke filtrat glomerulus. Pada kasus yang berat hampir seluruh fungsi ginjal dapat terhenti dan dapat berkembang menjadi gagal ginjal kronis.¹⁹

Intrarenal AKI juga dapat disebabkan oleh kerusakan intersisium dan kapiler - kapiler ginjal. Kerusakan intersitium terjadi pada kasus nefritis yang disebabkan oleh reaksi alergi yang disebabkan oleh obat-obatan (penicillins, cephalosporins dan sulfonamides) dan infeksi (bakteri seperti leptospirosis, legionella, pyelonephritis dan virus, seperti virus hanta). Sedangkan kerusakan vaskular ginjal biasanya disebabkan oleh penyakit yang merusak vaskularisasi ke ginjal sehingga menurunkan perfusi dan GFR. Beberapa penyakit yang menyebabkan kerusakan vaskular ke ginjal yaitu krisis hipertensi, penyakit tromboemboli, preeklampsia/eklampsia, dan hemolyticuremic syndrome (HUS)/thrombotic thrombocytopenia purpura (TTP).¹⁹

c. AKI post-renal

AKI post-renal terjadi akibat obstruksi akut pada saluran kemih, yang meningkatkan tekanan intra-tubular dan dengan demikian menurunkan GFR. Selain itu, obstruksi saluran kemih akut dapat menyebabkan gangguan aliran darah ginjal dan proses inflamasi yang juga berkontribusi terhadap penurunan GFR. AKI post renal dapat terjadi jika obstruksi terletak pada tingkat manapun di dalam sistem pengumpulan urin (dari tubulus ginjal ke uretra). Dalam kasus obstruksi di atas kandung kemih itu biasanya melibatkan kedua ginjal untuk menghasilkan gejala yang signifikan. Namun, pasien dengan insufisiensi ginjal yang sudah ada sebelumnya mungkin dengan mudah berkembang menjadi AKI dengan obstruksi hanya pada satu ginjal. Gejala obstruksi dapat muncul sebagai anuria atau aliran urin intermiten (seperti poliuria bergantian dengan oliguria) tetapi mungkin juga muncul sebagai nokturia atau AKI nonoliguri.²⁰ Obstruksi dapat

terjadi di bawah kandung kemih (uretra) atau pada kedua ureter yang akan menghambat aliran urin. Beberapa penyebab AKI pascarenal adalah sumbatan bilateral ureter atau pelvis renalis oleh batu atau gumpalan darah yang besar, sumbatan kandung kemih, dan sumbatan di uretra.¹⁹

Novel Biomarker pada AKI

Beberapa biomarker telah diketahui dapat digunakan untuk mengetahui kerusakan ginjal lebih awal daripada kreatinin, akan tetapi beberapa biomarker ini belum sering digunakan. Biomarker ini dibagi menjadi dua yaitu biomarker yang merefleksikan fungsi ginjal (kreatinin serum, urine output, dan cystatin C serum) dan biomarker yang merefleksikan cedera pada ginjal (neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL); kidney injury molecule-1 (KIM-1); tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP2); insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP3), dan lain-lain.^{23,24}

Tabel 2.3. Mekanisme Kerusakan Ginjal dan Biomarker.¹⁹

Mekanisme Kerusakan Ginjal	Biomarker
Iskemia	KIM-1, NGAL, MCP-1, Cyr61
Hipoksia	L-FAB
<i>Cell-cycle arrest</i>	IGFBP 7, TIMP-2

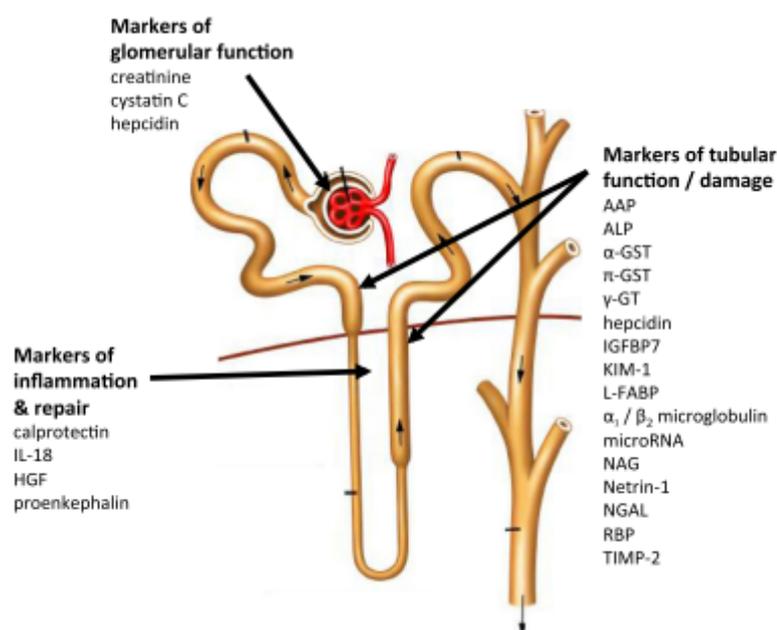
Tabel 4. Lokasi Kerusakan Ginjal dan Biomarker.¹⁹

Lokasi Kerusakan	Biomarker
Glomerular	Urine: protein total, β 2-microglobulin, Albumin, dan α 1-microglobulin Darah : creatinine, cystatin C, and NGAL
Tubulus proksimal	KIM-1, NAG, netrin-1, IL-18, L-FABP, NET-3, HGF, IGFBP 7, dan TIMP-2
Tubulus distal	NGAL, GST- $\alpha/\pi\pi$, cystatin C, Cyr61, NET-3
Ductus colecticus	Calbindin D28

Cystatin C adalah suatu protein berukuran kecil yang diproduksi oleh sel berinti yang eliminasinya bergantung pada GFR. Cystatin C mirip dengan kreatinin,

tetapi tidak dapat diproduksi oleh sel otot. Cystatin C dapat mendeteksi AKI 1-2 hari lebih cepat sebelum terjadi peningkatan kreatinin. Biaya pemeriksaan yang mahal menyebabkan cystatin C ini jarang digunakan. Molekul seperti NGAL dan KIM-1 juga dapat memprediksikan kerusakan ginjal lebih awal sebelum terjadi peningkatan kreatinin. Penggunaan rutin NGAL terbatas karena peningkatan NGAL dalam darah dan urin dapat dipengaruhi oleh kondisi inflamasi sistemik termasuk sepsis yang belum tentu mengalami AKI. Biomarker AKI lainnya masih dievaluasi dan diteliti untuk penggunaan secara rutin pada praktik klinis.^{23,24}

Pilihan biomarker dan kegunaannya dilustrasikan dalam gambar 4.



Gambar 2.4. Biomarker pada AKI²⁵

Ket : α -GST α glutathione S-transferase, **AAP** alanine aminopeptidase, **ALP** alkaline phosphatase, γ -GT γ -glutamyl transpeptidase, π -GST π glutathione S-transferase, **HGF** hepatocyte growth factor, **IGFBP-7** insulin like growth factor binding protein 7, **IL-18** interleukin 18, **KIM-1** kidney injury molecule-1, **L-FAB** liver fatty acid-binding protein, **NAG** N-acetyl- β -D-glucosaminidase, **NGAL** neutrophil gelatinase-associated lipocalin, **RBP** retinol binding protein, **TIMP2** tissue inhibitor metalloproteinase 2

2.2. Sepsis

Definisi Sepsis

Berdasarkan *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)* sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon host terhadap infeksi.²⁶

Dalam istilah awam, sepsis adalah kondisi yang mengancam jiwa yang muncul

ketika respons tubuh terhadap infeksi melukai jaringan dan organnya sendiri. Sehingga kriteria sepsis juga harus mencakup ketiga elemen tersebut yaitu, infeksi, respons tubuh dan disfungsi organ. Berbagai variabel klinis dan alat dapat digunakan untuk skrining sepsis, seperti kriteria *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), tanda vital, tanda-tanda infeksi, kriteria *Quick Sequential Organ Failure Score* (qSOFA) atau *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), kriteria *National Early Warning Score* (NEWS), atau *Modified Early Warning Score* (MEWS). Studi dari Serafim *et al.*, menyatakan bahwa Kriteria *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) lebih unggul daripada qSOFA untuk diagnosis klinis sepsis, sedangkan qSOFA lebih unggul daripada SIRS untuk memprediksi kematian di rumah sakit. Sedangkan pada pedoman *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021* menyatakan skrining sepsis sebaiknya tidak dengan hanya dengan qSOFA saja.

Untuk menilai disfungsi organ pada sepsis, digunakan skor SOFA yang terdiri dari 6 parameter, yaitu fungsi pernapasan, pemeriksaan koagulasi, fungsi hati, fungsi jantung, sistem saraf pusat dan fungsi ginjal. Sedangkan untuk skrining pasien yang dicurigai sepsis direkomendasikan menggunakan skor *quick* SOFA (qSOFA) dengan parameter frekuensi pernapasan ≥ 22 x/menit, gangguan status mental, dan tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg.²⁷

Skor qSOFA mewakili disfungsi organ pada pasien yang terduga infeksi. Disfungsi organ dapat diidentifikasi sebagai perubahan akut total skor SOFA 2 dari 3 poin akibat infeksi. Nilai dasar skor SOFA dapat diasumsikan nol pada pasien yang tidak memiliki disfungsi organ. Skor SOFA 2 mencerminkan risiko kematian secara keseluruhan sekitar 10% pada populasi di rumah sakit umum yang diduga mengalami infeksi.²⁶ Tidak ada pemeriksaan standar baku emas yang dapat menegakkan diagnosis sepsis.

Syok sepsis adalah bagian dari sepsis di mana kelainan sirkulasi dan seluler/metabolik yang mendasarinya cukup besar untuk secara substansial meningkatkan mortalitas. Pasien dengan syok sepsis dapat diidentifikasi dengan gambaran klinis sepsis dengan hipotensi persisten yang membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan MAP 65 mm Hg dan memiliki kadar laktat serum > 2 mmol/L (18 mg/dL) meskipun telah dilakukan resusitasi cairan yang adekuat. Kondisi syok sepsis meningkatkan angka kematian menjadi 40%.²⁷

Patofisiologi Sepsis

a. Imunitas bawaan dan mediator inflamasi

Inisiasi respon pejamu terhadap patogen diawali dengan aktivasi sel imun bawaan, yang terutama dibentuk oleh makrofag, monosit, neutrofil, dan sel *natural killer*.⁹ Proses ini terjadi melalui pengikatan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), seperti endotoksin bakteri dan Beta glukan jamur ke reseptor pengenalan pola spesifik, pada sel-sel ini. Sumber lain dari interaksi tersebut adalah *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) (DAMPs) yang merupakan bahan intraseluler atau molekul yang dilepaskan dari sel inang yang mati atau rusak, seperti ATP dan DNA mitokondria. Ini mengikat reseptor spesifik pada monosit dan makrofag seperti reseptor seperti tol (TLR), reseptor leptin tipe-C, reseptor seperti NOD (domain oligomerisasi pengikat nukleotida) dan reseptor seperti RIG-1 (induksi asam retinoat - gen 1). Hal ini menyebabkan aktivasi jalur transduksi sinyal intraseluler yang menyebabkan transkripsi dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-1, dan IL-6. Selain itu, beberapa reseptor pengenalan pola, seperti kelompok reseptor mirip NOD, dapat beragregasi menjadi kompleks protein yang lebih besar yang disebut inflammasome yang terlibat dalam produksi sitokin penting, seperti IL-1 β dan IL-18 serta caspases yang terlibat dalam kematian sel terprogram. Sitokin proinflamasi menyebabkan aktivasi dan proliferasi leukosit, aktivasi sistem komplemen, upregulasi molekul adhesi endotel dan ekspresi kemokin, produksi faktor jaringan, dan induksi *hepatic acute phase reactan*. Pada sepsis, terdapat respon imun yang berlebihan yang mengakibatkan kerusakan kolateral dan kematian sel dan jaringan inang.²⁸

b. Disregulasi hemostasis

Pada sepsis, terdapat persimpangan antara jalur inflamasi dan hemostatik, dengan aktivasi simultan dari kaskade inflamasi dan koagulasi. Spektrum interaksi ini dapat bervariasi dari trombositopenia ringan hingga koagulasi intravaskular diseminata (DIC) fulminan. Etiologi disregulasi koagulasi pada sepsis bersifat multifaktorial. Hiperkoagulabilitas sepsis diperkirakan didorong oleh pelepasan faktor jaringan dari sel endotel yang terganggu (sumber lain termasuk monosit dan sel polimorfonuklear).²⁹ Faktanya, model eksperimental *in vitro* dari endotoksemia dan bakteremia telah menunjukkan penghambatan total produksi trombin yang diinduksi peradangan dengan blokade faktor jaringan. Faktor jaringan kemudian menyebabkan aktivasi sistemik dari kaskade koagulasi

yang menghasilkan produksi trombin, aktivasi trombosit, dan pembentukan bekuan trombosit-fibrin. Mikrotrombus ini dapat menyebabkan defek perfusi lokal yang mengakibatkan hipoksia jaringan dan disfungsi organ.

Selain efek prokoagulan yang dijelaskan di atas, ada penurunan efek antikoagulan protein C dan antitrombin yang biasanya akan meredam kaskade koagulasi. Protein C diubah menjadi bentuk aktifnya (protein C teraktivasi) oleh trombomodulin yang dengan sendirinya diaktifkan oleh trombin. Protein C yang diaktifkan kemudian memberikan efek antikoagulan dengan degradasi faktor Va dan VIIIa yang bekerja bersama dengan protein S yang diaktifkan. Protein ini juga diketahui memiliki efek antiinflamasi yang kuat melalui penghambatan TNF α , IL-1 β , dan IL-6 dan membatasi adhesi neutrofil dan monosit ke endotelium. Pada pasien dengan inflamasi sistemik yang parah, seperti pada sepsis, terjadi penurunan kadar protein C plasma, penurunan regulasi trombomodulin, dan kadar protein S yang rendah sehingga memungkinkan propagasi kaskade koagulasi yang tidak diatur.³⁰

Selain hiperkoagulabilitas yang dijelaskan di atas, pengurangan fibrinolisis juga diamati sebagai akibat dari sepsis. Saat kadar TNF α dan IL-1 β meningkat, aktivator plasminogen jaringan dilepaskan dari sel endotel vaskular. Peningkatan yang dihasilkan dalam aktivasi plasmin ditumpulkan oleh peningkatan berkelanjutan dalam *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1). Efek bersihnya berkurang fibrinolisis dan penghilangan fibrin, yang berkontribusi pada kelangsungan trombosis mikrovaskular.²⁸

c. Imunosupresi

Keadaan proinflamasi awal sepsis sering digantikan oleh keadaan imunosupresi yang berkepanjangan. Terjadi penurunan jumlah sel T (helper dan sitotoksik) sebagai akibat dari apoptosis dan penurunan respon terhadap sitokin inflamasi.¹⁴ Studi postmortem pada pasien ICU yang meninggal karena sepsis menunjukkan deplesi global sel T CD4+ dan CD8+ , terutama ditemukan di organ limfoid seperti limpa. Studi juga menunjukkan penurunan produksi sitokin penting seperti IL-6 dan TNF sebagai respons terhadap endotoksin.^{15,16} Pada pasien septik, neutrofil ditemukan telah mengekspresikan lebih sedikit reseptor kemokin, dan ada kemotaksis yang berkurang sebagai respons terhadap IL-8.^{28,31}

Temuan di atas menunjukkan bahwa sistem kekebalan pada individu septik tidak mampu untuk memberikan respon imun yang efektif terhadap infeksi

bakteri, virus, atau jamur sekunder. Berdasarkan penelitian yang menunjukkan bahwa jumlah limfosit yang rendah pada awal sepsis (hari ke-4 diagnosis) merupakan prediksi mortalitas 28 hari dan 1 tahun, telah dipostulasikan bahwa limfopenia dini dapat berfungsi sebagai biomarker untuk immunosupresi pada pasien sepsis.^{28,31}

d. Disfungsi seluler, jaringan, dan organ

Mekanisme yang mendasari di balik disfungsi jaringan dan organ pada sepsis adalah penurunan pengiriman dan pemanfaatan oksigen oleh sel sebagai akibat dari hipoperfusi. Hipoperfusi terjadi karena disfungsi kardiovaskular yang terlihat pada sepsis.¹⁹ Insiden kardiomiopati septik bervariasi dari 18% hingga 60% dalam berbagai penelitian. Diperkirakan terkait dengan sitokin yang dilepaskan ke sirkulasi, seperti TNF α dan IL-1 β antara lain, yang dapat menyebabkan depresi miosit jantung dan gangguan fungsi mitokondria. Ciri terpenting dari kardiomiopati septik adalah onsetnya akut dan reversibel. Kedua, fraksi ejeksi ventrikel kiri yang rendah disertai dengan tekanan pengisian ventrikel kiri yang normal atau rendah (tidak seperti pada syok kardiogenik) dengan peningkatan komplians ventrikel kiri. Berbagai penelitian telah menunjukkan disfungsi sistolik dan diastolik dengan penurunan volume sekuncup dan peningkatan volume akhir diastolik dan akhir sistolik pada sepsis. Selain itu, terjadi vasodilatasi arteri dan vena (diinduksi oleh mediator inflamasi) dan akibatnya aliran balik vena berkurang, yang kemudian menyebabkan hipotensi dan syok distributif. Terjadi pelebaran tiga komponen mikrovaskular—arteriol, venula, dan kapiler. Hal ini diperburuk oleh kebocoran cairan intravaskular ke dalam ruang interstisial sebagai akibat dari hilangnya fungsi barrier endotel yang disebabkan oleh perubahan pada *cadherin* endotel dan *tight junction*. Semua perubahan hemodinamik tubuh di atas dalam hubungannya dengan trombosis mikrovaskular (dijelaskan sebelumnya) dapat mengakibatkan hipoperfusi jaringan dan organ. Akibatnya, ada peningkatan glikolisis anaerobik dalam sel yang menghasilkan produksi asam laktat. Selain itu, oksigen reaktif spesies (ROS) yang dihasilkan oleh respon inflamasi menyebabkan disfungsi mitokondria dan penurunan tingkat ATP. Mekanisme ini menyebabkan kerusakan pada tingkat sel. Perubahan yang lebih luas yang dijelaskan di bawah yang terjadi pada jaringan dan organ secara kolektif dan kumulatif berkontribusi pada banyak morbiditas dan mortalitas sepsis.²⁸

Ada perubahan signifikan pada endotelium dengan adanya gangguan fungsi barrier, vasodilatasi, peningkatan adhesi leukosit, dan pembentukan keadaan prokoagulan. Hal ini menyebabkan akumulasi cairan edema di ruang interstisial, rongga tubuh, dan jaringan subkutan. Di paru-paru, terjadi gangguan alveolar-endotel barrier dengan akumulasi cairan kaya protein di ruang interstisial paru-paru dan alveoli. Hal ini dapat menyebabkan ketidaksesuaian ventilasi-perfusi, hipoksia, dan penurunan komplians paru yang menghasilkan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) pada kasus yang ekstrim. Pada ginjal, kombinasi dari penurunan perfusi ginjal, nekrosis tubulus akut, dan defek yang lebih halus pada mikrovaskuler dan tubulus bersama-sama menghasilkan berbagai tingkat cedera ginjal akut. Pada saluran cerna, peningkatan permeabilitas lapisan mukosa mengakibatkan translokasi bakteri melintasi usus dengan baik dan autodigesti usus oleh enzim luminal. Di hati, terjadi penghambatan bersihan bilirubin yang menghasilkan kolestasis. Perubahan mental biasanya dicatat pada sepsis dan merupakan indikasi disfungsi Sistem Saraf Pusat. Perubahan endotel yang dijelaskan di atas merusak sawar darah otak, menyebabkan masuknya toksin, sel inflamasi, dan sitokin. Perubahan berikutnya dari edema serebral, gangguan neurotransmiter, stres oksidatif, dan materi putih kerusakan menimbulkan spektrum klinis ensefalopati septik yang bervariasi dari kebingungan ringan sampai delirium dan koma. Sepsis diketahui menghasilkan keadaan katabolik. Ada kerusakan otot yang cepat dan signifikan untuk menghasilkan asam amino untuk glukoneogenesis yang akan menjadi bahan bakar sel-sel kekebalan. Selain itu, peningkatan resistensi insulin dapat menyebabkan keadaan hiperglikemia.²⁸

Skor Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

Pada sepsis, belum ada parameter klinis yang mencerminkan disregulasi dari respons host. Namun pada konsensus, disepakati bahwa banyak temuan pemeriksaan *bedside* dan hasil tes laboratorium rutin yang mewakili suatu peradangan atau disfungsi organ. Disfungsi organ pada sepsis ditentukan berdasarkan berbagai sistem penilaian yang mengkuantifikasi kelainan menurut temuan klinis, data laboratorium, atau intervensi terapeutik. *Task Force* mengevaluasi kriteria klinis mana yang paling baik mengidentifikasi pasien terinfeksi yang paling mungkin mengalami sepsis. Tujuan ini dicapai dengan menginterogasi kumpulan data besar pasien rawat inap dengan dugaan infeksi,

menilai kesepakatan antara skor peradangan yang ada (SIRS) atau disfungsi organ (misalnya, SOFA, Sistem Disfungsi Organ Logistik) (validitas konstruksi), dan menggambarkan korelasinya dengan hasil selanjutnya (validitas prediktif).^{26,32}

Skor yang dominan digunakan saat ini adalah *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* (awalnya disebut sebagai *Sepsis-related Organ Failure Assessment*) (Tabel 3). Skor SOFA yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan mortalitas. Skor ini menilai kelainan berdasarkan sistem organ dan bertanggung jawab untuk intervensi klinis. Namun, variabel laboratorium, yaitu PaO₂, jumlah trombosit, kadar kreatinin, dan kadar bilirubin, diperlukan untuk perhitungan lengkap. Terdapat sistem penilaian disfungsi organ lainnya, termasuk sistem yang dibangun dari model statistik, tetapi tidak ada yang umum digunakan.^{26,32}

Tabel 2.4. Skor *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*³²

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

Data pasien ICU dengan dugaan infeksi dari *University of Pittsburgh Medical Center*, prediksi untuk kematian rumah sakit membandingkan antara SOFA (AUROC = 0,74; 95% CI, 0,73-0,76) dan *Logistic Organ Dysfunction System*, dimana (AUROC = 0,75; 95% CI, 0,72-0,76) didapatkan lebih superior dibandingkan SIRS (AUROC = 0,64; 95% CI, 0,62-0,66). Validitas nilai prediktif

dari total skor SOFA 2 atau lebih ditemukan sama (AUROC = 0,72; 95% CI, 0,70-0,73). Untuk pasien di luar ICU dan dengan dugaan infeksi, diskriminasi kematian rumah sakit dengan SOFA (AUROC = 0,79; 95% CI, 0,78-0,80) atau perubahan skor SOFA (AUROC = 0,79; 95% CI, 0,78-0,79) juga didapatkan sama dengan SIRS (AUROC = 0.76; 95% CI, 0.75-0.77).³²

Karena SOFA lebih dikenal dan lebih sederhana daripada *Logistic Organ Dysfunction System*, maka direkomendasikan untuk menggunakan perubahan *baseline* dari total skor SOFA.

Saat ini skor SOFA merupakan alat penilaian tervalidasi pada perawatan ICU untuk pasien-pasien yang diduga mengalami sepsis. Skor SOFA adalah skor menilai keparahan morbiditas yang didasarkan pada disfungsi 6 sistem organ serta dapat memprediksi kematian. Skor dihitung saat masuk dan setiap 24 jam sampai keluar, menggunakan parameter yang diukur selama 24 jam sebelumnya. Tidak seperti sistem penilaian lainnya, seperti sistem SAPS II dan APACHE II, SOFA dirancang untuk fokus pada disfungsi organ dan morbiditas, dengan sedikit penekanan pada prediksi kematian. Setiap sistem organ diberi nilai dari 0 (normal) hingga 4 (disfungsi/kegagalan tingkat tinggi). Nilai lebih tinggi menunjukkan morbiditas yang lebih buruk. Skor SOFA berkisar dari 0 hingga 24. Prediksi kematian dari skor SOFA dipaparkan pada tabel 6.^{26,32}

Ferreira dkk memperlihatkan bahwa skor SOFA di hari-hari awal pasien masuk di ICU adalah indikator yang baik dalam menentukan prognosis. Skor SOFA rata-rata dan skor SOFA tertinggi di hari-hari awal perawatan berguna dalam memprediksi hasil luaran.²³ Hal serupa juga diamati oleh Anjana dkk, dimana pengukuran serial skor SOFA selama pekan pertama berguna dalam memprediksi hasil luaran, terutama pada hari ke-3. Skor SOFA pada pekan pertama cenderung menurun pada kelompok yang selamat, namun pada kelompok yang tidak selamat memiliki skor SOFA yang stabil di angka tinggi.³⁴

Tabel 2.5. Korelasi total skor SOFA dengan Mortalitas di Rumah Sakit^{32,33}

Maximum skor SOFA	Mortalitas
0-6	<10%
7-9	15-20%
10-12	40-50%
13-14	50-60%
15	>80%
15-24	>90%

2.3. Sepsis AKI

Sepsis AKI (*sepsis-associated AKI*) terjadi pada 10% hingga 20% dari semua pasien yang dirawat di ICU karena infeksi dan pada 50% sampai 70% dari mereka dengan syok septik. SA-AKI adalah penyebab paling umum dari AKI di ICU, terhitung ~ 50% kasus SA-AKI dikaitkan dengan hasil yang jauh lebih buruk, dengan tingkat kematian hampir 50% lebih besar daripada mereka yang tidak AKI.¹² Sepsis ditandai dengan vasodilatasi sistemik, perubahan besar dalam sirkulasi makro dan mikrosirkulasi dengan heterogenitas distribusi aliran darah dan penurunan fungsi substansial pada densitas kapiler. Saat ini patofisiologi SA-AKI tidak lagi berdasarkan paradigma iskemia/reperfusi melainkan mencakup kumpulan peradangan, disfungsi mikrosirkulasi, defisit perfusi, reaksi bioenergi, dan adaptasi sel tubulus terhadap cedera. Banyak mekanisme yang menyebabkan cedera tubulus ginjal termasuk ultrafiltrasi toksin mikroba yang bersirkulasi dan pelepasan mediator inflamasi yang memicu cedera pada sel tubulus. Racun yang beredar mungkin mempengaruhi endotelium, yang memicu berkurangnya mikrosirkulasi dan infiltrasi interstisial sel-sel inflamasi.^{12,35}

Selama terjadi sepsis, infeksi memicu respon 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*.

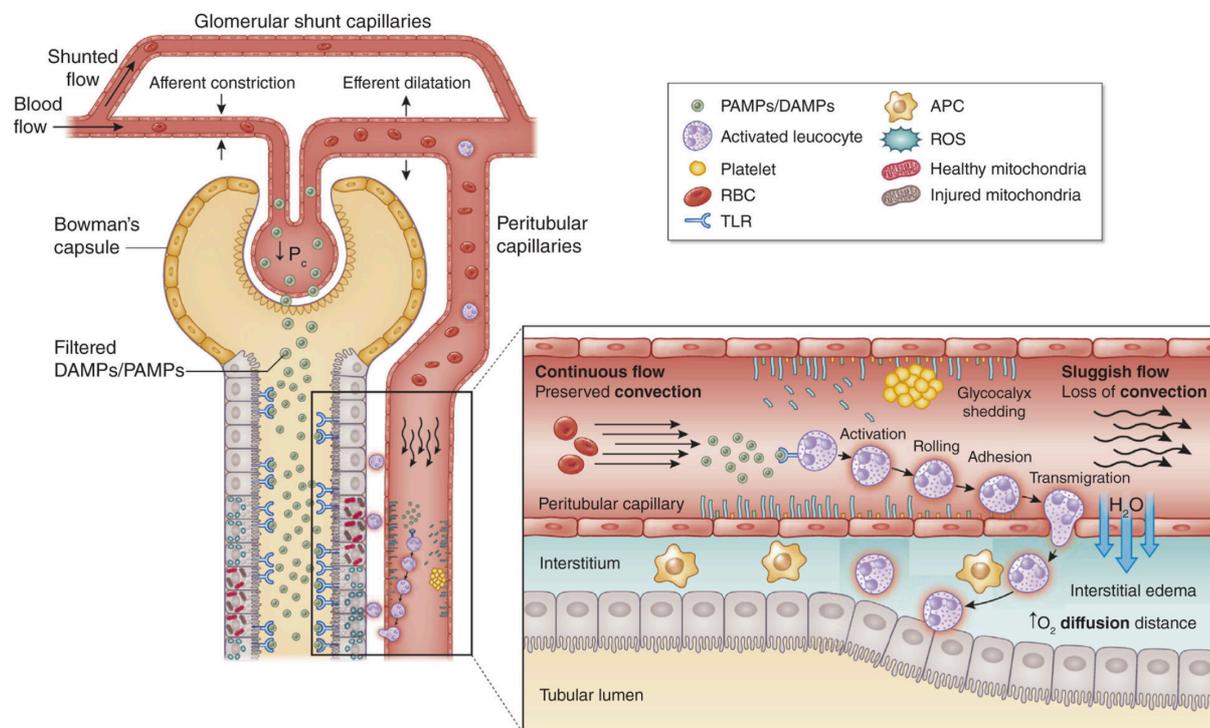
Keterlibatan reseptor-reseptor ini menghasilkan upregulasi transkripsi gen inflamasi dan sistem imun bawaan/alami, menyebabkan pengeluaran sitokin sebagai mediator proinflamasi. Sitokin-sitokin yang dihasilkan dalam jumlah yang sangat banyak selama fase awal sepsis ini mengaktifkan leukosit, sel endotel, dan sel epitel, yang menyebabkan aktivasi leukosit dan platelet, disfungsi mikrovaskular, hipoksia dan kerusakan jaringan.^{12,36}

Mediator proinflamasi mengaktifkan sel-sel endotel dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Sel-sel endotel aktif meningkatkan ekspresi adhesi molekul dan melepaskan mediator pro-inflamasi tambahan yang melepaskan zat serta enzim-enzim yang merusak jaringan, serta memperberat peradangan lebih lanjut. Leukosit-leukosit dalam aliran darah dapat secara langsung mengaktifkan sel-sel epitel tubular dengan melepaskan mediator proinflamasi, DAMPs dan PAMPs melalui mikrosirkulasi peritubulus atau disaring ke dalam glomerulus, memasuki tubulus proksimal dan berikatan dengan TLR2 dan TLR4. Pola reseptor pengenalan ini, diekspresikan pada permukaan sel imun, sel endotel, dan sel epitel tubuler kemudian mengenali PAMP dan DAMP. Sel imun kemudian melepaskan sitokin pro inflamasi, kemokin, *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Spesies* (RNS) dan aktivasi endotel sebagai respons terhadap aktivasi ini. Mediator inflamasi, ROS dan RNS, dilepaskan oleh neutrofil yang diaktifkan kemudian menyebabkan stres dan cedera sel tubulus ginjal. Tubulus beradaptasi dengan stres seluler dengan menghemat energi melalui penghentian siklus sel G1. Mislokasi Na¹/K¹-adenosine triphosphatase mencegah pengambilan kembali NaCl yang memakan energi. Sebagai mekanisme adaptasi, rekrutmen jalur *shunt* glomerulus shunt darah yang kaya toksin menjauh dari ginjal untuk melindungi tubulus dari bahaya lebih lanjut.^{4,12,35,36,37}

Pembentukan sejumlah besar NO selama sepsis bertanggung jawab atas vasodilatasi sistemik yang menyebabkan syok septik. Deplesi volume arteri menyebabkan stimulasi baroreseptor yang memicu peningkatan aktivitas simpatis dan produksi angiotensin. Hal tersebut menyebabkan vasokonstriksi intrarenal dengan retensi natrium dan air serta pengurangan laju filtrasi glomerulus (GFR).³⁸

Sepsis juga menginduksi ekspresi dan pelepasan angiotensin 2, mengurangi aktivasi reseptor angiotensin 1 dan menyebabkan kebocoran. Respon tubulus ginjal terhadap inflamasi ini termasuk *autophagy*, disfungsi mitokondria, hilangnya polaritas sel dan, pada tingkat yang terbatas, nekroptosis

dan apoptosis sehingga menyebabkan cedera tubulus yang bila berkelanjutan berpotensi untuk fibrosis dan berkembang menjadi gagal ginjal kronis (GGK).³⁸



Gambar 2.5. Sepsis menghasilkan pelepasan sitokin proinflamasi, DAMPS dan PAMPs berpotensi mencederai sel tubular³⁸

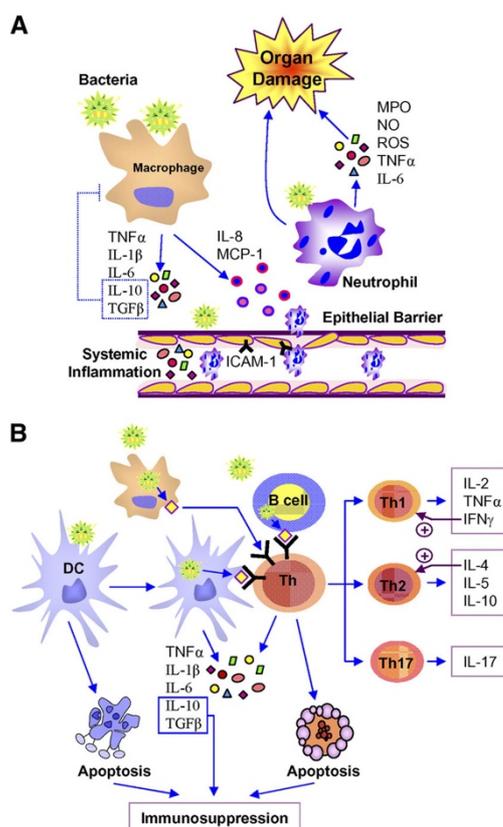
2.4. **Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio pada Sepsis**

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) merupakan biomarker inflamasi yang digunakan sebagai indikator inflamasi sistemik. NLR ditentukan oleh jumlah absolut neutrofil dibagi dengan jumlah absolut limfosit. NLR dapat diambil secara mudah melalui pengambilan sampel darah vena perifer. Banyak studi memperlihatkan peran NLR pada sepsis baik sebagai penanda diagnostik maupun prognostik. NLR hingga saat ini menjadi penanda untuk prognosis berbagai penyakit, seperti kanker, pneumonia komunitas, dan sepsis.^{1,39}

Sepsis memicu respon sitokin-kemokin sistemik yang menghasilkan aktivasi ekstensif dan disfungsi sistem kekebalan tubuh, yang dapat bermanifestasi neutrofilia dan limfopenia. Neutrofil adalah jenis sel kunci dari sistem kekebalan bawaan, merespons dengan cepat terhadap infeksi mikroba dan secara dramatis meningkatkan jumlah sitokin. Pada sepsis, pelepasan neutrofil ke dalam sirkulasi dikontrol ketat oleh reseptor kemokin C-X-C (CXCR)4 yang

berinteraksi dengan (CXCL)12 (Shen et al., 2017) dimana selama sepsis terjadi penurunan regulasi CXCL12, yang menyebabkan peningkatan pelepasan neutrofil ke dalam darah perifer^{1,40}

Di sisi lain, limfosit memainkan peran kunci dalam regulasi respons inflamasi yang sesuai. Pelepasan berbagai sitokin anti-inflamasi menginduksi immunosupresi dan apoptosis pada sejumlah besar limfosit. Limfopenia adalah prediktor efektif untuk sepsis terkait infeksi nonviral. Limfopenia persisten menunjukkan mortalitas yang lebih tinggi. Limfopenia lebih efektif untuk diagnosis dini sepsis dibandingkan dengan sel darah putih, jumlah neutrofil, dan PCT.⁴¹ Limfopenia adalah fitur penting dari immunosupresi yang disebabkan oleh sepsis. Oleh karena itu, NLR dianggap sebagai prediktor inflamasi yang halus dan sensitif karena perubahan kecil pada pembilang dan penyebutnya. Secara umum, derajat NLR dapat mencerminkan tingkat keparahan inflamasi sistemik.¹



Gambar 2.6. Respon imun pada sepsis terkait mekanisme neutrofilia dan limfopenia⁴²

Pada gambar dipaparkan tentang peran sistem imun bawaan dan adaptif dalam patofisiologi sepsis terkait mekanisme neutrofilia dan limfopenia. **(A)** Sebagai respons terhadap patogen yang menyerang, makrofag berfungsi sebagai garis pertahanan pertama, menginduksi respons imun bawaan. Sitokin proinflamasi seperti TNF-, IL-1, dan IL-6, yang dilepaskan dari makrofag, akan meningkatkan inflamasi sistemik dan disfungsi epitel barrier, sedangkan sitokin antiinflamasi, seperti IL-10 dan TGF-, mengimbangi sistem imun yang berlebihan. Patogen bakteri dan mediator inflamasi sistemik juga mendorong gangguan epitel barrier, memperparah inflamasi dan menginduksi ekspresi ICAM-1. Kemudian, seperti IL-8 dan MCP-1, dilepaskan dari makrofag, mengaktifkan dan mendorong migrasi neutrofil menuju tempat peradangan. Infiltrasi neutrofil yang berlebihan memperparah peradangan dan cedera organ yang parah dengan melepaskan beberapa mediator proinflamasi, misalnya, MPO, NO, ROS, TNF-, dan IL-6. **(B)** *Dendritic cell* (DC) yang belum matang berubah menjadi bentuk dewasanya setelah berinteraksi dengan patogen dan berfungsi sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) untuk mengaktifkan sistem kekebalan adaptif dengan mempromosikan fungsi sel T melalui presentasi antigen. Makrofag juga dapat bertindak sebagai APC untuk menelan, memproses, dan menyajikan patogen ke sel T dan mempromosikan aktivasi dan diferensiasinya. Sel T yang teraktivasi selanjutnya berdiferensiasi, menghasilkan profil sitokin yang berbeda, yang meliputi Th1: IL-2, TNF-, dan IFN-; Th2: IL-4, IL-5, dan IL-10; dan Th17: IL-17. DC juga dapat diaktifkan oleh patogen untuk memicu fungsi imun bawaan dengan memproduksi sitokin pro dan anti inflamasi, seperti TNF-, IL-1, IL-6, IL-10, dan TGF-. Pada sepsis, sel imun mengalami apoptosis, yang mengarah ke lingkungan immunosupresif.⁴²

Salah satu karakteristik supresi imun pada sepsis adalah apoptosis sel imun termasuk T-helper dan limfosit sitotoksik, limfosit B dan sel dendritik. Banyak penelitian menunjukkan bahwa jumlah limfosit menurun pada fase awal sepsis dan mengikuti pola yang sama selama 28 hari pertama.⁴⁴ Dalam literatur, NLR dikaitkan tidak hanya dengan identifikasi awal sepsis tetapi juga dengan skor keparahan penyakit untuk ukuran seperti SOFA, SAPS 3 dan *Acute physiology and chronic health evaluation* (APACHE). Hwang *et al.*, menunjukkan bahwa NLR ditentukan pada saat masuk ICU pada pasien dengan sepsis dan syok septik dikaitkan dengan kematian pada 28 hari. Apoptosis limfosit pada sepsis dapat mengakibatkan penekanan respon imun adaptif dimana pasien menjadi rentan

terhadap infeksi nosokomial dan invasi mikroba oportunistik yang berpotensi memicu reaksi inflamasi sistemik lebih lanjut. Limfopenia lebih efektif untuk diagnosis dini sepsis dibandingkan dengan Leukosit, Neutrofil, dan Prokalsitonin.⁴¹

Berbagai studi mengenai hubungan Sepsis dengan NLR telah dilakukan. Pada studi yang dilakukan Jager *et al.*, limfositopenia dan NLR didapatkan lebih baik memprediksi bakteremia dibandingkan dengan marker konvensional seperti Leukosit, Neutrofil dan CRP pada pasien di emergensi.⁴⁶ Sedangkan Nugroho *et al.*, menyatakan terdapat korelasi positif antara NLR dengan SOFA skor pada pasien yang ditangani di ICU.⁴⁷ Arif SK *et al.*, pada studinya mendapatkan procalcitonin didapatkan lebih superior dibandingkan NLR dalam membedakan antara sepsis dan sepsis berat, namun NLR dapat digunakan sebagai parameter predictor sepsis berat pada RS dengan fasilitas laboratorium terbatas.⁴⁸

2.5. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio pada SA-AKI

Pada SA-AKI, hubungan antara NLR dan perkembangan AKI dapat dikaitkan dengan peran inflamasi dalam patogenesis SA-AKI. Neutrofil yang beredar, akan menempel pada endotel dan bertransmigrasi ke interstitium ginjal menggunakan molekul adhesi seperti P-selectin dan *intracellular adhesion molecule-1*, mempromosikan cedera ginjal melalui sekresi sitokin, spesies oksigen reaktif dan protease. Migrasi neutrophil pada tubulus yang iskemia di regulasi oleh IL-17. Infiltrasi neutrofil pada ginjal akan menyebabkan penyumbatan mikrovaskuler selama AKI. Studi terbaru mengungkapkan, penghambatan infiltrasi neutrofil dengan menghambat vascular adhesion protein-1 memiliki efek perlindungan terhadap cedera iskemia-reperfusi (IRI).^{49,50}

Pada studi Jang *et al.*, didapatkan infiltrasi neutrofil terdeteksi pada ginjal tikus dan sampel biopsi dari pasien dengan AKI dini, dan kerusakan ginjal dapat dikurangi dengan menghambat infiltrasi atau aktivitas neutrofil pada tikus.^{51,52}

Peran limfopenia secara spesifik pada SA-AKI belum sepenuhnya dijelaskan. Dalam suatu penelitian dengan model tikus, sel limfosit T menginduksi kerusakan jaringan ginjal di awal cedera, yang kemudian mendorong regenerasi tubulus selama fase pemulihan, dan sel B diaktifkan dan dibedakan selama fase cedera dan membatasi regenerasi tubulus selama fase pemulihan. Namun, studi eksperimental lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan mekanisme yang mendasari NLR dalam patogenesis SA-AKI.¹

Selain NLR, penanda inflamasi lain, seperti interleukin-6, interleukin-10 dan prokalsitonin, ditemukan sangat terkait dengan SA-AKI, yang selanjutnya menunjukkan peran penting inflamasi sistemik dalam proses ini. Pada studi yang sudah ada didapatkan prokalsitonin secara signifikan berkorelasi dengan NLR, keduanya merupakan faktor risiko independen untuk SA-AKI.¹

Studi tentang peran NLR dalam memprediksi AKI antara lain studi dari Yilmaz *et al.*, *mendapatkan* NLR lebih superior dibandingkan CRP dan WBC dalam memprediksi kejadian AKI pada pasien Sepsis berat ($p < 0.05$).⁹ Xie *et al.*, *menunjukkan Prognostic nutritional index (PNI)* dan NLR merupakan prediktor independent pasien dengan SA-AKI dan lebih superior dibandingkan dengan BUN and kreatinin.⁵³ Harjana *et al.*, melihat perbedaan nilai NLR dan serum sydencan-1 pada jam ke- 1,6,24 pada pasien sepsis AKI didapatkan nilai NLR pada jam tersebut lebih tinggi pada kelompok AKI dibandingkan dengan non AKI (1st: 33.0 ± 11.3 vs 15.9 ± 2.6 ; 6th: 19.3 ± 3.8 vs 14.2 ± 1.8 ; and 24th: 19.9 ± 3.8 vs 11.6 ± 1.3) ($p < 0.00$).⁵⁴ Lendak *et al.*, *mendapatkan* NLR, CRP dan Prokalsitonin merupakan prediktor baik kejadian sepsis AKI dan sangat berkorelasi dengan level kreatinin. Sedangkan MAP dapat menjadi prediktor AKI sepsis namun dengan nilai signifikansi yang rendah. Xi bu *et al.*, menilai perubahan NLR dengan perbaikan klinis AKI dimana didapatkan nilai NLR turun sesuai dengan perbaikan kreatinin serum dan klinis pasien.¹