

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

Sepsis diartikan sebagai adanya infeksi bersama dengan manifestasi sistemik dikarenakan infeksi. Sepsis berat didefinisikan sebagai sepsis yang ditambah dengan adanya disfungsi organ atau hipoperfusi jaringan. Hipotensi akibat sepsis didapatkan saat sistolik < 90 mmHg atau MAP < 70 mmHg atau terdapat penurunan tekanan sistolik > 40 mmHg atau kurang dari dua standart deviasi dibawah normal sesuai dengan umur tanpa adanya penyebab lain hipotensi. Shock septik diartikan sebagai adanya hipotensi menetap dikarenakan infeksi walaupun telah dilakukan resusitasi cairan secara adekuat. Hipoperfusi jaringan akibat sepsis diartikan sebagai hipotensi karena infeksi, peningkatan laktat, atau adanya oliguria.¹

Kriteria Diagnostik untuk sepsis adalah sebagai berikut:¹

1. Variabel general atau umum

- Demam (> 38.3°C)
- Hipotermia (temperatur tubuh < 36°C)
- Denyut jantung (heart rate) > 90/min atau lebih dari dua standart deviasi sesuai dengan umur
- Tachypnea
- Perubahan status mental
- Adanya edema (> 20mL/kg selama 24 jam)

- Hyperglycemia (glukosa plasma > 140 mg/dL atau 7.7 mmol/L) tanpa adanya riwayat diabetes

2. Variabel inflamasi

- Leukositosis (sel darah putih $> 12,000$ μL^{-1})
- Leukopenia (sel darah putih $< 4,000$ μL^{-1})
- Nilai sel darah putih normal dengan 10% lebih bentuk immature
- Plasma C-reactive protein lebih dari dua standart deviasi nilai normal
- Plasma prokalsitonin lebih dari dua standart deviasi nilai normal

3. Variabel hemodinamik

- Hipotensi arterial (sistolik < 90 mmHg, MAP < 70 mmHg, atau terdapat penurunan sistolik > 40 mmHg pada dewasa)

4. Variabel adanya disfungsi organ

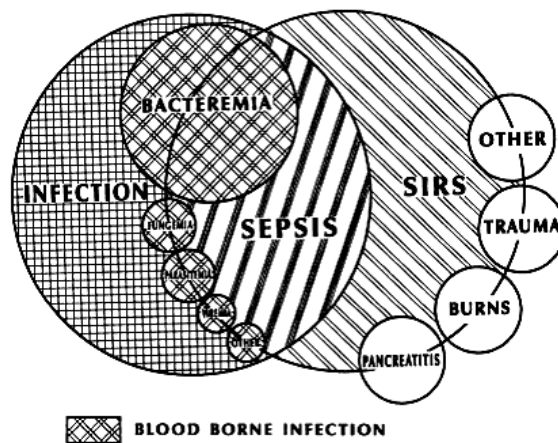
- Hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- Oliguria (UO < 0.5 mL/kg/jam selama minimal 2 jam dengan resusitasi cairan yang adekuat)
- Peningkatan kreatinin > 0.5 mg/dL
- Kelainan koagulasi (INR > 1.5 atau aPTT > 60 detik)
- Ileus (hilangnya suara abdomen)
- Trombositopenia (platelet $< 100,000$ μL^{-1})
- Hiperbilirubinemia (total bilirubin plasma > 4 mg/dL)

5. Variabel perfusi jaringan

- Hyperlactatemia (> 1 mmol/L)

- Penurunan *capillary refill*

Septikemia adalah ditemukannya mikroorganisme atau toksin dalam darah sedangkan bakteremia adalah ditemukannya bakteri dalam darah. Saat ini istilah septikemia dianjurkan untuk tidak digunakan lagi karena terdapat kesulitan dalam interpretasi data dan tidak menggambarkan secara keseluruhan spektrum organisme patogen yang menginfeksi dalam darah.²



Gambar 1. Hubungan antara infeksi, SIRS dan sepsis¹¹

2.1.1 Etiologi

Sepsis dapat disebabkan oleh bakteri gram negatif, gram positif, virus dan jamur. Penyebab tersering sepsis adalah kuman gram negatif walaupun terdapat peningkatan dari bakteri gram positif dan jamur. Bakteri gram negatif mempunyai lapisan lipopolisakarida (LPS) atau endotoksin pada dinding luar bakteri. Lapisan LPS tersebut terdiri dari 3 struktur, yaitu:²

1. Polisakarida yang terdiri dari rantai O
2. Lapisan tengah yang terdiri dari lapisan luar dan dalam

3. Lapisan lipid A

Lapisan lipid A ini merupakan lapisan terpenting yang berperan dalam toksisitas endotoksin. Pada bakteri gram negatif mempunyai kemiripan pada struktur lapisan tengah dan lipid A tetapi berbeda pada rantai spesifik O. Sepsis dapat juga disebabkan oleh eksotoksin atau lapisan peptidoglikan dari bakteri gram positif.²

2.1.2 Patogenesis

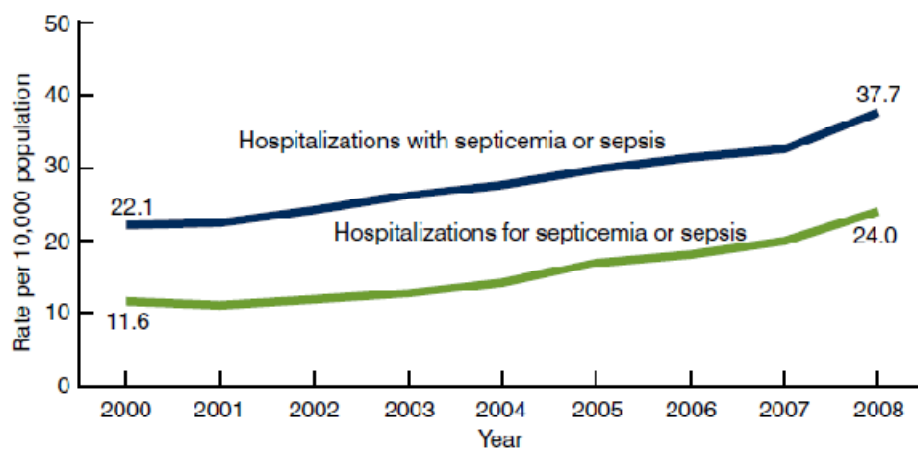
Patogenesis sepsis masih belum jelas. Kaskade inflamasi umumnya sangat dipengaruhi oleh sitokin atau mediator inflamasi. Mediator ini bertanggung jawab terhadap kerusakan endotel kapiler. Diyakini ada mekanisme yang akan menghambat kerja dari mediator tersebut sehingga terjadi keseimbangan antara sel pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Bila reaksi tubuh tersebut berlebihan maka keseimbangan tadi terganggu dan tubuh tidak dapat mengatasi hal tersebut.²

Melalui proses ini juga akan dirangsang sistem komplemen dan akan mengakibatkan pula neutrofil teraktivasi dan keluarnya radikal bebas yang toksik terhadap sel. Mediator tersebut juga akan menyebabkan depresi miokard sehingga dapat menimbulkan renjatan. Pada akhirnya mediator-mediator tersebut mengakibatkan kerusakan pada endotel kapiler sehingga terjadi kaskade sepsis dengan akibat terjadi kegagalan multi organ dan kematian.²

2.1.3 Epidemiologi

Sepsis dan septikemia adalah penyakit infeksi yang dapat mengancam jiwa dengan cepat. Pasien dengan kondisi sepsis dan septikemia sering masuk ke dalam ruang ICU untuk mendapatkan pengobatan. Di Amerika Serikat, syok sepsis merupakan penyebab kematian yang sering di ruang ICU.¹²

Berdasarkan data dari survei rumah sakit nasional di Amerika Serikat, dari tahun 2000 sampai tahun 2008, jumlah dan rata – rata pasien per 10,000 populasi yang dirawat di rumah sakit dengan sepsis dan septikemia mengalami peningkatan lebih dari dua kali lipat. Rata – rata pasien wanita dengan pria yang mengalami sepsis atau septikemia hampir sama dan mengalami peningkatan seiring dengan penambahan umur. Pasien dengan sepsis atau septikemia lebih terlihat sakit dan mendapat perawatan yang lebih lama.¹²



Gambar 2. Hospitalisasi pasien sepsis atau septikemia¹²

Menurut penelitian Greg S, *et al* selama 22 tahun, total terdapat 10,319,418 kasus sepsis (terhitung sebanyak 1.3% dari semua kasus rumah sakit). Angka pasien sepsis meningkat per tahun dari 164,072 pada tahun 1979 menjadi

659,935 pada tahun 2000 (peningkatan 13.7% per tahun). Rata – rata umur wanita terkena sepsis pada 62.1 tahun, sedangkan pada pria rata - rata terjadi pada umur 56.9 tahun. Sebanyak 15% pasien meninggal tanpa mengalami kegagalan organ, dan 70% pasien dengan gagal 3 organ atau lebih meninggal.¹³

Organ yang mengalami kegagalan paling sering pada pasien sepsis adalah paru – paru (18% pasien) dan ginjal (15% pasien), sedangkan kegagalan hematologi sebanyak 6% pasien, kegagalan metabolisme 4% pasien, dan kegagalan neurologi 2% pasien.¹³

2.1.4 Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)

Multiple organ system dysfunction syndrome (MODS) pada pasien yang sangat sakit pertama kali disebut pada tahun 1973 oleh Tilney *et al.* Setelah itu, Eiseman *et al* menjelaskan bahwa ‘*multiple organ failure*’ adalah sindrom dimana untuk mempertahankan pasien dalam keadaan hidup harus dengan bantuan mekanik dan farmakologik.¹⁴

MODS bisa dalam bentuk primer ataupun sekunder. MODS primer berasal dari trauma langsung pada organ (contoh: trauma paru) atau dikarenakan perubahan haemodinamik (contoh: hipotensi sistemik), dimana MODS sekunder terjadi karena respons host yang berlebihan pada infeksi, biasanya menimbulkan manifestasi setelah waktu lama.¹⁴

MODS tidak hanya timbul pada pasien sepsis, tapi dapat juga dihubungkan dengan keadaan klinis lainnya. Walaupun MODS dapat timbul dari berbagai macam mekanisme, respon host mungkin merupakan yang terpenting

dalam perjalanan proses. Sampai sekarang, MODS masih merupakan penyebab kematian yang tinggi pada *noncoronary intensive care units* (ICUs), dengan sedikit peningkatan hasil pengobatan pada 2 dekade terakhir.¹⁴

Prognosis pada pasien dengan sepsis berat berhubungan dengan parahnya disfungsi organ yang terjadi pada saat memasuki ICU. Pada pasien dengan sepsis berat, MODS merupakan hasil dari kaskade faktor bakteri, mediator inflamasi, cedera endotel, terganggunya homeostasis, dan kegagalan mikrosirkulasi. Mortalitas terendah pada pasien yang tidak ada kegagalan organ, yaitu 9% dan meningkat secara progresif pada pasien dengan gagal satu organ (22%), dua organ (38%), tiga organ (69%), dan empat organ atau lebih (83%). Resiko mortalitas juga dipengaruhi dari disfungsi organ yang dialami.¹⁴

2.2 Acute Kidney Injury (AKI)

Acute Kidney Injury (AKI), yang sebelumnya dikenal dengan gagal ginjal akut (GGA, *acute renal Failure* [ARF]) merupakan salah satu sindrom dalam bidang nefrologi yang dalam 15 tahun terakhir menunjukkan peningkatan insidens. Beberapa laporan dunia menunjukkan insidens yang bervariasi antara 0.5% – 0.9% pada komunitas, 0.7% – 18% pada pasien yang dirawat di rumah sakit, hingga 20% pada pasien yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU), dengan angka kematian yang dilaporkan dari seluruh dunia berkisar 25% hingga 80%.¹⁵

Di negara berkembang tidak semua pasien AKI datang ke rumah sakit. Diperkirakan bahwa tingkat insiden pada komunitas jauh melebihi angka yang

tercatat. Peningkatan insiden AKI antara lain dikaitkan dengan peningkatan sensitivitas kriteria diagnosis yang menyebabkan kasus yang lebih ringan dapat terdiagnosis. Selain itu, juga disebabkan oleh peningkatan kasus AKI akibat meningkatnya populasi usia lanjut dengan penyakit komorbid yang beragam, meningkatnya jumlah prosedur transplantasi organ selain ginjal, intervensi diagnostik dan terapeutik yang lebih agresif.¹⁵

2.2.1 Definisi dan kriteria diagnosis

Secara konseptual AKI adalah penurunan cepat (dalam jam hingga minggu) *glomerular filtration rate* (GFR) yang umumnya berlangsung reversible, diikuti kegagalan ginjal untuk mengekskresi sisa metabolisme nitrogen, dengan / tanpa gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit. Penurunan tersebut dapat terjadi pada ginjal yang fungsi dasarnya normal (AKI “klasik”) atau tidak normal (*acute on chronic kidney disease*). Dahulu, hal di atas disebut sebagai gagal ginjal akut dan tidak ada definisi operasional yang seragam, sehingga parameter dan batas parameter gagal ginjal akut yang digunakan berbeda – beda pada berbagai kepustakaan.¹⁵

Pada tahun 2002, *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) mengganti istilah *Acute Renal Failure* (ARF) menjadi AKI yang diharapkan dapat membantu pemahaman masyarakat awam dan penggantian istilah *failure* menjadi *injury* dianggap lebih tepat menggambarkan patologi gangguan ginjal. Kriteria yang melengkapi definisi AKI menyangkut beberapa hal antara lain:¹⁵

1. Kriteria diagnosis harus mencakup semua tahap penyakit

2. Sedikit saja perbedaan kadar serum kreatinin (Cr) ternyata mempengaruhi prognosis penderita
3. Kriteria diagnosis mengakomodasi penggunaan penanda yang sensitive yaitu penurunan *urine output* (UO) yang seringkali mendahului peningkatan serum kreatinin (Cr)
4. Penetapan gangguan ginjal berdasarkan kadar serum kreatinin (Cr), UO dan GFR mengingat belum adanya penanda biologis (biomarker) penurunan fungsi ginjal yang mudah dan dapat dilakukan di mana saja.

2.2.2 Klasifikasi dengan kriteria RIFLE

ADQI telah mengajukan sistem klasifikasi baru yang digunakan pada pasien dewasa dengan penyakit AKI, yaitu dengan kriteria RIFLE yang merupakan singkatan dari *Risk for renal dysfunction, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function, dan End-stage renal disease*.¹⁵

RIFLE terdiri dari 3 kategori (berdasarkan peningkatan kadar serum kreatinin atau penurunan GFR atau kriteria UO) yang menggambarkan beratnya penurunan fungsi ginjal dan 2 kategori yang menggambarkan prognosis gangguan ginjal. Berbagai penelitian pada pasien dewasa menunjukkan bahwa kriteria RIFLE mempunyai relevansi klinis terhadap diagnosis AKI, tingkat keparahan AKI, progresifitas AKI, serta mempunyai nilai prediktif terhadap mortalitas.¹⁵

Tabel 2. Klasifikasi AKI dengan kriteria RIFLE, ADQI, 2007¹⁶

Kategori	Peningkatan kadar Cr serum	Penurunan LFG	Kriteria UO
<i>Risk</i>	≥1.5 kali nilai dasar	>25% nilai dasar	<0.5 mL/kg/jam, ≥6 jam
<i>Injury</i>	≥2.0 kali nilai dasar	>50% nilai dasar	<0.5 mL/kg/jam, ≥12 jam
<i>Failure</i>	≥ 3.0 kali nilai dasar atau ≥ 4 mg/dL dengan kenaikan akut ≥ 0.5 mg/dL	>75% nilai dasar	<0.3 mL/kg/jam, ≥24 jam atau anuria ≥12 jam
<i>Loss</i>	Penurunan fungsi ginjal menetap selama lebih dari 4 minggu		
<i>End stage</i>	Penurunan fungsi ginjal menetap selama lebih dari 3 bulan		

Pada tahun 2005, Acute Kidney Injury Network (AKIN), mengajukan upaya untuk meningkatkan sensitivitas klasifikasi dengan merekomendasikan beberapa perubahan pada kriteria RIFLE. Kategori R, I, F pada kriteria RIFLE sesuai dengan kriteria AKIN tahap 1, 2, 3. Kategori L, E pada kriteria RIFLE menggambarkan hasil klinis sehingga tidak dimasukkan dalam tahapan.

Tabel 3. Klasifikasi AKI dengan kriteria AKIN, 2005¹⁶

Tahap	Kriteria Serum Kreatinin	Kriteria Urine Output (UO)
1	Kenaikan serum kreatinin ≥ 0.3 mg/dL atau kenaikan 1.5 sampai 2 kali kadar sebelumnya	UO < 0.5 cc/kg/BB selama lebih dari 6 jam
2	Kenaikan serum kreatinin 2 sampai 3 kali kadar sebelumnya	UO < 0.5 cc/kg/BB selama lebih dari 12 jam
3	Kenaikan serum kreatinin 3 kali kadar sebelumnya, atau serum kreatinin ≥ 4 mg/dL dengan peningkatan akut paling sedikit sebesar 0.5 mg/dL	UO < 0.3 cc/kg/BB selama lebih dari 24 jam atau anuria selama 12 jam

2.2.3 Etiologi

Etiologi AKI dibagi menjadi 3 kelompok utama berdasarkan patogenesis AKI, yakni penyakit yang menyebabkan hipoperfusi ginjal tanpa menyebabkan gangguan pada parenkim ginjal (AKI pra renal, $\pm 55\%$); penyakit yang secara langsung menyebabkan gangguan pada parenkim ginjal (AKI renal/intrinsik, $\pm 40\%$); penyakit yang terkait dengan obstruksi saluran kemih (AKI pasca renal, $\pm 5\%$). Angka kejadian penyebab AKI sangat tergantung dari tempat terjadinya AKI. Yang termasuk, penyebab AKI pra renal adalah:¹⁵

I. Hipovolemia

- Kerusakan jaringan (pancreatitis), hipoalbuminemia, obstruksi usus
- Kehilangan darah
- Kehilangan cairan ke luar tubuh melalui saluran cerna (muntah, diare, drainase), melalui saluran kemih (diuretik, hipoadrenal, diuresis osmotik), melalui kulit (luka bakar)

II. Penurunan curah jantung

- Penyebab miokardium: infark, kardiomiopati
- Penyebab perikardium: tamponade
- Penyebab vaskular pulmonal: emboli pulmonal
- Aritmia
- Penyebab katup jantung

III. Perubahan rasio resistensi vascular ginjal sistemik

- Penurunan resistensi vaskular perifer

Sepsis, sindrom hepatorenal, obat dalam dosis berlebihan (contoh: barbiturat), vasodilator (nitrat, antihipertensi)

- Vasokonstriksi ginjal
Hiperkalsemia, norepinefrin, epinefrin, siklosporin, takrolimus, amphotericin B
- Hipoperfusi ginjal lokal
Stenosis a. renalis, hipertensi maligna

IV. Hipoperfusi ginjal dengan gangguan autoregulasi ginjal

- Kegagalan penurunan resistensi arteriol aferen
Perubahan struktural (usia lanjut, aterosklerosis, hipertensi kronik, PGK (penyakit ginjal kronik), hipertensi maligna), penurunan prostaglandin (penggunaan OAINS, COX-2 *inhibitor*), vasokonstriksi arteriol aferen (sepsis, hiperkalsemia, sindrom hepatorenal, siklosporin, takrolimus, radiokontras)
- Kegagalan peningkatan resistensi arteriol eferen
- Penggunaan ACE-inhibitor, ARB
- Stenosis a. renalis

V. Sindroma hiperviskositas

- Mieloma multiple, makroglobulinemia, polisitemia

Penyebab AKI Renal / intrinsic adalah:

I. Obstruksi renovaskular

- Obstruksi a. renalis (plak aterosklerosis, thrombosis, emboli, diseksi aneurisma, vaskulitis), obstruksi v. renalis (thrombosis, kompresi)

II. Penyakit glomerulus atau mikrovaskular ginjal

- Glomerulonefritis, vaskulitis

III. Nekrosis tubular akut (*Acute Tubular Necrosis*, NTA)

- Iskemia (serupa AKI pra renal)
- Toksin
- Eksogen (radiokontras, siklosporin, antibiotic, kemoterapi, pelarut organik, asetaminofen), endogen (rhabdomyolisis, hemolisis, asam urat, oksalat, myeloma)

IV. Nefritis interstisial

- Alergi (antibiotik, OAINS, diuretic, kaptopril), infeksi (bakteri, viral, jamur), infiltrasi (limfoma, leukemia, sarkoidosis), idiopatik

V. Obstruksi dan deposisi intratubular

- Protein myeloma, asam urat, oksalat, asiklovir, metotreksat, sulfonamida

VI. Rejeksi alograf ginjal

Penyebab AKI pasca renal adalah:

I. Obstruksi ureter

- Batu, gumpalan darah, papilla ginjal, keganasan, kompresi eksternal

II. Obstruksi leher kandung kemih

- Kandung kemih neurogenik, hipertrofi prostat, batu, keganasan, darah

III. Obstruksi uretra

- Striktur, katup congenital, fimosis

Pada sebuah studi di ICU sebuah rumah sakit di Bandung selama pengamatan tahun 2005 – 2006, didapatkan penyebab AKI (dengan dialysis) terbanyak adalah sepsis (42%), disusul dengan gagal jantung (28%), AKI pada penyakit ginjal kronik (PGK) (8%), luka bakar dan gastroenteritis akut (masing – masing 3%).¹⁵

2.2.4 Pemeriksaan penunjang

Dari pemeriksaan urinalisis, pada AKI prerenal, sedimen yang didapatkan aselular dan mengandung *cast* hialin yang transparent. AKI pasca renal juga menunjukkan gambaran sedimen inaktif, walaupun hematuria dan piuria dapat ditemukan pada obstruksi intralumen atau penyakit prostat. AKI renal akan menunjukkan berbagai *cast* yang dapat mengarahkan pada penyebab AKI.¹⁵

Pemeriksaan yang cukup sensitif untuk menyingkirkan AKI pascarenal adalah pemeriksaan urin residu pasca berkemih. Jika volume urin residu kurang dari 50 cc, didukung dengan pemeriksaan USG ginjal yang tidak menunjukkan adanya dilatasi pelviokalis, kecil kemungkinan penyebab AKI adalah pasca renal. Pemeriksaan pencitraan lain seperti foto polos abdomen, CT-*scan*, MRI, dan angiografi ginjal dapat dilakukan sesuai indikasi.¹⁵

Pemeriksaan biopsi ginjal diindikasikan pada pasien dengan penyebab renal yang belum jelas, namun penyebab pra dan pascarenal sudah berhasil disingkirkan. Pemeriksaan tersebut terutama dianjurkan pada dugaan AKI renal non NTA yang memiliki tata laksana spesifik, seperti glomerulonefritis, vaskulitis, dan lain lain.¹⁵

2.2.5 Peranan *biomarker*

Beberapa parameter dasar sebagai penentu kriteria diagnosis AKI (serum kreatinin, GFR, dan UO) dinilai memiliki beberapa kelemahan. Kadar serum kreatinin antara lain sangat bergantung pada usia, jenis kelamin, massa otot, dan latihan fisik yang berat; tidak spesifik dan tidak dapat membedakan tipe kerusakan ginjal (iskemia, nefrotoksik, kerusakan glomerulus atau tubulus); tidak sensitif karena peningkatan kadar terjadi lebih lambat dibandingkan penurunan GFR dan tidak baik dipakai sebagai parameter pemulihan. Perhitungan GFR menggunakan rumus yang berdasar pada kadar serum kreatinin merupakan perhitungan untuk pasien dengan PGK dengan asumsi kadar serum kreatinin yang stabil. Penggunaan kriteria UO tidak menyingkirkan pengaruh faktor prerenal dan sangat dipengaruhi oleh penggunaan diuretik.¹⁵

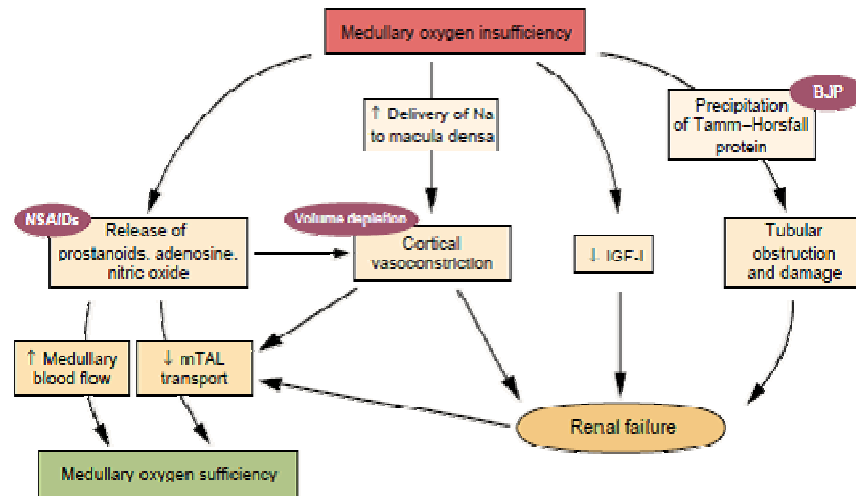
Keseluruhan keadaan tersebut menggambarkan kelemahan perangkat diagnosis yang ada saat ini, yang dapat berpengaruh pada keterlambatan diagnosis dan tata laksana sehingga dapat berpengaruh pada prognosis penderita. Sayangnya, sampai saat ini belum ada penanda biologis yang beredar di

Indonesia, karena itu masih digunakan parameter dasar untuk menentukan kriteria diagnosis AKI, salah satunya adalah dengan kadar serum kreatinin.¹⁵

2.2.6 Patofisiologi *Acute Kidney Injury* iskemik

AKI iskemia adalah sindrom yang terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara oksigen dan nutrisi untuk nefron ginjal dan kebutuhan energy nefron. Pada sepsis, penurunan perfusi mungkin tidak berhubungan dengan tanda – tanda hipotensi sistemik atau ketidakseimbangan sirkulasi darah. AKI berhubungan erat dengan *multiple organ failure* (MOF) dan sepsis.¹⁷

Pada cedera yang berat, sel – sel renal mengalami deskuamasi dan mengakibatkan hanya tersisa membran basalis yang menjadi satu – satunya barrier antara filtrate dan peritubular interstisial. Deskuamasi ini bisa menyebabkan terjadinya aliran balik filtrate, terutama apabila adanya tekanan yang tinggi pada tubular dikarenakan adanya obstruksi intratubular karena penumpukan debris seluler pada lumen yang berinteraksi dengan protein seperti fibronectin yang masuk ke dalam lumen.¹⁷



Gambar 3. Mekanisme hipoksia¹⁸

Berbeda dengan otak atau jantung, ginjal dapat sembuh total apabila mengalami iskemia atau toksin yang menyebabkan kematian sel. Sel yang masih hidup mengalami perbaikan yang potensial dapat kembali sesuai fungsi normal. Saat ginjal sembuh dari cedera akut, ginjal mengalami beberapa proses perbaikan yang meliputi penyebaran sel epitel dan migrasi untuk menutupi daerah membrane basalis yang terbuka, diferensiasi sel dan proliferasi sel sesuai jumlah awal, diikuti diferensiasi yang mengembalikan fungsi nefron seperti semula.¹⁷

2.2.7 Inflamasi

Patogenesis dari AKI iskemik adalah akibat dari adanya regulasi abnormal dari aliran darah setelah adanya episode iskemik awal. Vasokonstriksi preglomerular yang menyeluruh dan menetap bisa merupakan faktor pemberat; tetapi komponen patofisiologi yang lebih penting dari AKI iskemik adalah adanya penurunan aliran darah pada medula bagian luar. Sampai sekarang, masih belum

ada vasodilator yang mampu untuk mencegah atau mengobati AKI yang berhubungan dengan nekrosis tubular. Vasodilator, seperti *Nitric Oxide* (NO), mempunyai efek untuk menurunkan inflamasi.¹⁷

NO menghambat TNF-induced adhesi dari neutrofil ke sel endotel, distimulasi oleh TNF- α , yang bersifat protektif. Pada ginjal, daerah medulla mendapat aliran darah yang lebih sedikit dibandingkan dengan daerah korteks pada ginjal post iskemik. Sebagai tambahan, ketika sel endotel mengalami cedera sehingga terjadi pembengkakan sel dan meningkatnya ekspresi dari molekul sel adhesi, terjadilah aktivasi leukosit. Interaksi tersebut akan menyebabkan terjadi vasokonstriksi, khususnya ketika adanya mediator vasoaktif lainnya, mengakibatkan adanya penurunan aliran darah lokal dan metabolisme sel tubular menjadi tidak seimbang.¹⁷

Interaksi antara leukosit – endotel tersebut menyebabkan kerusakan yang lebih pada bagian medula bagian luar dibandingkan dengan korteks. Leukosit diaktifkan oleh mediator inflamasi, termasuk sitokin, kemokin, eicosanoid, dan *reactive oxygen species* (ROS). Leukosit diikat dan diaktivasi oleh kemokin, yang diregulasi oleh sitokin proinflamasi interleukin-1 (IL-1) dan TNF- α . TNF- α , IL-1, dan IFN- γ , mengakibatkan timbulnya cedera pada epitel tubular proksimal. Sitokin – sitokin ini juga menginduksi deskuamasi sel ke dalam lumen. Leukosit yang mengalami sekuesterisasi berpotensi untuk menimbulkan cedera lebih lanjut dengan membentuk lebih banyak ROS dan eicosanoid, menyebabkan inflamasi dan adanya vasokonstriksi.¹⁷

2.2.8 AKI pada ruang ICU

Tingkat mortalitas pada pasien dengan AKI masih tetap tinggi, walaupun sudah adanya peningkatan terapi hemodialisis dan teknik yang digunakan. Gagal ginjal akut pada pasien sepsis yang dirawat di ruang intensif berada dalam kondisi yang lebih kritis, mempunyai angka kematian yang lebih tinggi, perawatan lebih lama, dan biaya besar terutama bila disertai gagal multi organ. Menurut Schier dan Wang (2004), angka kematian cedera ginjal akut (AKI) dengan sepsis jauh lebih tinggi (70%) dibanding pasien dengan AKI tanpa sepsis (45%).¹⁹

Menurut Chawla dkk, faktor risiko akut yang berpengaruh terhadap tingginya angka kematian adalah hipovolemi, hipotensi, obat nefrotoksik, SIRS, sepsis, dan tindakan bedah resiko tinggi.²⁰ Pasien dengan gagal ginjal akut, bisa mengalami oliguria ataupun non oliguria. Pasien dengan non oliguria AKI memiliki prognosis yang lebih baik. Pada pasien sepsis, maka pasien harus dipindahkan ke ruang ICU. 75% kasus AKI di ruang ICU, terjadi setelah dilakukan operasi dan sering berhubungan dengan sepsis.¹⁹

2.3 Serum kreatinin

Kreatinin (massa molekul 113 Da, diameter molekul 30 nm) memenuhi hampir semua syarat sebagai petanda fungsi filtrasi ginjal. Kreatinin tidak terikat oleh protein, tidak dimetabolisme oleh ginjal, dan tidak bersifat toksik. Kreatinin adalah produk buangan dan tidak diketahui memiliki fungsi fisiologik terhadap tubuh. Konsentrasi serum kreatinin adalah pengukuran yang paling umum dan sering dilakukan untuk mengetahui fungsi ginjal.²¹

Kreatinin merupakan hasil sekresi tubular ginjal dan hanya dieliminasi dari ginjal saja. Pada pasien dengan jumlah urine yang rendah, maka akan terjadi reabsorpsi kreatinin pada tubular ginjal. Reabsorpsi tersebut terjadi karena adanya aliran balik difusi pasif dari lumen ke dalam darah. Melalui reabsorpsi pasif tersebut, maka akan didapatkan kadar serum kreatinin yang lebih tinggi dan klirens kreatinin yang rendah. Pengukuran klirens kreatinin tidak dapat dipakai untuk menentukan secara pasti beratnya penurunan fungsi ginjal yang dialami pasien, tapi hanya dipakai untuk mengetahui fungsi ginjal normal atau mengalami penurunan fungsi.²¹

Kreatinin dapat secara langsung diukur pada serum, plasma, atau urine. Tidak ada perbedaan yang sistematis antara kadar pada serum dan plasma. Metode yang paling umum digunakan adalah dengan metode Jaffé karena mudah dan sudah diterima pada penggunaan klinik.²¹

Pada pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal, maka akan terjadi penurunan klirens kreatinin atau kenaikan kadar serum kreatinin karena adanya gangguan filtrasi ginjal karena penurunan GFR atau adanya reabsorpsi kreatinin karena aliran balik. Perubahan konsentrasi yang dialami bergantung pada beratnya gangguan ginjal, volume distribusi kreatinin, dan adanya ekskresi kreatinin ekstrarenal.²¹

Pengukuran serum kreatinin umum digunakan pada tes fungsi ginjal. Kreatinin lebih baik dijadikan sebagai *marker* dibandingkan dengan urea, yang juga terpengaruh oleh faktor non renal termasuk pemecahan protein (dari diet atau

secara endogen) dan keadaan hidrasi pasien.²² Serum kreatinin berkisar antara 0.5 – 0.9 mg/dL pada wanita dan 0.6 – 1.2 mg/dL pada pria.²³

Kreatinin sebaiknya diukur pada pasien yang dicurigai memiliki atau dicurigai atau mempunyai faktor resiko untuk terjadi gangguan ginjal, sebagai contoh karena shock, dehidrasi, penggunaan obat yang bisa menimbulkan nefrotoksik dan bukti klinis adanya penyakit ginjal. Kreatinin juga sebaiknya diukur pada pasien yang diketahui terdapat penyakit ginjal, untuk memonitor perjalanan alamiah penyakit atau respons terhadap pengobatan. Urea sering diperiksa bersamaan dengan kreatinin. Tapi urea lebih inferior dibandingkan kreatinin sebagai indikator untuk fungsi ginjal, karena terpengaruh oleh metabolisme nitrogen.²²