

PENGELOLAAN AKUT *KIDNEY INJURY* DISEBABKAN SEPSIS DI ICU

Suhud Marisi, Suwarman dan Tinni T. Maskoen

Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran

Email: zuhud.anest@gmail.com

ABSTRAK: Acute Kidney Injury (AKI) adalah sindrom yang terdiri dari beberapa kondisi klinis, akibat adanya gangguan fungsi ginjal yang terjadi secara mendadak. Sepsis dan syok sepsis adalah penyebab AKI dan dikenal dengan Sepsis-Associated AKI (SA-AKI) serta menyumbang lebih dari 50% kasus AKI di ICU, dengan kecenderungan prognosis yang buruk. *Acute Kidney Injury* (AKI) ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba selama beberapa jam/ hari, yang berakibat pada akumulasi kreatinin, urea dan produk sisa lainnya. Tujuan pengelolaan AKI yang utama adalah mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut dan mempertahankan pasien tetap hidup sampai faal ginjalnya kembali ke fungsi normal. SA-AKI adalah kondisi yang sering dihadapi pasien-pasien dengan sepsis di ICU. Metode yang digunakan berdasarkan tinjauan pustaka mengenai penurunan angka mortalitas atau keberhasilan dalam penanganan pasien. Analisis subkelompok percobaan *BEST Kidney*, menemukan kemungkinan kematian di rumah sakit adalah 50% lebih tinggi pada sepsis AKI dibandingkan dengan non-sepsis AKI. Pemahaman tentang sepsis dan endotoksin yang dapat menyebabkan SA-AKI belum diketahui secara lengkap. Kesimpulannya identifikasi yang cepat tentang kejadian SA-AKI, antibiotika dan terapi cairan yang tepat merupakan tindakan yang krusial dalam manajemen SA-AKI. Tersedianya modalitas support organ seperti CRRT di perawatan ICU dapat membantu pasien dengan sepsis dalam bertahan hidup akibat gagal organ ginjal yang sering terjadi.

Kata Kunci: sepsis, akut kidney injury

ABSTRACT: *Acute Kidney Injury (AKI) is a syndrome that consists of several clinical conditions, due to sudden kidney dysfunction. Sepsis and septic shock are the causes of AKI and are known as Sepsis-Associated AKI (SA-AKI) and account for more than 50% of AKI cases in ICU, with a trend towards a poor prognosis. Acute Kidney Injury (AKI) is characterized by a sudden decrease in kidney function over several hours / day, which results in the accumulation of creatinine, urea and other waste products. The main goals of AKI management are to prevent further kidney damage and to keep the patient alive until the kidney function returns to normal. SA-AKI is a condition often faced by patients with sepsis in the ICU. The method used is based on a literature review regarding the reduction in mortality or success in patient management, in the BEST Kidney trial subgroup analysis, the probability of death in hospital was 50% higher in AKI sepsis compared with non-sepsis AKI. The understanding of sepsis and endotoxin that can cause SA-AKI is not fully known, the conclusion is that rapid identification of the incidence of SA-AKI, antibiotics and appropriate fluid therapy are crucial actions in the management of SA-AKI. The availability of organ support modalities such as CRRT in ICU care can help patients with sepsis survive due to frequent kidney organ failure.*

Keywords: sepsis, acute kidney injury

PENDAHULUAN

Latar belakang dari penelitian ini bahwa *Acute Kidney Injury* (AKI) adalah sindrom yang terdiri dari beberapa kondisi klinis, akibat adanya gangguan fungsi ginjal yang terjadi secara mendadak (dalam beberapa jam sampai beberapa hari) yang menyebabkan retensi sisa metabolisme nitrogen (urea-kreatinin) dan non-nitrogen, dengan atau tanpa disertai oligouria dan dipengaruhi oleh penyakit yang mendasarinya. Penyebab paling umum terjadinya AKI pada pasien dengan penyakit kritis adalah sepsis dan syok sepsis, yang menyumbang lebih dari 50% kasus AKI di ICU. Insidens sepsis dan AKI pada pasien-pasien kritis meningkat secara bertahap dan keduanya menunjukkan prognosis yang buruk. Dalam berbagai studi dikatakan bahwa AKI terjadi pada 11-60% pasien sepsis, 23% pasien sepsis berat dan 51-64% pada pasien syok sepsis. Menurut Hoste EAJ (2015;41) Sepsis adalah salah satu penyebab *Acute*

Kidney Injury (AKI) pada pasien sakit kritis yang di rawat di ICU yang dikenal dengan *Sepsis-Associated AKI* (SA-AKI). Angka morbiditas dan mortalitas SA-AKI masih cukup tinggi meskipun perkembangan teknologi perawatan supportif sudah semakin maju. Pemahaman yang baik tentang SA-AKI diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan dan membuat keputusan inisiasi penatalaksanaan yang sesuai sehingga dapat memberikan luaran yang lebih baik pada pasien dengan SA-AKI di ICU.

Menurut definisi, Sepsis adalah suatu kondisi disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat respons tubuh yang tidak terkendali terhadap suatu infeksi sistemik. Sedangkan septik syok adalah bagian dari sepsis dengan mortalitas yang lebih tinggi dengan karakteristik adanya hipotensi yang memerlukan terapi vasoaktif untuk mempertahankan tekanan arteri rerata minimal 65 mmHg dan serum

laktat diatas 2 mmol/L meskipun telah dilakukan resusitasi cairan yang adekuat dengan angka mortalitas >40%. (Singer M, 2016:801) Adanya disfungsi organ yang disebabkan oleh respons inflamasi dapat digunakan untuk membedakan infeksi dengan sepsis dan dengan menggunakan skoring *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) dimana nilai minimal didapat 2 SOFA poin dengan angka mortalitas sebesar 10%. Pada pasien sakit kritis dengan sepsis saat pasien menjalani perawatan di *Intensive Care Unit* (ICU) dapat mengalami kegagalan fungsi organ terutama pada sistem pernafasan (43%) dan sistem renal (36%). (Bellomo R, 2017:43) Tujuan dari penulisan ini adalah pengelolaan AKI yang utama adalah mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut dan mempertahankan pasien tetap hidup sampai faal ginjalnya kembali ke fungsi normal.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelusuran literatur melalui *virtual library* mengenai *Acute Kidney Injury* dengan sepsis dan review cara penatalaksanaan secara mutakhir.

PEMBAHASAN

Definisi

Menurut definisi terbaru, sepsis ditandai dengan dugaan atau bukti adanya infeksi ditambah tanda-tanda klinis dan temuan laboratorium yang menunjukkan adanya disfungsi organ (berdasarkan skor SOFA/*Sequential Organ Failure Assessment*) oleh karena adanya respons imun terhadap infeksi tersebut. Jantung, hati, paru-paru dan ginjal adalah organ yang sering terkena selama proses ini. (Singer M, 2016:315) Sudah sejak lama sepsis dikenal sebagai penyebab morbiditas dan mortalitas, definisi sepsis yang disepakati secara bersama dalam bentuk hasil konsensus, baru ada dalam beberapa dekade terakhir (Gotts JE, 2016:810).

Konsensus definisi Sepsis adalah respons terhadap keterbatasan dari definisi yang lama, dimana SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) dan sepsis berat dihilangkan. Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat respons tubuh yang tidak terkendali terhadap infeksi. Disfungsi organ dapat diidentifikasi dengan suatu kondisi perubahan akut yang berhubungan

dengan infeksi minimal 2 poin pada penilaian *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA score) meningkatkan angka mortalitas sebesar 10%. (Singer M, 2016:35) Penentuan diagnosis sepsis pada pasien dengan infeksi dapat menggunakan skor quick SOFA, dimana dua dari tiga kriteria dapat memenuhi kriteria sepsis. Sedangkan syok septik adalah sepsis dengan hipotensi yang membutuhkan vasopressor untuk mempertahankan MAP minimal 65 mmHg dan serum laktat diatas 2 mmol/L meskipun telah diberikan resusitasi cairan yang adekuat, dimana kondisi ini memiliki angka mortalitas sebesar 40% (Shankar Hari M, 2016:315)

AKI sebagai salah satu komplikasi sepsis yang paling sering, dianggap sebagai masalah yang penting dalam praktek klinis dan terutama pada pasien rawat inap yang dirawat di ICU, oleh karena angka mortalitas yang tetap tinggi secara signifikan. Hal ini mungkin disebabkan oleh pemahaman yang terbatas mengenai pathogenesis sepsis AKI, kemampuan menilai fungsi ginjal dalam diagnosis dini AKI yang masih rendah serta tidak adanya pengobatan yang spesifik selain perawatan suportif (Gotts JE, 2016:585).

Acute Kidney Injury (AKI) ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba selama beberapa jam hingga hari, yang berakibat pada akumulasi kreatinin, urea dan produk sisa lainnya. Definisi terbaru dirumuskan dalam konsensus *Kidney Disease: Improving Global Outcome* (KDIGO) tahun 2012, dimana AKI ditegakkan apabila memenuhi kriteria: adanya peningkatan kadar kreatinin serum $\geq 0,3$ mg/dL (26,5 μ mol/L) dalam 48 jam, adanya peningkatan kreatinin serum setidaknya 1,5 kali nilai baseline dalam waktu 7 hari sebelumnya; atau volume urin $\leq 0,5$ ml/kgBB/jam selama 6 jam (Bellomo R, 2017:816).

Definisi awal dari AKI merupakan hasil dari konsensus internasional *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) di tahun 2004 yang menghasilkan kriteria RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, end stage Kidney disease*) yang berdasarkan pada penilaian serum kreatinine yang meningkat, *Glomerular Filtration Rate* (GFR) yang menurun dan produksi urin yang kurang, *Loss* bila AKI berlangsung >4 minggu dan *end stage Kidney disease* bila AKI berlanjut >3 bulan. (Bellomo R, 2004:8) Kemudian pada tahun 2007, *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) suatu jaringan yang terdiri dari gabungan

komunitas nefrologi internasional, Amerika dan Eropa mengeluarkan definisi yang lebih spesifik pada kriteria RIFLE yang berfokus pada kondisi cederanya yaitu *Risk, Injury, Failure* berubah menjadi tahapan (*stage 1, stage 2, stage 3*). *Loss* dan *end stage Kidney disease* dihilangkan, dan sebagai tambahannya pada kriteria AKIN terjadi perubahan pada peningkatan serum creatinin 0,3 mg/dL dalam 48 jam. (Mehta RL, 2007:11)

Pada tahun 2012, *The Kidney Disease, Improving Global Outcome* (KDIGO) mengeluarkan panduan klinis penatalaksanaan AKI dan membuat klasifikasi AKI dengan menggabungkan kriteria RIFLE dan AKIN. Klasifikasi berdasarkan KDIGO ini mendefinisikan AKI berdasarkan peningkatan serum creatinine yang meningkat 0,3 mg/dL dalam 48 jam atau peningkatan 1,5 x serum creatinine dari baseline atau produksi urin < 0,5 ml/kgBB/jam selama 6-12 jam. Serum creatinine baseline adalah nilai pemeriksaan yang didapatkan dalam 7 hari terakhir. KDIGO juga memperkenalkan definisi *Acute Kidney Disease* (AKD), yang mana terjadi peningkatan serum creatinine > 7 hari dan < 3 bulan. Kondisi ini disebabkan cedera pada ginjal dapat juga terjadi secara perlahan dimana berbeda dengan AKI dengan penurunan fungsi ginjal secara signifikan terjadi dalam 7 hari setelah adanya penyebab cedera terhadap ginjal. (KDIGO, 2017:44).

Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. Pada pasien yang memenuhi kedua kriteria sepsis dan AKI, maka disebut dengan SA-AKI atau septic AKI (Uchino, 2005:294). Sepsis dapat dihubungkan dengan > 50% kasus AKI, dan > 60% pasien sepsis dapat mengalami AKI. SA-AKI. Hal ini dapat juga diartikan AKI yang disebabkan atau memburuk oleh sepsis, sehingga dapat diklasifikasikan sebagai suatu kondisi yang berbeda pada AKI yang biasanya karena regimen nefrotoksik dan kondisi iskemik. Respons inflamasi lebih menonjol pada SA-AKI dibandingkan nefrotoksik dan iskemik AKI (Doi K., 2016:4). Sepsis AKI adalah sindrom klinis akibat kerusakan akut pada fungsi dan kerusakan organ yang berhubungan dengan *outcome* jangka panjang yang merugikan tergantung pada tingkat keparahan dari kerusakan organ yang mendasarinya. Secara umum, sepsis AKI harus dianggap sebagai sindrom, yang ditandai dengan pemenuhan kriteria untuk sepsis dan AKI. Sepsis AKI adalah sindrom klinis akibat kerusakan akut pada fungsi dan kerusakan organ yang

berhubungan dengan *outcome* jangka panjang yang merugikan tergantung pada tingkat keparahan dari kerusakan organ yang mendasarinya. Secara umum, sepsis AKI harus dianggap sebagai sindrom, yang ditandai dengan pemenuhan kriteria untuk sepsis dan AKI.

Epidemiologi

Acute Kidney Injury (AKI) merupakan sindrom dengan spektrum etiologi yang luas, dan berbagai mekanisme termasuk iskemia/hipoksia, nefrotoksik dan inflamasi berperan dalam perkembangan AKI. Menurut berbagai data yang telah dilaporkan, 45-70% dari semua kasus AKI terkait dengan sepsis (Mehta RL, 2007:11) Di antara pasien ICU secara umum, insiden AKI bervariasi dari 6% hingga 67% tergantung pada populasi penelitian. Insidens sepsis AKI pada pasien yang dirawat di ICU bervariasi dari 13-78% bergantung pada tingkat keparahan sepsis dan kriteria AKI yang digunakan. Pada pasien penyakit kritis dengan AKI, sebanyak 20%-67% juga menderita sepsis, sepsis berat maupun syok sepsis. Penelitian yang dilakukan oleh Angus dkk, pada 192.980 pasien dengan sepsis berat dari tujuh negara bagian Amerika Serikat menemukan bahwa AKI terjadi pada 22% pasien sepsis dengan angka mortalitas sebesar 38,2%. Sedangkan pada penelitian kohor yang dilakukan oleh *The Sepsis Occuring in Acutely ill Patients* (SOAP) pada 3.147 pasien yang dirawat di 198 ICU di seluruh Eropa, sebanyak 37% pasien mengalami sepsis dan AKI terjadi pada 51% di antaranya dengan angka mortalitas di ICU sebesar 41%. Studi FINNAKI pada 2.901 pasien penyakit kritis yang dirawat di ICU di Finlandia mendapatkan bahwa di antara 918 pasien dengan sepsis berat, 53% memenuhi kriteria KDIGO untuk AKI (Bellomo R, Kellum JA, 2017:816)

Populasi dengan risiko tinggi terjadinya SA-AKI adalah pasien usia lanjut, jenis kelamin wanita dan adanya komorbid seperti Diabetes mellitus, gagal ginjal kronik, gagal jantung kongestif dan keganasan. Sumber infeksi dan efek samping dari pengobatan juga berkontribusi sebagai faktor risiko dari SA-AKI seperti infeksi intra abdominal, urosepsis, endocarditis dan infeksi aliran darah (Rajapakse S, Rodrigo C, 2009:3).

Etiologi

Acute Kidney Injury adalah suatu sindrom dengan spektrum etiologi yang luas. Berdasarkan mekanisme penyebabnya, AKI dapat dibagi menjadi *AKI pre-renal, renal, dan post renal*.

1. Penyebab AKI pre-renal adalah hipoperfusi ginjal, akibat hipovolemia atau menurunnya volume sirkulasi yang efektif misalnya pada sepsis dan gagal jantung, serta disebabkan oleh gangguan hemodinamik intrarenal seperti pada pemakaian antiinflamasi non-steroid.
2. AKI renal disebabkan oleh kelainan pada komponen vaskular ataupun tubuler ginjal secara langsung misalnya akibat vaskulitis, hipertensi maligna, glomerulus nefritis akut, nefritis interstitial, zat-zat nefrotoksik, dan sebagainya yang menimbulkan vasokonstriksi intrarenal, iskemia dan penurunan laju filtrasi ginjal.
3. Mengganggu aliran darah ginjal (Sharfuddin AA, 2011:7).

Patofisiologi

Patofisiologi dari SA-AKI belum dapat diketahui dengan lengkap, dan selama ini hanya diketahui dari hasil penelitian pada model binatang yang kemungkinan relevansinya hanya pada kondisi spesifik di manusia. Dari penelitian pada hewan dan manusia didapatkan SA-AKI terjadi akibat respons inflamasi yang berlebihan yang menyebabkan cedera pada ginjal, cedera pada *tubular tight junction, cell cycle arrest, cellular apoptosis* dan lain-lain (Shanker Hari M, 2016:787).

Respons immune terhadap sepsis akan menyebabkan disfungsi mikrosirkulasi (pada kapiler tubular dan glomerular) akibat respons proinflamasi sehingga terjadi cedera pada sel-sel endotel. Permeabilitas vaskuler akan meningkat dan terjadi penurunan aktifitas *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) yang berfungsi menghambat agregasi platelet dan aktivasi leukosit sedangkan induksi *Nitric Oxide Synthase* (iNOS) yang bekerja sebaliknya aktifitasnya menjadi meningkat. Kondisi ini akan menyebabkan terjadi iskemia dan hypoxia. Reaksi inflamasi juga akan menyebabkan terjadinya *cell cycle arrest* dan terjadi apoptosis sebagai proteksi agar kerusakan tidak semakin meluas. Akibat iskemia dan hipoksia, sel-sel akan kekurangan energi sehingga mitokondria bekerja dengan tidak normal yang menyebabkan cedera dari mitokondria sehingga

cedera pada ginjal terus berlangsung dan fungsi ginjal akan terganggu.

Pada sepsis proses patofisiologi AKI dapat disebabkan oleh proses:

1. Vasodilatasi iskemik yang menyebabkan penurunan *Renal Blood Flow* (pre renal AKI) akibat peningkatan (*nitric oxide/NO*) yang di induksi oleh iNOS.
2. Endothelial leakage yang menyebabkan edema dan peningkatan tekanan hidrostatis interstitial ginjal (glomerulus dan tubulus), sehingga menurunkan filtrasi ginjal.
3. Nekrosis pada nefron akibat pelepasan agen netrotaksi yang dipicu akibat pelepasan mediator pada sepsis. Terbentuknya ROS ataupun akibat proses iskemik itu sendiri yang menyebabkan nekrosis pada nefron.
4. Mikrotrombus pada kapiler akibat proses koagulopati dan aktivasi leukosit trombosit pada endotel ginjal.

Deteksi Dini SA-AKI

Sepsis dan AKI masing-masing dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas, *length of stay*, dan biaya perawatan, sehingga deteksi dini dari SA-AKI sangat penting untuk melakukan intervensi yang lebih dini dan memberikan luaran outcome pasien yang lebih baik. Khusus untuk AKI, dengan adanya definisi dan klasifikasi yang di hasilkan dari konsensus sebenarnya dapat memudahkan untuk mendiagnosais AKI dengan metode menilai peningkatan dari serum creatinine dan produksi urin. Namun metode ini memiliki keterbatasan, dimana perubahan serum kreatinin berjalan dengan lambat dan penilaian produksi urin biasanya hanya rutin dilakukan di ICU saja. Oleh karena beberapa biomarker telah mulai diteliti untuk dapat mendeteksi SA-AKI dengan lebih awal. Biomarker tersebut dapat di kategorikan menjadi dua kelompok: 1. Menilai fungsi renal, 2. Mendeteksi cedera pada sel-sel ginjal. Biomarker untuk mendeteksi SA-AKI antara lain: *Cystatin C* (Cys-C), *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL), *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1), *Interleukin-18* (IL-18), *Liver Type Fatty Acid-Binding* (L-FABP), *soluble-Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1* (sTREM-1) dan *Activating Transcriptional Factor-3* (ATF-3). Sensitifitas dan spesifitas biomarker berbeda-beda tergantung waktu pengukuran dan jenis

sampel yang digunakan. Secara umum biomarker dari darah (serum) sensitifitasnya lebih rendah dibandingkan biomarker dari sampel urin (Aydogdu M, 2013:34)

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) pada saat ini merupakan biomarker yang menjadi pilihan pada kasus AKI, karena NGAL dapat menjadi biomarker untuk fungsi tubulus proksimal dan juga biomarker untuk cedera ginjal. Beberapa penelitian biomarker yang menilai waktu, sensitifitas dan spesifitas beberapa biomarker yang berasal dari serum dan urin untuk mendeteksi SA-AKI dari beberapa tahun terakhir (Meaney CJ, 2014:386) Seperti terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Penelitian dengan Biomarker NGAL dan Cys-C

	Waktu	AUROC	Nilai threshold	Sensi-tifitas	Spesi-fitas	Referensi
Biomarker urine						
NGAL (ng/mL)	12 jam setelah syok septik	0.86	> 68	0.71	1	Martensson et al 2010 ²⁹
Cys-C (mg/L)	8 jam setelah pts dirawat	0.86	0.106	0.85	0.8	Aydogdu et al 2013 ³⁰
NGAL (ng/mL)	7 hari setelah onset sepsis	0.86	402	0.89	0.74	Fan et al 2014 ³¹
NGAL (ng/mL)	24 jam setelah pts dirawat	0.78	350	0.75	0.82	Matsa et al 2014 ³²
Biomarker serum						
NGAL (ng/mL)	12 jam setelah syok septik	0.67	> 120	0.83	0.5	Martensson et al 2010 ²⁹
Cys-C (mg/L)	8 jam setelah pts dirawat	0.82	1.5	0.73	0.68	Aydogdu et al 2013 ³⁰
NGAL (ng/mL)	24 jam setelah pts dirawat	0.88	400	0.79	0.75	Matsa et al 2014 ³²

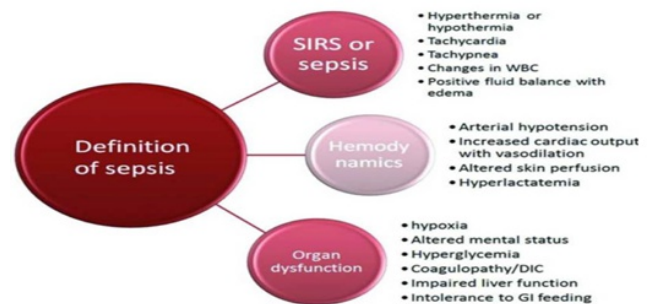
Gambaran Klinik

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

Studi klinis berdasarkan data fisiologis dan beberapa laporan postmortem baru-baru ini telah mulai mendefinisikan AKI yang disebabkan oleh sepsis dan bagaimana perbedaannya dengan jenis cedera ginjal lainnya. Secara histologi, AKI yang diinduksi oleh sepsis ditandai oleh cedera tubular sel yang heterogen dengan vakuolisasi apikal, tetapi dengan tidak adanya nekrosis tubular atau bahkan apoptosis yang luas. Semua gambaran ini dapat berkembang dalam konteks vasodilatasi ginjal dan aliran darah ginjal (*Renal Blood Flow/RBF*) yang normal atau meningkat dan menggambarkan fenotipe klinis yang ditandai dengan penurunan tingkat filtrasi glomerulus (GFR), klirens kreatinin, dan didapatkan uremia (Marik P, E, Taeb, 2017:941).

Diagnosis AKI

Diagnosis AKI yang disebabkan sepsis memerlukan diagnosis sepsis dan kejadian selanjutnya dari AKI. Hal ini dianggap sebagai sistem PIRO (predisposisi, infeksi, respons, disfungsi organ). Diagnosis sepsis menjadi lebih kompleks daripada yang asli/terdahulu. Di dalam definisi baru, beberapa aspek penting lainnya dari sepsis dimasukkan seperti hemodinamik dan disfungsi organ (Marik P, E, Taeb, 2017:943) seperti terlihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Sepsis

Sumber: Marik P. E. Taeb, (2017:943)

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

dalam identifikasi sepsis dan mengeliminasi sepsis berat (Marik P, E, Taeb, 2017:945).

Penilaian *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) adalah skor sederhana dan obyektif yang memungkinkan untuk menghitung baik jumlah dan tingkat keparahan disfungsi organ dalam enam sistem organ (pernapasan, koagulasi, hati, kardiovaskular, ginjal, dan neurologis), dan skor dapat mengukur disfungsi organ individu atau agregat (Wang K, 2018:4).

Deteksi dini AKI dalam pengaturan ICU adalah sangat penting. AKI telah menjadi isu utama dengan meningkatnya insidens yang menyebabkan lebih dari empat juta kematian per tahun di seluruh dunia. Juga, kurangnya biomarker awal yang *reliable* untuk AKI menyebabkan penundaan yang signifikan dalam memulai terapi yang tepat. Hal ini berbeda dengan "revolusi biologis" dalam kardiologi, yang menghasilkan berbagai penanda (termasuk troponin) untuk diagnosis dini kerusakan jantung yang memungkinkan pengobatan dini dan efektif (Wang K, 2018:7).

Diagnosis AKI didasarkan pada peningkatan kreatinin serum dan / atau penurunan urin output. Definisi tersebut telah berevolusi dari kriteria *Risk, Injury, Failure, Loss, Endstage* (RIFLE) pada tahun 2004 ke klasifikasi *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) pada tahun 2007. Pada tahun 2012, keduanya digabung dan terbentuknya klasifikasi *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) (Uchino S, 2005:814).

***Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO)**

Dikombinasikan dengan bukti dalam *evidence-based medicine*, KDIGO menerbitkan pedoman KDIGO pada Maret 2012 dan menetapkan kriteria diagnostik AKI: peningkatan kreatinin serum > 0,3 mg / dl (26,5 µmol / L) dalam waktu 48 jam; atau peningkatan serum kreatinin menjadi 1,5 kali baseline, yang diketahui atau diduga telah terjadi dalam 7 hari; atau urin output < 0,5 ml/kgBB/jam selama 6–12 jam. Menurut tingkat keparahannya, kondisi ini dibagi menjadi tahap 1, 2, dan 3, mirip dengan klasifikasi AKIN (Wang K, 2018:816)

Pedoman KDIGO menyoroti diagnosis dan pengobatan dini AKI, dan penanda diagnostik tetap pada tingkat kreatinin serum dan karena tes kreatinin serum bersifat nyaman dan murah, maka dapat

digunakan sebagai indikator klinis praktis. Namun, ada beberapa keterbatasan. Hipoperfusi ginjal karena penyebab prerenal dapat menyebabkan peningkatan kreatinin, meskipun tidak ada gangguan pada parenkim ginjal. Ketika parenkim ginjal terluka, kompensasi ginjal dapat menyebabkan *lag* dalam peningkatan kreatinin. Selain itu, cedera pada 50% ginjal dapat terjadi tanpa peningkatan kadar kreatinin, sehingga diagnosis dan intervensi tertunda. Dengan demikian, penanda baru dengan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi diharapkan dapat membantu diagnosis awal AKI. Saat ini, banyak penelitian yang melaporkan adanya penanda diagnostik awal AKI, beberapa di antaranya adalah uji klinis yang menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang baik, dengan nilai diagnostik awal untuk AKI. Selain itu, penanda biologis yang berbeda telah terbukti menunjukkan berbagai mekanisme luka (Rivers E, 2001:347)

Terbukti, AKI terjadi melalui mekanisme kompleks sering karena beberapa faktor. Mekanisme yang berbeda menyebabkan cedera di berbagai bagian ginjal. Menggunakan penanda yang sama untuk mendiagnosis cedera pada semua subregion ginjal yang disebabkan oleh semua penyakit adalah sukar untuk menetapkan diagnosis yang jelas dan lokalisasi cedera yang akurat. Studi diskret tentang penyakit tertentu dan cedera ginjal yang terkait pasti akan meningkatkan akurasi diagnostik. Sekitar 45-70% AKI dikaitkan dengan sepsis, yang merupakan salah satu penyebab paling penting dari AKI. Selanjutnya, proporsi pasien sepsis dengan cedera ginjal sekunder adalah 16-50%, sedangkan mortalitas sepsis yang terkait dengan AKI hingga 50-60%. Dengan demikian, studi terfokus dari AKI yang diinduksi sepsis dan mencari biomarker yang terkait dengan diagnosis dini akan membantu dalam memecahkan masalah klinis penting dari sepsis dan penyakit AKI (Rivers E, 2001:345).

Penatalaksanaan

Sama seperti penatalaksanaan sepsis secara umum, terapi utama SA-AKI adalah pemberian antibiotika yang sesuai dan perawatan suportif yang baik. Ada beberapa hal yang harus diperhatikan dalam penatalaksanaan SA-AKI

1. Terapi cairan

Pemberian cairan masih merupakan hal yang mendasar pada penanganan sepsis. Pada pasien yang

berespons dengan pemberian cairan (*fluid responder*) secara teori dapat diartikan adalah pasien yang meningkat *Stroke Volume* 10-15% setelah pemberian cairan (*fluid challenge*) 250-500ml, namun ternyata < 40% pasien sepsis yang membutuhkan cairan atau *fluid responder*. Berdasarkan prinsip Frank-Starling, bila *preload* meningkat maka *stroke volume* akan meningkat sampai mencapai volume *preload* yang optimal. Dan bila *preload* yang diberikan tidak lagi dapat meningkatkan *stroke volume*, maka volume cairan yang diberikan dapat berbahaya karena dapat meningkatkan *arterial pressure*, *venous pressure*, dan pada akhirnya dapat meningkatkan *pulmonal hydrostatic pressure*. Kemudian kondisi tersebut akan menstimulasi pelepasan *natriuretic peptide* yang menyebabkan perpindahan cairan dari ruang intravaskuler ke ruang interstitial. Fungsi ginjal juga akan terpengaruh dengan kondisi ini dimana terjadi penurunan GFR akibat peningkatan *venous pressure* yang dapat meningkatkan *subcapsular pressure* pada ginjal akibat perpindahan cairan tersebut.

Pada tahap *stabilization* pasien sudah stabil dan pemberian cairan merupakan terapi maintenance sebesar 1-2ml/kg/jam. Setelah ketiga tahapan diatas selesai dilakukan *deescalation* yaitu mengurangi total cairan tubuh dapat dengan bantuan diuretik atau *Renal Replacement Therapy* (RRT) dengan target balans cairan kumulatif negatif.

Penilaian status volume selama terapi cairan dapat dengan metode *Passive Leg Raising* yang dikombinasikan dengan pengukuran *Stroke Volume* secara *real-time* merupakan prosedur yang terbukti paling presisi dalam menilai status volume secara klinis. Ketersediaan alat ultrasonografi di ICU dapat mencegah terjadinya *fluid overload* dengan menilai *B-line* pada *Lung Ultra Sound* dan *vena cava collapsibility index* untuk menilai *fluid responder*. Target MAP 65-75 mmHg merupakan target yang adekuat untuk dapat menjaga perfusi renal (Finfer S, 2011:96).

Pemilihan cairan juga menjadi pertimbangan pada SA-AKI. *Normal saline* 0,9% sebenarnya adalah cairan nonfisiologis dan kurang baik diberikan pada SA-AKI dibandingkan kristaloid yang lainnya. *Normal saline* dapat menyebabkan *hyperchloremic metabolic acidosis* yang dapat menyebabkan penurunan *Renal Blood Flow* (RBF) dengan cara mengaktifasi mekanisme tubuloglomerular *feedback* dan vasokonstriksi afferent sehingga dapat

meningkatkan risiko cedera pada ginjal yang lebih lanjut. Pada penelitian retrospektif yang melibatkan 60.734 orang dewasa dengan syok septik, normal saline tunggal dapat meningkatkan angka kematian bila dibandingkan dengan cairan kristaloid balance solution. Albumin juga telah diteliti penggunaannya pada pasien sepsis dengan risiko SA-AKI pada *SAFE study* dimana albumin tidak terbukti dapat menurunkan angka mortalitas dan kebutuhan RRT bila dibandingkan dengan cairan kristaloid (Meaney CJ, 2014:655). Sehingga sampai saat ini albumin belum dapat direkomendasikan sebagai cairan resusitasi pada SA-AKI. *Hydroxyethyl Starches* (HES) tidak direkomendasi dan tidak boleh dipakai pada SA-AKI.

2. Vasopressor

Norepinephrine masih menjadi terapi utama pada syok septik dan terbukti dapat meningkatkan MAP dan memperbaiki perfusi ke ginjal. *Norepinephrine* sendiri merupakan pilihan pertama pada berbagai penelitian klinis dan memberikan luaran yang lebih baik serta lebih sedikit efek samping dibandingkan vasopressor lain. Namun karena adanya data penelitian pada hewan yang menunjukkan *norepinephrine* dapat menyebabkan *medullary hypoxia renal* pada SA-AKI, menyebabkan para peneliti mulai mencari vasopressor lain pada kondisi sepsis dan SA-AKI. Vasopresin adalah vasopressor yang paling diminati untuk diteliti sehingga penelitian *Vasopresin and Septic Shock* (VAST) mencoba membandingkan antara *norepinephrine* dengan vasopresin dengan hasil yang sama terhadap luaran dan tidak didapatkannya efek samping dari keduanya. *Levosimendan* adalah obat sensitisasi *calcium* dan memiliki efek inotropik yang sering digunakan pada dekompensasi kordis. Pada satu penelitian kecil menunjukkan dapat meningkatkan *creatinine clearance* dan produksi urin bila dibandingkan dengan *dobutamin*. Namun pada penelitian dengan skala yang lebih besar yang membandingkan dengan *placebo* (MAKE-28) ternyata tidak didapatkan perbedaan terhadap luaran pada ginjal. Sehingga belum ada data yang mendukung penggunaannya pada SA-AKI (Liu KD, Himmelfarb, 2002:5)

3. Antibiotik dan zat nefrotoksik

Angka survival pada pasien sepsis akan menurun 7,6% setiap jamnya bila tidak diberikan terapi antibiotik yang tepat. Berkaitan dengan AKI,

antibiotik vancomycin dilaporkan dapat menyebabkan AKI meskipun pada dosis yang sesuai rekomendasi untuk infeksi yang disebabkan oleh *methicillin-resistance staphylococcus aureus* (MRSA) dan juga dilaporkan bahwa *vancomycin* memperkuat efek nefrotoksik dari *antibiotic piperazilin-tazobactam*. Kemudian zat-zat nefrotoksik lain juga harus dihindari seperti Amphotericin B, zat kontras iodine, gadolinium (zat kontras untuk MRI) yang dapat menyebabkan AKI (Liu KD, Himmelfarb, 2002:15).

4. Renal Replacement Therapy (RRT)

Ada beberapa aspek yang harus diperhatikan pada terapi pengganti ginjal yaitu indikasi, waktu, modalitas dan dosis yang diberikan. Indikasi klinis yang selama ini diketahui adalah Acidosis, gangguan Elektrolit, Intoksikasi, *O-fluid Overload* dan Uremia (A-E-I-O-U) dapat diaplikasikan pada SA-AKI. Asidosis Metabolik berat, *fluid overload* dan uremia merupakan tiga besar indikasi RRT yang paling sering pada SA-AKI (Liu KD, Himmelfarb, 2002:911)

Kriteria *Renal Replacement Therapy* (hemodialisis) pada pasien kritis dengan AKI diantaranya:

- Oligouria: produksi urin < 2000 ml dalam 12 jam
- Anuria: produksi urin < 50 ml dalam 12 jam
- Hiperkalemia: kadar kalium > 6,5 mmol/L
- Asidemia (keracunan asam) yang berat: pH < 7,0
- Azotemia: kadar urea > 30 mmol/L
- Ensefalopati uremikum
- Neuropati/miopati uremikum
- Perikarditis uremikum
- Abnormalitas konsentrasi natrium plasma > 155 mmol/L atau < 120 mmol/L
- Hipertermia
- Keracunan obat

Waktu inisiasi RRT, data yang tersedia masih berbeda-beda. Meskipun efek yang tidak diinginkan telah dilaporkan akibat terlambatnya inisiasi RRT yang menyebabkan meningkatnya angka mortalitas dan luaran yang jelek pada SA-AKI (Bauman CS, 2002:10). Sampai saat ini waktu inisiasi RRT masih bersifat individual. Bouman dkk menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap luaran ginjal pada early dan late hemofiltrasi di pasien yang mampu bertahan hidup. Ada dua penelitian besar yang secara spesifik didesain untuk menentukan waktu inisiasi RRT pada kondisi pasien sakit kritis dengan kesimpulan yang berlawanan. Penelitian

ELAIN yang membandingkan *early versus late* inisiasi RRT memperlihatkan keuntungan dari early strategy pada penurunan angka mortalitas. Sementara pada penelitian AKIKI menunjukkan hasil yang berlawanan, yaitu *early strategy* memberikan hasil yang negatif (Liu KD, Himmelfarb, 2002:915). Pada kedua penelitian ini terdapat perbedaan kriteria inklusi, dimana pada penelitian ELAIN pasien pada kondisi KDIGO stage 2 dengan skor SOFA 15,6-16,0 sedangkan pada penelitian AKIKI pasien pada kondisi KDIGO stage 3 dengan skor SOFA 10,8-10,9. Mungkin karena perbedaan kriteria inklusi ini didapatkan hasil yang berlawanan.

Namun pada saat ini ada sebuah penelitian yang masih berlangsung, yaitu penelitian STARRT-AKI (*standard vs accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury*) yang mungkin dapat menjawab tentang waktu inisiasi RRT terbaik. Modalitas RRT yang paling tepat pada SA-AKI juga masih berbeda-beda, beberapa penelitian menunjukkan keuntungan dari *Continuous Renal Replacement Therapy* (CRRT) dibandingkan dengan *Intermittent Hemodialysis* (IHD) terhadap angka survival dan lamanya waktu perbaikan fungsi ginjal. Meskipun CRRT lebih superior dari IHD berdasarkan kemampuan *fluid removal*-nya dan lebih sedikit kejadian hipotensi pada pasien, namun CRRT memerlukan biaya yang cukup mahal dibandingkan IHD.

Dosis CRRT yang digunakan saat ini bersumber dari dua penelitian besar dengan pasien sepsis namun tidak spesifik pada SA-AKI yaitu 20-25ml/kg/jam. Menurut penelitian yang dilakukan Aydogdu, CRRT yang disarankan pada kondisi SA-AKI yaitu 30-35ml/kg/jam (Aydogdu M, 2013:246). Namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa meningkatkan dosis CRRT tidak memberikan manfaat dan memperbaiki angka bertahan hidup pasien.

5. Antimikroba selama CRRT

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

6. Diuretik

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

Prognosis

Dibandingkan dengan etiologi AKI lainnya, sepsis AKI mungkin memiliki implikasi prognostik spesifik. Dalam Sebagian besar laporan, dengan tingkat kematian jangka pendek yang lebih tinggi. Dalam analisis subkelompok percobaan *BEST Kidney*, kemungkinan kematian di rumah sakit adalah 50% lebih tinggi pada sepsis AKI dibandingkan dengan non-sepsis AKI. Jelas, prognosis yang berbeda antara sepsis AKI dan non-sepsis AKI sebagian besar dipengaruhi oleh komposisi kelompok non-sepsis dan proporsinya dari kondisi dengan prognosis buruk (seperti syok kardiogenik). Selain itu, peran membingungkan dalam hubungan antara sepsis AKI dan mortalitas perlu diatasi karena semua penelitian secara konsisten melaporkan keparahan penyakit yang lebih tinggi saat onset dan lebih sering membutuhkan RRT pada pasien tersebut (Bellomo R, 2017:28).

Dalam studi *BEST Kidney* ada kecenderungan untuk kreatinin serum yang lebih rendah dan ketergantungan RRT (9 vs.14%, $P = 0,052$). Jelas, banyak faktor lain yang mungkin memainkan peran dalam pemulihan ginjal seperti modalitas RRT, waktu RRT, dan lebih lanjut nefrotoksik atau penghambatan iskemik. Pemulihan ginjal juga sangat dipengaruhi oleh kondisi premorbid seperti yang diilustrasikan oleh penelitian observasional multisentris Prancis, yang menunjukkan bahwa pasien diabetes dengan sepsis AKI yang selamat ke rumah sakit cenderung lebih membutuhkan RRT jangka panjang dan memiliki tingkat serum kreatinin yang lebih tinggi. Terlepas dari pemulihan jangka pendek, bagaimanapun, sekarang jelas bahwa bahkan satu episode AKI dikaitkan dengan risiko yang lebih besar

dari CKD berikutnya dan bahkan penyakit ginjal stadium akhir (Shankar-Hari M, 2016:315).

PENUTUP

Kesimpulan

Sepsis AKI adalah sindrom klinis akibat kerusakan akut pada fungsi dan kerusakan organ yang berhubungan dengan *outcome* jangka panjang yang merugikan tergantung pada tingkat keparahan dari kerusakan organ yang mendasarinya. Umumnya, manifestasi klinis AKI lebih didominasi oleh faktor-faktor presipitasi atau penyakit utamanya, identifikasi yang cepat tentang kejadian SA-AKI, antibiotika dan terapi cairan yang tepat merupakan tindakan yang krusial dalam manajemen SA-AKI. Tersedianya modalitas support organ seperti CRRT di perawatan ICU dapat membantu pasien dengan sepsis dalam bertahan hidup akibat gagal organ ginjal yang sering terjadi.

Saran-Saran

Pemahaman tentang sepsis dan endotoksin yang dapat menyebabkan SA-AKI belum diketahui secara lengkap. Beberapa bukti memperlihatkan bahwa hipoperfusi mikrosirkulasi renal, kurangnya energi untuk sel, disfungsi mitokondria, *cedera endotel*, dan *cycle cell* arrest dapat menyebabkan SA-AKI. Identifikasi yang cepat tentang kejadian SA-AKI, antibiotika dan terapi cairan yang tepat merupakan tindakan yang krusial dalam manajemen SA-AKI. Tersedianya modalitas support organ seperti CRRT di perawatan ICU dapat membantu pasien dengan sepsis dalam bertahan hidup akibat gagal organ ginjal yang sering terjadi. Penelitian-penelitian lebih lanjut yang berkaitan dengan SA-AKI masih terus berlanjut dan diharapkan dapat menjadi dasar untuk membuat suatu panduan klinis dalam manajemen SA-AKI.

DAFTAR PUSTAKA

- Aydogdu M, Gursel G, Sancak B, Yeni S, Sari G, Tasyurek S, Turk M, Yuksel S, Senes M, Ozis TN. The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients. *Disease Markers*. 34(4):237-46. doi: 10.3233/DMA-130966. 2013.
- Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med*. May;35(5):871-81. doi: 10.1007/s00134-008-1367-2. 2009.

- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute Kidney Injury in Sepsis. *Intensive Care Med.* Jun;43(6):816-828. doi: 10.1007/s00134-017-4755-7 2017.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* Aug;8(4):R204-12. doi: 10.1186/cc2872. 2004.
- Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. *Critical Care Medicine.* Oct;30(10):2205-11. doi: 10.1097/00003246-200210000-00005. 2002.
- Di Nardo M, Ficarella A, Ricci Z, Luciano R, Stoppa F, Picardo S, Picca S, Muraca M, Cogo P. Impact of severe sepsis on serum and urinary biomarkers of acute kidney injury in critically ill children: An observational study. *Blood Purification.* 35(1-3):172-6. doi: 10.1159/000346629. 2013.
- Doi K. Role of kidney injury in sepsis. *Journal of Intensive Care.* 4, 17. 2016.
- Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ.* doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i1585> 2016.
- Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* Aug;41(8):1411-23. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7 2015.
- KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2:1-138. 2012.
- Melyda. Diagnosis dan Tatalaksana Acute Kidney Injury (AKI) pada Syok Septik. *CKD- 259.* 2017.
- Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, Soroko SH, Mehta RL, Chertow GM. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* Sep;1(5):915-9. doi: 10.2215/CJN.01430406. 2006.
- Marik P. E, Taeb A.M., SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis.* Apr; 9(4): 943-945. doi: 10.21037/jtd.2017.03.125. 2017.
- Marik PE. Fluid therapy in 2015 and beyond: The mini- fluid challenge and mini- fluid bolus approach. *British Journal of Anaesthesiology.* Sep;115(3):347-9. doi: 10.1093/bja/aev169 2015.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 11(2): R31. doi: 10.1186/cc5713. 2007.
- Rajapakse S, Rodrigo C, Wijewickrema E. Management of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *SLJCC.* 2009.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine.* 345:1368-1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307. 2001.
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016.
- Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nature Review Nephrology.* Apr;7(4):189-200. doi: 10.1038/nrneph.2011.16. 2011.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005.
- Wang K, Xie S, Xiao K, Yang P, He W, Xie L. Biomarkers of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *BioMed Research International.* Apr 24;2018:6937947. doi: 10.1155/2018/6937947. 2018.
- Zhang Z. Biomarkes, diagnosis and management of sepsis-induced acute kidney injury: a narrative review. *Heart, Lung and Vessels.* 7(1): 64-73. 2015.