

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sepsis merupakan salah satu masalah kesehatan global yang utama, dengan estimasi mencapai 48,9 juta kasus dan lebih dari 11 juta kematian setiap tahunnya, mewakili hampir 20% dari seluruh kematian global.¹ Sepsis adalah respons inflamasi sistemik yang tidak terkontrol akibat infeksi, yang dapat memicu kegagalan multiorgan, termasuk jantung, paru, dan ginjal.² Salah satu komplikasi yang paling sering dan paling mematikan dari sepsis adalah *Acute Kidney Injury* (AKI).

Sepsis-Associated Acute Kidney Injury (SA-AKI) merupakan jenis AKI yang terjadi sebagai bagian dari respons sistemik sepsis, dan ditemukan pada sekitar 45% hingga 70% pasien sepsis kritis di ICU.³ SA-AKI berkontribusi besar terhadap peningkatan mortalitas, lama rawat, dan risiko berkembang menjadi penyakit ginjal kronis (CKD) atau end-stage renal disease.⁴ Sayangnya, diagnosis AKI selama ini masih mengandalkan parameter klasik seperti kreatinin serum dan output urin, yang baru menunjukkan perubahan ketika kerusakan ginjal sudah signifikan.⁵

Pemahaman mengenai patogenesis SA-AKI menunjukkan bahwa proses inflamasi sistemik adalah faktor kunci. Aktivasi *toll-like receptors* (TLRs) oleh *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) atau *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, IL-8, dan TNF- α , menciptakan cytokine storm yang menyebabkan kerusakan endotel dan mikrovaskular ginjal.³ Proses inflamasi ini menjadi pemicu utama terjadinya hipoperfusi ginjal dan kerusakan tubulus.

Selain inflamasi, reprogramming metabolik seluler juga menjadi bagian integral dari patogenesis SA-AKI. Sel-sel tubulus ginjal beralih ke glikolisis aerobik dalam upaya bertahan hidup di tengah hipoksia dan inflamasi. Sayangnya, adaptasi ini menyebabkan gangguan energi seluler yang berujung pada kerusakan tubulus. Di sisi lain, berbagai bentuk kematian sel, termasuk apoptosis, necroptosis, ferroptosis, dan pyroptosis, memperparah cedera ginjal yang terjadi.³

Perubahan patofisiologis tersebut kemudian menciptakan peluang untuk pengembangan biomarker yang mencerminkan berbagai aspek cedera ginjal. Salah satu biomarker yang paling menjanjikan adalah *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL). NGAL dilepaskan oleh sel tubulus ginjal yang mengalami stres akibat hipoksia, inflamasi, atau toksisitas, dan dapat terdeteksi lebih awal dibandingkan peningkatan kreatinin serum.⁶ Penelitian oleh Liu et al. (2024) menemukan bahwa kadar NGAL pada pasien sepsis

dengan AKI menunjukkan AUC 0,781, dengan sensitivitas 75,96% dan spesifisitas 81,72%, menegaskan bahwa NGAL memiliki potensi tinggi sebagai prediktor dini SA-AKI.⁷

Peran NGAL erat kaitannya dengan proses kerusakan dan regenerasi tubulus yang menjadi ciri khas SA-AKI. Peningkatan NGAL mencerminkan terjadinya cedera struktural tubulus ginjal akibat reaksi inflamasi dan hipoperfusi yang mendasari patogenesis SA-AKI.^{3,7} Oleh karena itu, NGAL menjadi salah satu biomarker yang merepresentasikan kerusakan ginjal secara langsung.

Selain NGAL, biomarker *High-Sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) merefleksikan derajat inflamasi sistemik yang mendasari terjadinya SA-AKI. hs-CRP merupakan protein fase akut yang diproduksi oleh hati sebagai respons terhadap IL-6 dan berkontribusi dalam amplifikasi inflamasi serta disfungsi endotel.⁸ Studi pada pasien *Acute Myocardial Infarction* menunjukkan bahwa hs-CRP memiliki AUC 0,69 dalam memprediksi AKI, dan penambahan hs-CRP ke dalam model prediksi meningkatkan akurasi klasifikasi risiko sebesar 14%. Hal ini menunjukkan bahwa hs-CRP mencerminkan kontribusi inflamasi sistemik terhadap patogenesis SA-AKI.⁸

Selanjutnya, *Systemic Immune-Inflammation Index* (SII) menawarkan pendekatan yang berbasis hematologi, dengan menghitung rasio antara neutrofil, limfosit, dan trombosit. SII mencerminkan ketidakseimbangan imun dan inflamasi sistemik yang memperburuk sepsis dan meningkatkan risiko AKI. Nilai SII yang tinggi mencerminkan pergeseran respons imun ke arah inflamasi dominan, yang berkontribusi pada disfungsi endotel, kerusakan tubulus, dan aktivasi jalur kematian sel.⁹

Ketiga biomarker ini tidak hanya berdiri sendiri, tetapi mewakili tiga aspek utama patogenesis SA-AKI: NGAL mencerminkan cedera tubulus ginjal, hs-CRP mencerminkan derajat inflamasi sistemik, dan SII menggambarkan status imunitas dan inflamasi secara menyeluruh. Dengan memahami keterkaitan ini, para klinisi dapat memperoleh gambaran yang lebih utuh tentang status pasien dan memandu intervensi lebih awal.

Mengintegrasikan ketiga biomarker tersebut ke dalam praktik klinis dapat membantu deteksi dini SA-AKI yang selama ini menjadi tantangan besar. Pemilihan biomarker yang sensitif, spesifik, dan mudah diakses akan memungkinkan identifikasi pasien berisiko tinggi lebih awal, sehingga langkah-langkah pencegahan dan pengobatan dapat dilakukan sebelum terjadi kerusakan ginjal yang permanen.

Oleh karena itu, penelitian ini penting untuk membandingkan akurasi prediksi dari NGAL, hs-CRP, dan SII dalam memprediksi SA-AKI pada pasien sepsis di ICU. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pijakan untuk pengembangan protokol diagnosis dan tatalaksana SA-AKI yang lebih efektif, dengan tujuan akhir menurunkan angka kematian dan memperbaiki outcome klinis pasien.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana perbandingan kadar Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), *High-sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) dan *Systemic Immune-Inflammation Index* (SII) sebagai prediktor kejadian AKI pada pasien sepsis yang dirawat di Unit Perawatan Intensif RS Wahidin Sudirohusodo.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbandingan Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), *High-sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) dan *Systemic Immune-Inflammation Index* (SII) sebagai prediktor kejadian AKI pada pasien sepsis yang dirawat di Unit Perawatan Intensif RS Wahidin Sudirohusodo.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Melihat demografik pasien sepsis kelompok AKI dan non AKI di Unit Perawatan Intensif.
2. Mengetahui perubahan kadar NGAL dari jam ke-6 dan jam ke- 24 pasien sepsis kelompok AKI dan non AKI di Unit Perawatan Intensif.
3. Mengetahui kadar hs-CRP hari ke- I pasien sepsis kelompok AKI dan non AKI di Unit Perawatan Intensif.
4. Mengetahui SII hari ke- I pasien sepsis kelompok AKI dan non AKI di Unit Perawatan Intensif.
5. Membandingkan kadar NGAL, hs-CRP dan SII sebagai prediktor kejadian AKI pada pasien sepsis

1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin* (NGAL), *High-sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) dan *Systemic Immune-Inflammation Index* (SII) sebagai prediktor kejadian AKI pada pasien sepsis.
2. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat digunakan sebagai landasan atau sumber pemikiran untuk penelitian dan penentuan kebijakan selanjutnya terkait manajemen AKI pada pasien sepsis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1. Gagal Ginjal Akut pada Sepsis (*Sepsis-Associated Acute Kidney Injury SA-AKI*)

2.1.2. Definisi

Gagal ginjal akut yang terkait dengan sepsis (*Sepsis-Associated Acute Kidney Injury/SA-AKI*) ditandai dengan terpenuhinya kriteria sepsis berdasarkan konsensus (seperti yang didefinisikan dalam pedoman *Sepsis-3*) serta kriteria gagal ginjal akut sesuai pedoman *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. SA-AKI didefinisikan sebagai gagal ginjal akut yang terjadi dalam 7 hari setelah diagnosis sepsis, tanpa klasifikasi berdasarkan tingkat keparahan. SA-AKI yang terdeteksi dalam 48 jam pertama setelah diagnosis sepsis dikategorikan sebagai SA-AKI onset dini, sedangkan SA-AKI yang muncul antara 48 jam hingga 7 hari setelah diagnosis sepsis dikategorikan sebagai SA-AKI onset lambat.¹⁰

Sepsis sekarang didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi. Berdasarkan definisi sepsis tahun 2016 atau disebut sepsis-3, kriteria klinis sepsis yaitu infeksi yang dicurigai atau terdokumentasi dan peningkatan akut ≥ 2 poin *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*. Gugus tugas tersebut menganggap bahwa kriteria qSOFA (SOFA cepat) positif juga harus segera mempertimbangkan kemungkinan infeksi pada pasien yang sebelumnya tidak diketahui terinfeksi. Kriteria qSOFA: perubahan status mental (skor *Glasgow Coma Scale (GCS)* <15); tekanan darah sistolik <100 mmHg; frekuensi pernapasan > 22 napas per menit.²

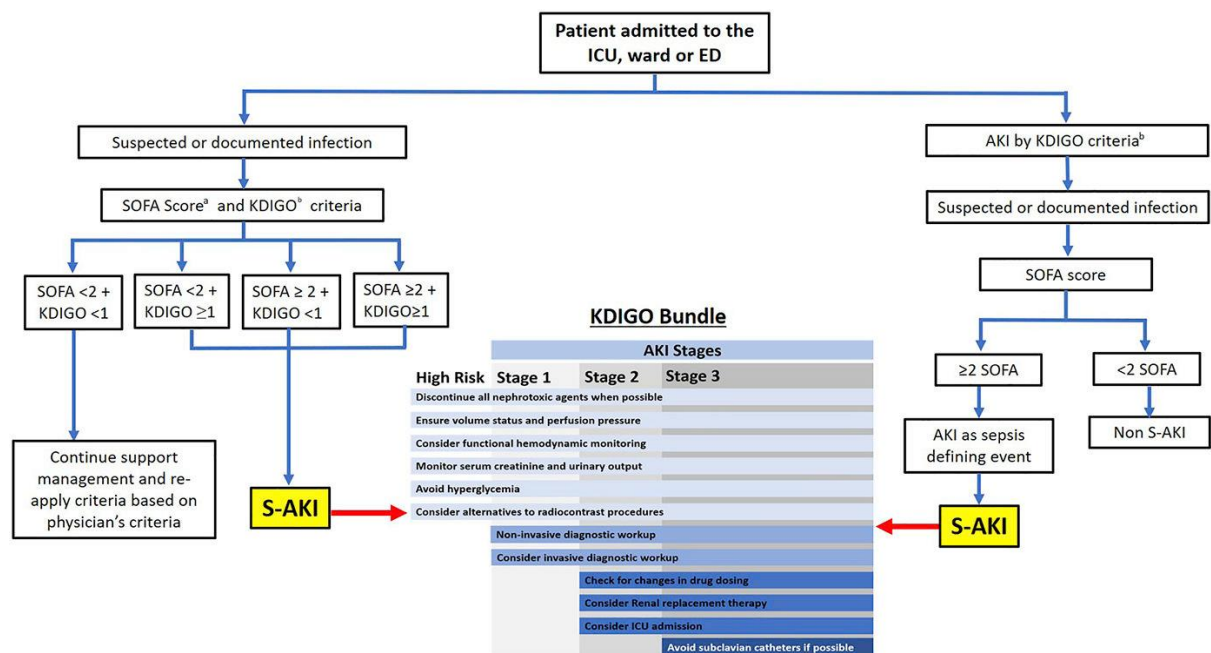
Syok sepsis didefinisikan sebagai suatu bagian dari sepsis dimana kelainan sirkulasi dan metabolisme sel yang mendasarinya cukup parah sehingga meningkatkan angka kematian secara signifikan. Syok sepsis dapat diidentifikasi dengan gambaran klinis sepsis dengan hipotensi yang menetap, memerlukan terapi vasopresor untuk meningkatkan MAP ≥ 65 mm Hg dan laktat > 2 mmol/L (18 mg/dL) meskipun telah dilakukan resusitasi cairan yang adekuat.²

Definisi gagal ginjal akut (*Acute Kidney Injury-AKI*) mengacu pada pedoman *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Menurut pedoman tersebut, AKI didefinisikan apabila terdapat salah satu dari kriteria berikut: peningkatan kadar kreatinin serum (SCr) $\geq 0,3$ mg/dL dalam waktu 48 jam; peningkatan SCr $\geq 1,5$ kali dari nilai baseline yang diketahui atau diduga terjadi dalam 7 hari terakhir; atau volume output urine $<0,5$ mL/kg/jam selama setidaknya 6 jam. Tingkat keparahan AKI selanjutnya diklasifikasikan berdasarkan kriteria dalam Tabel 2.1, yang mempertimbangkan nilai SCr dan/atau volume urine.⁵

Tabel 2.1. Derajat keparahan AKI berdasarkan pedoman KDIGO⁵

	Kriteria serum kreatinin	Kriteria Urine Output
--	--------------------------	-----------------------

Stage 1	Serum kreatinin meningkat 1.5 – 1.9 kali lipat dibandingkan nilai baseline ATAU Serum kreatinin ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$)	<0.5 mL/KgBB/jam dalam 6-12 jam
Stage 2	Serum kreatinin meningkat 2.0 – 2.9 kali lipat dibandingkan nilai baseline	<0.5 mL/KgBB/jam selama ≥ 12 jam
Stage 3	Serum kreatinin meningkat ≥ 3.0 kali lipat dibandingkan nilai baseline ATAU Serum kreatinin ≥ 4.0 mg/dL (≥ 354 $\mu\text{mol/L}$) ATAU membutuhkan renal replacement therapy	<0.5 mL/KgBB/jam selama ≥ 24 jam ATAU Anuria ≥ 12 jam



Gambar 2.1. Pendekatan diagnosis Sepsis-associated - acute kidney injury (S-AKI)¹¹

2.1.2. Epidemiologi

Sepsis-associated acute kidney injury (S-AKI) merupakan komplikasi yang paling umum pada pasien kritis dan memiliki angka mortalitas yang tinggi. Sebuah studi prospektif terhadap pasien sepsis ICU di 24 negara Eropa mencatat insidensi AKI sebesar 51%, dengan angka kematian di ICU mencapai 41%. Temuan serupa juga diperoleh dari studi retrospektif berskala besar di Tiongkok yang melibatkan lebih dari 146.000 pasien, menunjukkan bahwa 47,1% kasus sepsis berkembang menjadi AKI. Selain itu, dalam analisis tambahan dari uji klinis acak

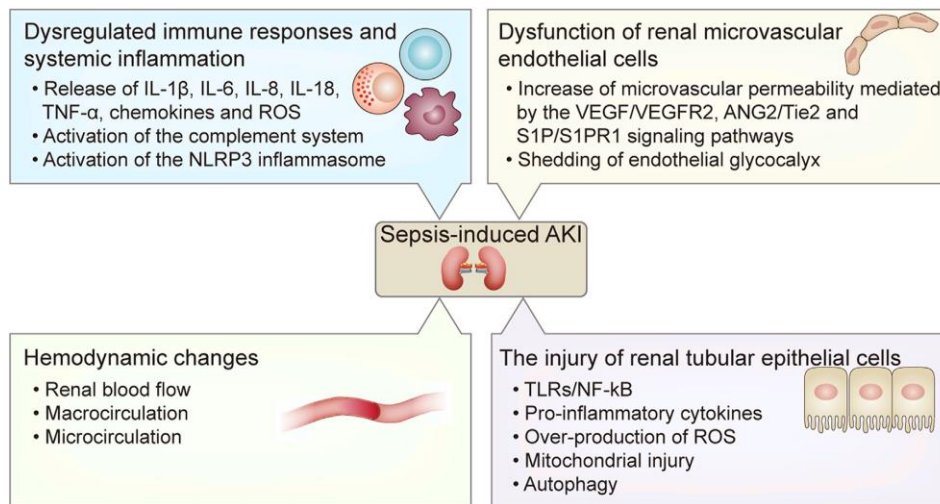
multicenter pada pasien dengan syok sepsis, sekitar 50,4% pasien telah mengalami AKI pada saat masuk instalasi gawat darurat, dan 18,7% lainnya mengembangkan AKI dalam waktu tujuh hari.⁴

Estimasi global menunjukkan bahwa sekitar sepertiga pasien dengan sepsis akan mengalami AKI, yang mengarah pada perkiraan insidensi S-AKI global mencapai 6 hingga 10 juta kasus per tahun, atau hampir 1 hingga 1,4 kasus per 1000 populasi. Namun, angka ini kemungkinan masih di bawah estimasi aktual karena perbedaan definisi dan keterbatasan data epidemiologis yang terintegrasi antara kriteria sepsis dan AKI. SA-AKI tidak hanya meningkatkan durasi rawat inap dan kebutuhan terhadap terapi pengganti ginjal, tetapi juga dikaitkan dengan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan AKI akibat etiologi lain. Studi sebelumnya melaporkan bahwa pasien dengan SA-AKI memiliki odds ratio kematian dalam rumah sakit sebesar 1,48, dan masa rawat rata-rata 37 hari dibandingkan dengan 21 hari pada pasien dengan AKI non-sepsis.⁴

Laporan terbaru dalam studi oleh Song et al. (2024) menemukan bahwa dari sebanyak 5100 pasien dirawat di ICU dengan diagnosis sepsis, dan sebanyak 62,3% pasien mengalami SA-AKI. Dari jumlah tersebut, 19,3%) pasien mengalami SA-AKI stadium 1, 22.7% pasien stadium 2, dan 58.0% pasien stadium 3. SA-AKI berat (gabungan stadium 2 dan 3) dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian di rumah sakit. Kepatuhan terhadap komponen resusitasi cairan dalam paket sepsis satu jam (one-hour sepsis bundle) berhubungan dengan penurunan risiko kematian di rumah sakit pada pasien dengan SA-AKI berat (adjusted odds ratio, 0.62; 95% confidence interval, 0.48–0.79; $P < 0.001$).⁹

2.1.3. Patofisiologi AKI pada Sepsis

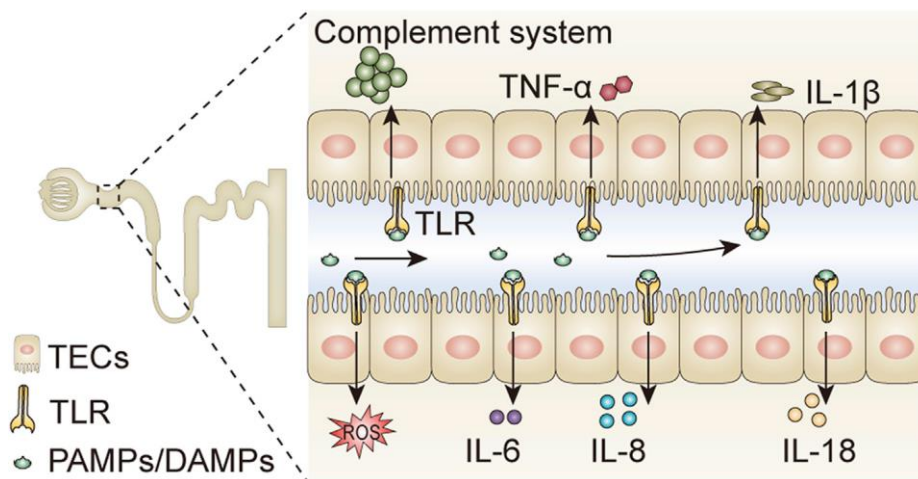
AKI merupakan salah satu komorbiditas paling umum dan serius pada sepsis. Ciri klinis AKI yang disebabkan oleh sepsis ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang tiba-tiba, yang ditandai dengan peningkatan kadar urea nitrogen darah (BUN) dan kreatinin, serta penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) dan produksi urine.¹² Namun, patogenesis AKI yang disebabkan oleh sepsis belum sepenuhnya dipahami. Pemahaman saat ini tentang patogenesis AKI septik meliputi respons imun yang terganggu dan peradangan sistemik, perubahan hemodinamik, disfungsi sel endotel mikrovaskular ginjal, dan kerusakan sel epitel tubulus ginjal.¹³ (Gambar 2.1).



Gambar 2.2. Patogenesis AKI yang disebabkan oleh sepsis¹⁴

Patogenesis AKI yang disebabkan oleh sepsis meliputi 1) disregulasi respon imun dan inflamasi sistemik, termasuk pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α , kemokin, dan ROS, serta aktivasi sistem komplemen dan inflammasom NLRP3; 2) perubahan hemodinamik, meliputi gangguan aliran darah ginjal, makrosirkulasi, dan mikrosirkulasi; 3) disfungsi sel endotel mikrovaskular ginjal, yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas mikrovaskular yang dimediasi oleh jalur sinyal VEGF/VEGFR2, ANG2/Tie2, dan S1P/S1PR1, serta pelepasan glikokaliks endotel; 4) kerusakan sel epitel tubulus ginjal yang dimediasi oleh jalur sinyal TLRs/NF- κ B dan penurunan autofagi pada tahap akhir sepsis, yang mengakibatkan pelepasan sitokin proinflamasi dan produksi berlebihan ROS serta kerusakan mitokondria. AKI, cedera ginjal akut; IL, interleukin; TNF- α , faktor nekrosis tumor- α ; ROS, spesies oksigen reaktif; NLRP3, protein reseptor domain oligomerisasi nukleotida-seperti 3; VEGF, faktor pertumbuhan endotel vaskular; VEGFR2, reseptor VEGF 2; ANG2, angiopoietin 2; TLRs, reseptor Toll-like; NF- κ B, faktor nuklear kappa B

Ketika mikroba menyerang host, makrofag dan respons imun bawaan seluler dan humoral diaktifkan. Sel-sel imun bawaan mengenali patogen melalui *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dan/atau *damage-associated molecular patterns* (DAMPs).¹⁵ Lipopolisakarida (LPS), suatu komponen dinding sel bakteri Gram-negatif, merupakan anggota PAMPs dan merupakan penyebab utama sepsis. LPS sering digunakan untuk mengembangkan model AKI yang diinduksi sepsis. PAMPs dan/atau DAMPs dikenali oleh reseptor toll-like (TLRs) yang memicu pelepasan berlebihan sitokin pro-inflamasi, termasuk IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α , kemokin, dan spesies oksigen reaktif (ROS), serta secara bersamaan mengaktifkan sistem komplemen (*Gambar 2.2*). Receptor protein domain oligomerisasi nukleotida-seperti 3 (NLRP3) inflammasome, sensor PAMPs dan DAMPs, juga memainkan peran penting dalam respons inflamasi pada kondisi sepsis. Respons imun yang terganggu dan inflamasi sistemik merupakan faktor patofisiologis utama dalam AKI sepsis.¹⁴



Gambar 2.3. Patogen mengaktifkan respons inflamasi pada sel epitel tubular¹⁴

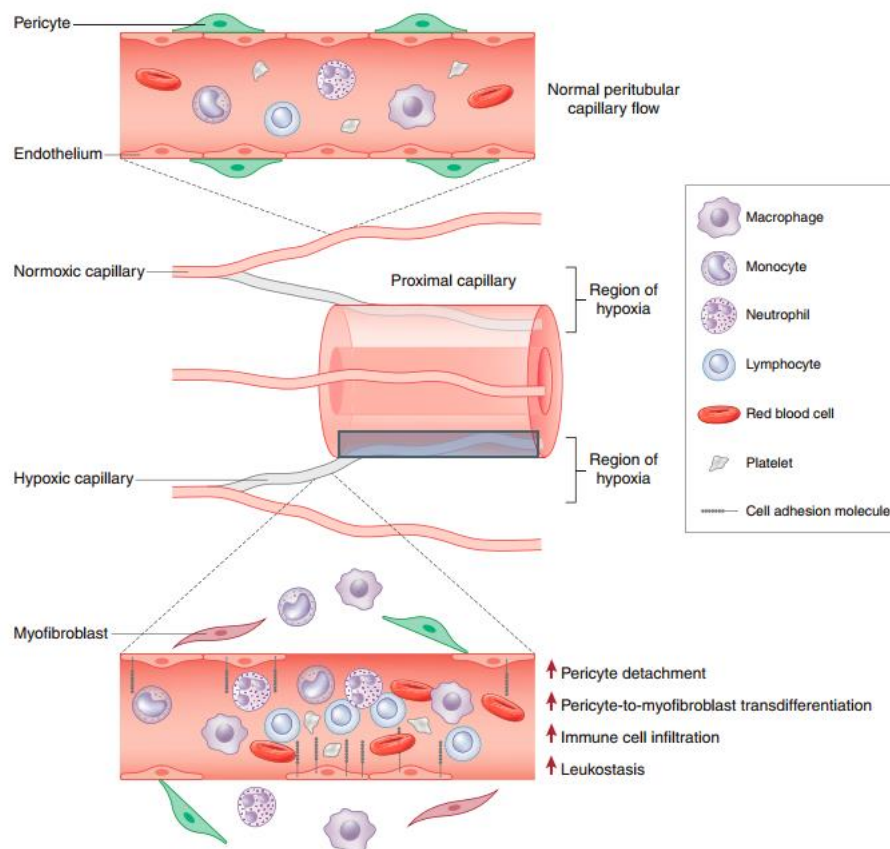
PAMPs dan DAMPs adalah senyawa yang terdapat pada berbagai patogen, yang dapat disaring melalui penghalang filtrasi glomerulus, dan berikatan dengan reseptor TLR yang diekspresikan pada sel epitel tubular. Ikatan antara PAMPs/DAMPs dan TLR memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi termasuk IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, TNF- α , dan ROS, serta secara bersamaan mengaktifkan sistem komplemen. . PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; DAMPs, damage-associated molecular patterns; IL, interleukin; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; ROS, reactive oxygen species; TLR, Toll-like receptor; TECs, tubular epithelial cells.

Pada sepsis, respons imun bawaan yang terganggu terhadap patogen ditandai oleh peningkatan peradangan sistemik dan inflamasi ginjal. Aktivasi mediator proinflamasi memicu hiperekspresi penanda inflamasi, peningkatan stres oksidatif, serta aktivasi kaskade koagulasi dan sistem komplemen.¹⁶

Sebelumnya, cedera ginjal akut terkait sepsis (SA-AKI) diyakini terutama disebabkan oleh gangguan makrosirkulasi akibat ketidakseimbangan antara kebutuhan metabolik dan perfusi. Sintesis nitrit oksida yang diinduksi oleh sitokin menyebabkan vasodilatasi sistemik dan penurunan resistensi vaskular, meningkatkan risiko hipoperfusi organ di tengah peningkatan kebutuhan metabolik. Namun, berbagai studi terbaru menunjukkan bahwa faktor-faktor lain turut berkontribusi secara simultan.¹⁶

Disfungsi endotel yang disebabkan oleh mediator inflamasi dan stres oksidatif, gangguan koagulasi, serta kerusakan glikokaliks, berperan besar dalam disfungsi mikrosirkulasi — bahkan saat aliran makrovaskular tampak tetap terjaga. Studi menggunakan mikroskopi video intravital pada model sepsis tikus yang diinduksi LPS menunjukkan gangguan aliran darah kapiler peritubular, yang memperparah stres tubular dan cedera ginjal. Gangguan fungsi kapiler ini bahkan terjadi lebih awal dari penurunan fungsi ginjal. Studi lanjutan menggunakan mikroskopi fotoakustik multiparameter yang mengukur konsentrasi hemoglobin (Hb), saturasi oksigen Hb, dan aliran darah secara real-time di kapiler peritubular, menunjukkan bahwa sepsis menyebabkan penurunan signifikan saturasi oksigen Hb dan

kadar ATP ginjal. Temuan ini memperkuat peran penting disfungsi mikrosirkulasi dalam patogenesis SA-AKI. Oleh karena itu, meskipun perubahan hemodinamik dan disfungsi makrovaskular berkontribusi pada SA-AKI, cedera ginjal dapat terjadi secara independen dari hipoperfusi makrosirkula.¹⁶



Gambar 2.4. Gangguan mikrosirkulasi dan pericyte loss.¹⁷

Sebuah model potensial dari gangguan mikrosirkulasi yang disebabkan oleh aktivasi molekul adhesi, yang menyebabkan leukostasis, degranulasi leukosit, dan pelepasan kemokin, sitokin, dan spesies oksigen reaktif. Cedera endotel dan loss pericyte berkembang selama AKI yang terkait dengan sepsis. Leukostasis menyebabkan daerah hipoksia dan cedera lebih lanjut. Selama sepsis, pelepasan perisit dan transdiferensiasi perisit menjadi miofibroblas dipromosikan di kapiler sekitar tubulus proksimal, yang dapat lebih lanjut memicu infiltrasi sel imun ke ruang interstisial, leukostasis, dan hipoksia, bahkan pada fase awal infeksi. Peristiwa ini mungkin menjadi penyebab utama gangguan mikrosirkulasi dan kerusakan ginjal yang mengikuti.

Ginjal, sebagai organ dengan kebutuhan energi tinggi, kaya akan mitokondria. Pada SA-AKI, terjadi disregulasi struktur mitokondria (misalnya kehilangan dan pembengkakan akibat iskemia serta pembukaan pori permeabilitas yang melepaskan mediator pro-apoptotik), dinamika mitokondria (ketidakseimbangan antara fusi dan fisis), serta gangguan biogenesis.¹⁶

Kerusakan jaringan pada sepsis dapat berasal dari cedera langsung akibat patogen maupun dari respons inflamasi yang maladaptif. Pada SA-AKI, reprogramming metabolik dini pada sel imun maupun non-imun memainkan peran penting dalam menentukan derajat

disfungsi organ, baik akut maupun kronis. Dalam kondisi sepsis, sel epitel tubular ginjal mengalami peralihan metabolik dari fosforilasi oksidatif ke glikolisis aerobik melalui jalur Akt/mTOR kompleks 1 dan HIF-1 α . Perubahan ini mendukung fase anabolik dan proinflamasi yang diperlukan untuk respons awal tubuh terhadap infeksi. Selanjutnya, sel akan beralih kembali ke fosforilasi oksidatif dalam fase antiinflamasi dan katabolik.¹⁶

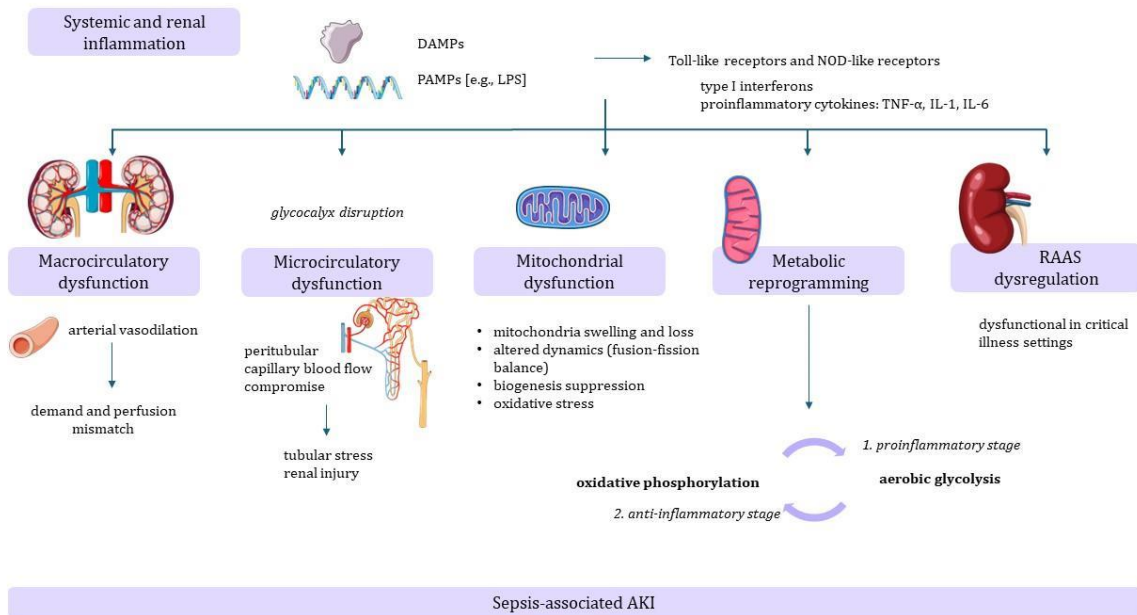
Perubahan awal ke glikolisis aerobik berperan dalam mengalokasikan energi secara efisien untuk sintesis makromolekul dan mempertahankan fungsi sel vital, sekaligus mengurangi produksi spesies oksigen reaktif dan mencegah kerusakan mitokondria. Pergeseran ini juga penting dalam pembentukan "trained immunity", yaitu bentuk memori pada sistem imun bawaan untuk merespons cedera berulang di masa depan. Namun, apabila respons proinflamasi berlangsung terus-menerus, maka akan terjadi kerusakan jaringan berulang dan disfungsi organ yang progresif. Oleh karena itu, kemampuan untuk mengembalikan metabolisme sel ke fosforilasi oksidatif menjadi kunci dalam meredam inflamasi dan mencegah transisi menuju inflamasi kronis, fibrosis ginjal, dan akhirnya penyakit ginjal kronis (CKD).

Sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) juga berperan penting dalam menjaga tekanan darah, keseimbangan cairan dan elektrolit, serta regulasi laju filtrasi glomerulus. Dalam kondisi kritis seperti sepsis, RAAS mengalami disfungsi. Sebuah studi multicenter pada 280 pasien kritis (baik dengan AKI (stadium ≥ 2) maupun tanpa AKI) menunjukkan bahwa kadar renin serum yang tinggi berkorelasi dengan meningkatnya risiko adverse kidney events saat keluar dari rumah sakit.¹⁶

Selain mekanisme langsung, faktor-faktor lain seperti penggunaan obat nefrotoksik dan sindrom kompartemen abdomen juga memperburuk cedera ginjal. Studi kohort multisenter menunjukkan bahwa 62% pasien di ICU menerima minimal satu obat nefrotoksik, dan sepertiganya menerima dua atau lebih.¹⁶

Keseluruhan interaksi kompleks dari berbagai mekanisme patofisiologis tersebut menciptakan presentasi klinis SA-AKI yang multifaset. Pemulihan dari AKI sendiri bergantung pada sejumlah faktor, termasuk predisposisi genetik, komorbiditas, CKD yang sudah ada sebelumnya, serta tingkat keparahan AKI. Proses penyembuhan melibatkan aktivasi jalur perbaikan adaptif seperti pemulihan fungsi endotel, proliferasi, dan rediferensiasi sel epitel tubular.¹⁶

Sebaliknya, bila terjadi transisi endotel-mesenkimal disertai penurunan densitas kapiler peritubular, fibrosis interstisial, dan atrofi tubular, maka terbentuk pola perbaikan maladaptif yang meningkatkan risiko berkembangnya CKD, terutama jika disertai episode cedera ginjal berulang.¹⁶



Gambar 2.5. Patofisiologi cedera ginjal akut yang terkait dengan sepsis¹⁶

AKI, acute kidney injury; DAMPs, damage-associated molecular patterns; IL, interleukin; LPS, lipopolysaccharide; PAMPs, pathogen-associated molecular patterns; NOD- nucleotide oligomerization domain; RAAS, renin–angiotensin–aldosterone system; TNF-α, tumor necrosis factor alpha

2.1.4. Pendekatan Terapeutik

Sepsis berat seringkali menyebabkan sindrom disfungsi multi-organ (*multiple organ dysfunction syndrome- MODS*). Tidak ada strategi terapeutik standar yang ditetapkan. Sebagian besar pengobatan saat ini bersifat suportif, meliputi pemeliharaan stabilitas hemodinamik, pengelolaan keseimbangan cairan, pemeliharaan homeostasis asam-basa dan elektrolit, dukungan nutrisi termasuk suplemen protein dan kalori, terapi penggantian ginjal (renal replacement therapy-RRT) dengan atau tanpa hemoperfusi, dan perfusi plasma.¹⁴

Strategi terapi terarah dini yang mencakup pemeliharaan tekanan vena sentral $\geq 8\text{--}12$ mmHg, tekanan arteri rata-rata (MAP) ≥ 65 mmHg, output urine $\geq 0,5$ ml/kg/jam, dan saturasi oksigen vena sentral $\geq 70\%$. Terapi berbasis target dini telah terbukti meningkatkan angka kelangsungan hidup. Namun, angka kematian AKI yang disebabkan oleh sepsis masih sangat tinggi. Oleh karena itu, terapi baru diperlukan secara mendesak untuk mengurangi angka kematian dan komplikasi terkait. Karena aktivitas autofagi pada sel epitel tubulus proksimal tidak memadai pada tahap akhir sepsis, aktivasi autofagi mungkin menjadi terapi potensial untuk AKI yang disebabkan oleh sepsis.¹⁴

a. Terapi antibiotik

Antibiotik spektrum luas harus diberikan dalam waktu satu jam setelah sepsis terdiagnosis. Sementara itu, sumber sepsis harus diidentifikasi agar terapi antimikroba yang tepat dapat diberikan. Beberapa obat, seperti vankomisin, aminoglikosida, atau amfotericin B, harus digunakan dengan hati-hati karena sifat nefrotoksiknya. Penundaan pemberian antibiotik dikaitkan dengan perkembangan dini AKI.¹⁴

b. Resusitasi cairan dan vasopresor

Resusitasi cairan diperlukan saat terjadi hipoperfusi jaringan akibat sepsis. Kristaloid seimbang dianggap sebagai pilihan pertama untuk ekspansi cairan.¹⁸ Vasopresor harus dimulai jika resusitasi cairan tidak cukup untuk koreksi hipotensi. Sebuah uji klinis multicenter terbuka menunjukkan bahwa mempertahankan MAP pada $65\text{--}70$ mmHg optimal untuk pasien sepsis yang menjalani resusitasi, sementara target MAP yang lebih tinggi ($80\text{--}85$ mmHg) tidak meningkatkan angka kematian dalam 28 atau 90 hari. Norepinefrin (NE) adalah pilihan pertama untuk memulihkan tekanan darah. Di sisi lain, vasopresin tidak direkomendasikan sebagai alternatif, karena tidak mengurangi jumlah hari bebas gagal ginjal dan tidak berpengaruh pada tingkat mortalitas. Hal ini ditetapkan dalam uji klinis acak terkontrol ganda (RCT) dan meta-analisis RCT.^{19–21}

Namun, pemulihan sirkulasi makro tidak cukup untuk memulihkan sirkulasi mikro secara adekuat. Beberapa uji klinis menemukan bahwa resusitasi tidak memiliki efek pada perbaikan angka kematian atau kebutuhan RRT. Oleh karena itu, pemulihan perfusi mikrosirkulasi mungkin memberikan manfaat sebagian pada pasien AKI septik. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan peran resusitasi cairan pada AKI septik.¹⁴

c. Terapi penggantian ginjal

Sebuah uji klinis besar membandingkan inisiasi dini versus penundaan inisiasi RRT pada pasien kritis dengan AKI. Hasilnya menunjukkan bahwa tingkat mortalitas keseluruhan

satu tahun lebih rendah, dan tingkat pemulihan ginjal lebih tinggi pada kelompok inisiasi dini dibandingkan dengan kelompok penundaan inisiasi.²²

Sebuah RCT lain juga menunjukkan bahwa inisiasi dini RRT menurunkan mortalitas pada 90 hari dibandingkan dengan inisiasi tertunda RRT.¹⁰ Namun, dua RCT lain menemukan bahwa mortalitas pada kelompok inisiasi dini RRT serupa dengan kelompok inisiasi tertunda RRT.^{23,24} Perbedaan hasil dalam uji klinis ini mungkin disebabkan oleh desain studi yang berbeda dan kondisi klinis yang berbeda. Hemoperfusi dengan polymyxin B dan hemofiltrasi volume tinggi telah digunakan untuk menghilangkan LPS dan sitokin inflamasi, tetapi sebagian besar studi menunjukkan bahwa metode ini tidak memberikan manfaat dalam hal kelangsungan hidup atau hasil ginjal.^{25,26}

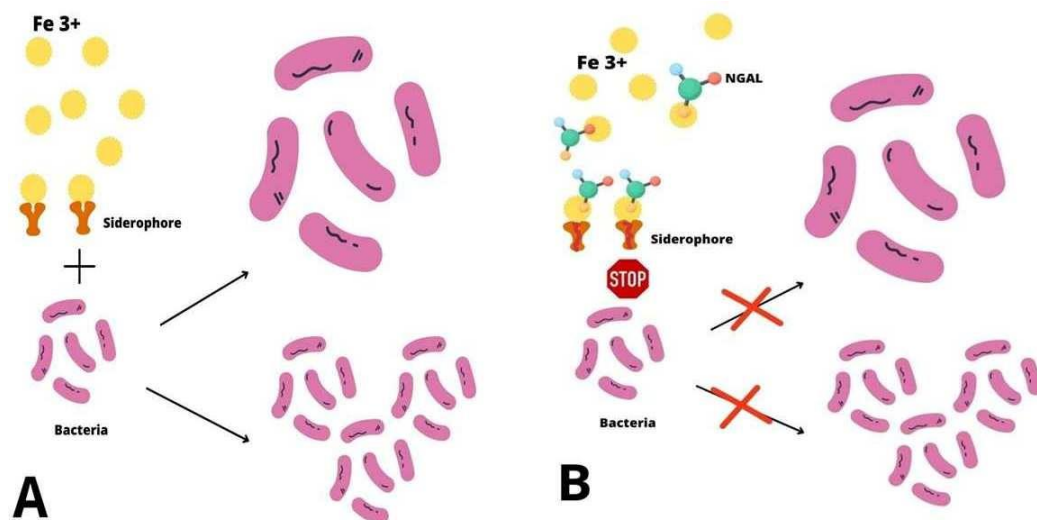
2. 2. *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin* (NGAL)

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) adalah protein yang diproduksi oleh neutrofil yang teraktivasi. Meskipun neutrofil merupakan sumber utama NGAL, ekspresinya juga ditemukan pada berbagai jaringan manusia, termasuk sel tubular di ginjal, jantung, paru-paru, hati, lambung, usus besar, sel epitel, makrofag, sel dendritik, dan adiposit. NGAL juga dikenal sebagai lipocalin-2 dan mewakili keluarga protein lipocalin. Strukturnya sering digambarkan sebagai tabung tiga dimensi. Protein ini mengandung situs pengikatan ligan yang disebut calyx, yang memungkinkan reseptor menempel pada permukaan membran dan membentuk molekul yang lebih besar. Chemoattractant neutrofil, khususnya tripeptida N-formilasi, bersama dengan leukotrien B4 dan faktor aktivasi platelet, merupakan kelompok ligan utama yang terikat pada sisi pengikatan NGAL.²⁷

2.2.1. Peran NGAL dalam kondisi Infeksi

NGAL adalah protein fase akut yang memainkan peran sentral dalam respons imun terhadap infeksi, terutama melalui fungsinya dalam pengaturan homeostasis besi dan aktivitas antimikroba. Dalam kondisi infeksi, sitokin proinflamasi seperti IL-1 β dan TNF- α memicu peningkatan ekspresi NGAL pada neutrofil, hepatosit, dan berbagai sel epitel termasuk di usus, lambung, paru, dan hati. Peningkatan kadar NGAL dalam plasma mencerminkan cedera sel epitel yang umum terjadi pada infeksi bakteri dan inflamasi sistemik.²⁷

NGAL dikenal sebagai protein siderophorik yang berperan dalam mengatur aktivitas besi. Molekul NGAL yang mengandung besi berinteraksi dengan reseptor pada permukaan sel. Mekanisme utama antibakteri NGAL adalah dengan menghambat ketersediaan besi bagi patogen. Bakteri memproduksi molekul siderofor dengan afinitas tinggi terhadap besi, yang mereka gunakan untuk mengakses sumber besi dari transferrin atau lactoferrin host. NGAL bertindak sebagai “penjebak” siderofor, membentuk kompleks NGAL-siderofor-besi yang tidak dapat digunakan oleh bakteri, sehingga menghambat pertumbuhan dan proliferasi bakteri tersebut.²⁷



Gambar 2.4. Mekanisme antibakteri NGAL²⁷

(A) Penyerapan besi oleh bakteri Selama proses inflamasi, bakteri mensintesis siderofor yang menangkap ion besi (Fe^{3+}) dan mentransfernya ke dalam sel, yang memungkinkan bakteri untuk tumbuh dan bereplikasi. (B) Peran NGAL dalam infeksi bakteri NGAL mengikat siderofor, mencegah bakteri memperoleh besi, dan dengan demikian menghambat pertumbuhan dan replikasi bakteri

Di samping fungsi bakterisid, NGAL juga mendukung imunitas adaptif dengan memfasilitasi transformasi sel T menuju fenotipe Th1, dan mendukung fungsi neutrofil dalam kemotaksis, adhesi, dan migrasi. Defisiensi NGAL telah terbukti menyebabkan gangguan fungsi neutrofil dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi,²⁷

Dalam kondisi infeksi sistemik seperti sepsis, konsentrasi NGAL meningkat secara signifikan dan berkorelasi dengan berbagai penanda inflamasi termasuk IL-6, IL-10, TNF- α , ICAM-1, VCAM-1, CRP, dan jumlah leukosit. Kadar NGAL plasma yang tinggi juga ditemukan pada pasien dengan syok septik dan gagal organ multipel, menjadikannya indikator keparahan respons inflamasi sistemik.²⁷

2.2.2. Peran NGAL dalam kondisi AKI

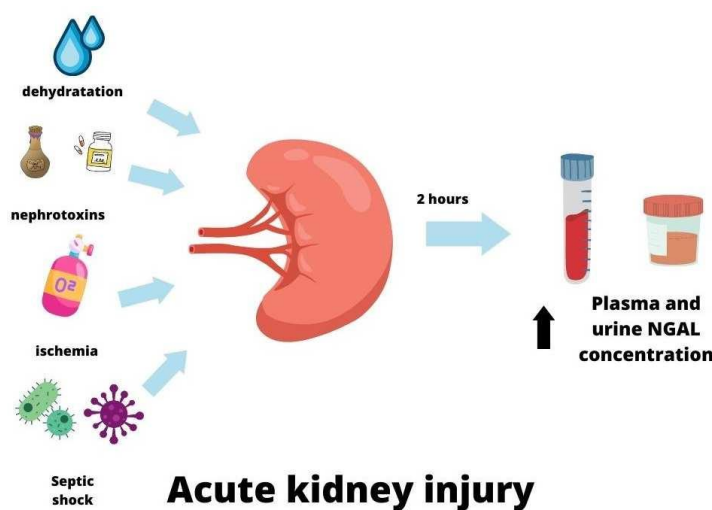
NGAL merupakan salah satu biomarker paling sensitif dan paling awal yang meningkat pada kondisi *Acute Kidney Injury* (AKI). NGAL adalah protein fase akut yang diekspresikan oleh berbagai sel, terutama neutrofil dan sel epitel tubular ginjal. Ketika terjadi cedera ginjal,

terutama pada tubulus proksimal dan distal, NGAL disintesis dan dilepaskan dalam jumlah besar ke dalam sirkulasi dan urin, bahkan sebelum kadar kreatinin meningkat secara signifikan. Oleh karena itu, NGAL menjadi indikator noninvasif yang sangat berguna untuk mendeteksi AKI pada tahap dini.²⁷

Pada AKI, peningkatan NGAL bisa terjadi akibat beberapa mekanisme, termasuk kerusakan reabsorpsi di tubulus proksimal, peningkatan sintesis NGAL di segmen distal nefron (seperti di loop of Henle dan duktus kolektif), serta pelepasan dari sel-sel inflamasi seperti neutrofil. Cedera iskemik, toksik, dan septik merupakan penyebab utama AKI yang terbukti meningkatkan ekspresi NGAL baik di ginjal maupun di organ lain seperti hati dan paru. NGAL tidak hanya menandakan kerusakan, tetapi juga ikut berperan dalam proses regenerasi tubular, dengan menyediakan besi intraseluler yang diperlukan untuk proliferasi sel epitel tubular yang rusak.²⁷

Kadar NGAL dalam darah dan urin meningkat dalam waktu 2–6 jam setelah terjadi cedera ginjal, jauh lebih cepat dibandingkan peningkatan kreatinin yang bisa memakan waktu 24–48 jam. Hal ini memberikan keuntungan diagnostik yang sangat besar, terutama pada pasien kritis, pascaoperasi besar, sepsis, atau yang terpapar zat nefrotoksik. Beberapa studi menunjukkan bahwa peningkatan NGAL yang persisten dapat memprediksi perkembangan AKI yang lebih berat dan bahkan kebutuhan terapi pengganti ginjal seperti dialisis.²⁷

Namun demikian, walaupun sensitivitas NGAL tinggi, nilai spesifikasinya dapat dipengaruhi oleh kondisi inflamasi sistemik seperti sepsis atau gagal jantung, di mana NGAL juga bisa meningkat tanpa adanya AKI. Oleh karena itu, interpretasi kadar NGAL harus dikombinasikan dengan parameter klinis lain serta biomarker ginjal tambahan. Meski demikian, NGAL tetap dianggap sebagai penanda paling menjanjikan dalam mendeteksi, memantau, dan memprediksi prognosis AKI, bahkan pada tahap subklinis.²⁷



Gambar 2.5. NGAL in acute kidney injury²⁷

2.2.2. Peran NGAL dalam SA-AKI

NGAL telah terbukti sebagai biomarker yang menjanjikan untuk diagnosis dini AKI pada pasien sepsis. NGAL adalah protein fase akut yang dilepaskan oleh neutrofil dan sel epitel tubulus ginjal setelah terjadinya cedera ginjal iskemik atau toksik, dan kadar serum NGAL dapat meningkat dalam waktu beberapa jam setelah cedera ginjal, jauh lebih cepat dibandingkan peningkatan kreatinin serum (Zhang et al., 2016). Dalam meta-analisis oleh Zhou et al. (2021), serum NGAL menunjukkan sensitivitas sebesar 0.83, spesifisitas 0.79, dan area under the curve (AUC) sebesar 0.87 dalam mendeteksi AKI pada pasien sepsis. Hasil ini menunjukkan bahwa serum NGAL memiliki performa diagnostik yang cukup baik meskipun sedikit lebih rendah dibandingkan urine NGAL (AUC 0.92).²⁸ Selain itu, Zhang et al. (2020) juga menemukan bahwa serum NGAL pada pasien dengan AKI jauh lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa AKI (median 200.01 vs. 108.08 ng/mL, $p = 0.001$), dan AUC serum NGAL sebesar 0.658.²⁹

Penelitian oleh Klementa et al. (2024) menunjukkan bahwa serum NGAL dengan nilai cut-off ≥ 290 $\mu\text{g/L}$ dapat meningkatkan risiko AKI hingga 16 kali lipat. NGAL juga berkorelasi dengan penanda inflamasi seperti procalcitonin ($r = 0.627$) dan skor SOFA ($r = 0.395$), mengindikasikan keterkaitannya dengan tingkat keparahan sepsis.³⁰ Studi oleh Liu et al. (2024) mendukung temuan ini, menunjukkan bahwa NGAL dan interleukin-18 meningkat lebih awal dibandingkan kreatinin serum, dengan AUC serum NGAL sebesar 0.781. Meskipun urine NGAL memiliki performa sedikit lebih baik, serum NGAL tetap merupakan alternatif yang efektif dan lebih mudah diakses, khususnya dalam kondisi klinis di mana pengumpulan urin sulit dilakukan. Oleh karena itu, serum NGAL dapat digunakan sebagai biomarker prediktif yang berguna dalam diagnosis awal AKI akibat sepsis dan memiliki potensi nilai prognostik.⁷

2. 3. *High-sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)*

2.3.1. Gambaran umum CRP

C-reactive protein (CRP) adalah protein fase akut yang termasuk dalam famili pentraxin, berbentuk homopentamerik yang terdiri dari lima subunit identik tersusun melingkar. CRP pertama kali diidentifikasi karena kemampuannya mengikat polisakarida C dari *Streptococcus pneumoniae*. Dalam keadaan normal, kadar CRP dalam plasma sangat rendah (<1 mg/L), namun dapat meningkat hingga >1000 kali lipat dalam respon terhadap rangsangan inflamasi akut. Sintesis CRP terutama terjadi di hati, dimediasi oleh hepatosit sebagai respons terhadap stimulasi sitokin proinflamasi, khususnya interleukin-6 (IL-6), dengan kontribusi tambahan dari IL-1 β dan TNF- α .^{14,31}

Kadar CRP mulai meningkat sekitar 4–6 jam setelah paparan terhadap stimulus inflamasi dan mencapai puncak dalam 24–48 jam. Menariknya, waktu paruh CRP dalam

sirkulasi relatif konstan, sekitar 19 jam, sehingga konsentrasi dalam plasma lebih dipengaruhi oleh laju sintesisnya dibandingkan dengan laju degradasi.³² Oleh karena itu, CRP menjadi penanda yang andal untuk memantau progresivitas peradangan akut. Selain di hati, beberapa studi juga menunjukkan ekspresi lokal CRP pada jaringan lain seperti sel otot polos vaskular, makrofag, limfosit, adiposit, dan sel endotel, yang mengindikasikan bahwa CRP tidak hanya berperan secara sistemik tetapi juga memiliki fungsi parakrin atau autokrin di lokasi inflamasi lokal.³¹

Fungsi utama CRP dalam sistem imun bawaan adalah sebagai opsonin dan pengaktivasi jalur komplemen klasik. Dengan mengenali fosfokolin pada permukaan patogen atau sel yang rusak, CRP dapat menandai target tersebut untuk dihancurkan oleh fagosit seperti makrofag dan neutrofil. Selain itu, CRP dapat memodulasi aktivitas sel imun, seperti monosit dan sel dendritik, serta berperan dalam mengatur produksi sitokin inflamasi. Peran ini menjadikan CRP tidak hanya sebagai biomarker pasif, melainkan juga sebagai mediator aktif dalam proses inflamasi, infeksi, dan kerusakan jaringan. Temuan ini memperkuat status CRP sebagai molekul kunci dalam menjembatani respon imun non-spesifik terhadap cedera atau patogen.³¹

high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) adalah tes biokimia yang merupakan pengukuran sensitif tinggi dari CRP. High-sensitivity test adalah uji modifikasi baru yang mengukur tingkat CRP yang sangat rendah dalam plasma. Hal ini memberikan perkiraan tingkat peradangan umum dalam tubuh, memberikan gambaran tentang status peradangan. Kadar CRP serum meningkat dalam berbagai kondisi inflamasi seperti infeksi akut, cedera, dan trauma.³¹

2.3.2. Peran CRP pada Sepsis dan AKI

Selama infeksi, terutama infeksi bakteri, kadar CRP meningkat secara signifikan sebagai bagian dari respon imun bawaan. Peningkatan ini sebagian besar dipicu oleh aktivasi monosit dan pelepasan IL-1 dan IL-6. CRP berperan dalam pengenalan patogen melalui ikatan dengan phosphocholine (PCh) yang terdapat pada permukaan mikroba, dan kemudian mengaktifkan jalur komplemen klasik, memfasilitasi opsonisasi, fagositosis, serta pembersihan patogen.³¹ Selain itu, CRP juga mendorong aktivasi trombosit, monosit, dan sel endotel, memperkuat respon inflamasi sistemik. Dalam studi kohort pada pasien ICU, CRP menunjukkan akurasi diagnostik yang baik dalam membedakan sepsis dari *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) non-septik, dengan nilai AUROC sebesar 0,76 (95% CI 0,68–0,84), mengungguli 53 biomarker lain yang dievaluasi.¹⁴

CRP berperan dalam memperburuk cedera ginjal akut (AKI), terutama dalam konteks *ischaemia-reperfusion injury* (IRI). Mekanisme patogenetiknya mencakup peningkatan inflamasi, gangguan fungsi mitokondria, penurunan autofagi protektif, hingga regulasi negatif

terhadap regenerasi epitel tubular ginjal. Studi oleh Tang (2018) menunjukkan bahwa ekspresi CRP yang berlebihan mengaktifkan sinyal inflamasi seperti NF- κ B/p65 dan TGF- β /Smad3, yang pada gilirannya menghambat proliferasi sel tubular melalui jalur G1/S dan penghambatan kompleks CDK2/cyclinE melalui lintasan CD32-Smad3-p27. CRP juga memediasi aktivasi makrofag dan meningkatkan ekspresi Fcy receptor pada makrofag, yang berkontribusi terhadap inflamasi dan kerusakan jaringan. Menurunnya aktivitas autofagi pada model tikus dengan overekspresi CRP memperjelas keterlibatan CRP dalam kerusakan tubulus dan prognosis buruk pada AKI.³³

CRP bukan hanya penanda peradangan, tetapi juga aktor aktif dalam patofisiologi sepsis dan AKI. Pada pasien dengan sepsis, kadar CRP meningkat tidak hanya dalam serum, namun juga terakumulasi dalam jaringan organ yang mengalami kerusakan, termasuk ginjal.³³ Dalam studi klinis, kadar CRP pada pasien sepsis tercatat lebih tinggi secara signifikan dibandingkan pasien non-sepsis ($182,9 \pm 132,9$ mg/mL vs. $93,46 \pm 117,6$ mg/mL, $p = 0,030$), bahkan perbedaan ini masih terlihat hingga hari ketiga perawatan.¹⁴ Korelasi antara kadar CRP dan tingkat keparahan sepsis-AKI memperkuat potensi biomarker ini dalam stratifikasi risiko dan prediksi prognosis. Dengan sensitivitas tinggi terhadap proses inflamasi sistemik, terutama bila diukur menggunakan teknik hs-CRP, CRP dapat memberikan wawasan tambahan mengenai status inflamasi subklinis yang berkontribusi terhadap kerusakan ginjal akut.³²

2. 4. *Systemic Immune-Inflammation Index (SII)*

2.4.1. Gambaran Umum

Systemic Immune-Inflammation Index (SII) adalah indeks biomarker hematologi yang dikembangkan untuk menilai status inflamasi sistemik dan respons imun tubuh secara menyeluruh. Indeks ini mencerminkan keseimbangan antara elemen proinflamasi (neutrofil dan trombosit) dengan elemen imunokompeten (limfosit). Neutrofil merupakan penanda utama inflamasi akut dan infeksi, trombosit terkait dengan proses peradangan dan pembentukan trombus, sementara limfosit berperan penting dalam regulasi respons imun adaptif.³⁴

SII dihitung berdasarkan rumus sederhana yang memanfaatkan tiga parameter darah rutin,

$$SII = \frac{\text{Platelet count} \times \text{Neutrophil count}}{\text{Lymphocyte count}}$$

dengan satuan umum: **cells/ μ L**.

Secara fisiologis, neutrofil mencerminkan aktivitas inflamasi akut, sementara trombosit terlibat dalam koagulasi dan juga respons peradangan. Di sisi lain, limfosit berperan dalam imunitas adaptif dan cenderung menurun pada keadaan stres imun berat seperti sepsis. Oleh karena itu, peningkatan nilai SII (akibat naiknya neutrofil dan trombosit serta turunnya limfosit) mencerminkan kondisi "immune dysregulation" yang khas pada sepsis berat. Berbagai studi telah menunjukkan bahwa nilai SII yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan risiko mortalitas, perburukan disfungsi organ, dan lamanya perawatan intensif.³⁵

Kelebihan utama dari penggunaan SII dalam sepsis adalah sifatnya yang **non-invasif**, **murah**, dan dapat diakses secara luas dari pemeriksaan hematologi rutin. Meski demikian, interpretasi SII tetap harus mempertimbangkan faktor komorbiditas, penggunaan obat (misalnya steroid atau immunosupresan), serta dinamika waktu (serial monitoring SII sering lebih bermakna daripada nilai tunggal).³⁶

2.4.2. Peran SII pada SA-AKI

Peningkatan nilai SII mengindikasikan dominasi inflamasi sistemik dan/atau disfungsi imun, yang secara patofisiologi berkontribusi pada cedera organ multipel, termasuk ginjal, melalui mekanisme seperti kerusakan endotel, disfungsi mikrovaskular, dan respons inflamasi maladaptif.³⁴

Beberapa penelitian telah secara konsisten menunjukkan nilai prediktif SII untuk luaran klinis pada pasien SA-AKI, bahkan mengidentifikasi *cut-off value* spesifik. EL-Zoghby et al. (2025) menemukan bahwa SII dengan *cut-off value* >970.67 memiliki efikasi yang baik dalam memprediksi kejadian AKI serta mortalitas di rumah sakit pada pasien sepsis.³⁷ Hasil serupa diperkuat oleh Sun et al. (2024), yang melaporkan bahwa nilai SII awal yang tinggi secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko mortalitas jangka pendek pada SA-AKI. Studi ini mengidentifikasi cut-off optimal SII sebesar 1033.46 untuk memprediksi mortalitas 28 hari pada pasien SA-AKI, dengan area di bawah kurva (AUC) sebesar 0.730. Artinya, pasien SA-AKI dengan SII di atas nilai ini memiliki risiko kematian yang jauh lebih tinggi. Konsistensi temuan ini menunjukkan bahwa SII dapat menjadi alat skrining yang efektif untuk mengidentifikasi pasien berisiko tinggi.³⁸

Lebih lanjut, Zhang et al. (2024) juga mengeksplorasi nilai prediktif SII untuk mortalitas 28 hari pada pasien SA-AKI dan mengembangkan model prediksi. Meskipun studi ini tidak secara spesifik menyebutkan *cut-off value* tunggal yang dioptimalkan untuk memprediksi mortalitas 28 hari, mereka menemukan bahwa SII adalah faktor risiko independen yang signifikan (HR = 1.000, 95% CI: 1.000-1.000, P < 0.001), dan AUC model prediksi yang mencakup SII mencapai 0.817. Angka-angka ini mendukung gagasan bahwa semakin tinggi nilai SII, semakin besar risiko mortalitas pada pasien SA-AKI. Oleh karena itu, pemantauan

SII, terutama dengan memperhatikan *cut-off value* yang telah divalidasi, dapat memberikan informasi prognostik yang cepat dan mudah diakses, membantu dokter dalam pengambilan keputusan klinis, termasuk intensifikasi pemantauan dan intervensi terapeutik yang lebih agresif pada pasien SA-AKI.³⁹