

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Acute kidney injury (AKI) merupakan bagian dari spektrum penyakit dan gangguan ginjal akut yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara cepat dan bermakna yang berlangsung dalam 7 hari karena berbagai penyebab potensial. Secara klinis, *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) Update tahun 2023 mendefinisikan AKI sebagai peningkatan kreatinin serum $\geq 0,3$ mg/dl dalam waktu 48 jam atau peningkatan lebih dari 1,5 kali kadar awal yang diduga terjadi dalam 1 minggu dan/atau disertai penurunan jumlah urin kurang dari 0,5 ml/kg/jam dalam waktu 6 jam terakhir.^{1,2}

Insiden AKI secara global bervariasi antarnegara berkisar 114 – 174 kasus per 10.000 penduduk. Sebanyak 24% diantaranya terjadi selama rawatan di rumah sakit dan angka ini akan semakin meningkat pada rawatan dengan penyakit kritis. Pola yang hampir sama juga ditemukan di kawasan Asia. Studi berbasis pasien rawatan di rumah sakit oleh Yang et al. (2018) menunjukkan insiden AKI di China sebanyak 2,3% dan 30% diantaranya merupakan pasien dengan rawatan intensif. Sedangkan insiden AKI di Jepang dan Korea Selatan berturut-turut sebanyak 6,9% dan 1,2% dengan 40% diantaranya merupakan pasien rawatan intensif.^{2,3}

Meskipun belum terdapat angka nasional AKI di Indonesia, studi di beberapa rumah sakit vertikal berbasis pasien rawatan intensif menunjukkan hasil bervariasi. Insiden AKI di RS dr. Cipto Mangunkusumo tahun 2015 – 2016

sebanyak 12,25%, RS Hasan Sadikin Bandung pada tahun 2018 sebanyak 41,2% dan RS Dr. M. Djamil Padang tahun 2023 sebanyak 36,4%. Adanya variasi ini diduga berkaitan dengan faktor sosiodemografi, komorbid dan kriteria AKI yang digunakan.^{4,5}

Sepsis merupakan penyebab 45 – 70% AKI pada penyakit kritis. Kondisi ini akan menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan AKI karena penyebab lain. Peerapornratana et al. (2019) menjelaskan AKI pada sepsis menyebabkan risiko kematian selama rawatan 1,48 kali, memperpanjang lama rawatan, dan memiliki angka kekambuhan tinggi. Dampak jangka panjangnya penyintas AKI akan memiliki risiko penyakit ginjal kronik (PGK) 8,8 kali dibandingkan non-AKI. Deteksi awal dan tatalaksana yang tepat dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas hingga 42.000 kasus per tahun.^{6,7,8}

Karakteristik AKI pada sepsis ditandai dengan penurunan cepat fungsi ginjal, kerusakan sel epitel tubular, dan akumulasi sitokin proinflamasi. Kondisi patologis diatas disertai kebutuhan akan tatalaksana yang cepat dan tepat menyebabkan penegakkan diagnosis AKI berbasis kreatinin serum memiliki keterbatasan. Zou et al. (2022) menerangkan peningkatan kreatinin serum terjadi dalam 24 – 36 jam setelah terjadi injuri. Hal ini terjadi karena mekanisme *fail to rise* dan efek hemodilusi sehingga kadar kreatinin serum tidak dapat menggambarkan kondisi faktual tubulointerstitial. Selain itu, kadar kreatinin serum dipengaruhi oleh beberapa kondisi seperti: usia, jenis kelamin, volume cairan tubuh, penggunaan diuretik dan obat antihipertensi yang bekerja pada sistem renin angiotensin aldosteron (RAA).^{9,10}

Konsensus *Acute Disease Quality Initiative* (ADQI) ke-28 merekomendasikan penggunaan biomarker tambahan dalam mendiagnosis AKI pada sepsis. Tujuannya adalah untuk deteksi dini dan penanganan yang tepat sebelum terjadinya komplikasi yang bersifat menetap. Implikasinya, beberapa protein dengan berat molekul rendah dengan karakteristik difiltrasi bebas di glomerulus atau berkaitan dengan cedera dan kerusakan jaringan diteliti sebagai biomarker potensial AKI. Namun, belum terdapat satu biomarker yang dapat dijadikan sebagai baku emas diagnosis AKI.^{6,10,11}

Proenkephalin A 119 – 159 (PENK) serum merupakan salah satu biomarker potensial diagnosis AKI. PENK memiliki berat molekul rendah, tidak terikat dengan protein plasma, serta kadarnya tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin dan usia. Proenkephalin A merupakan prekursor PENK yang banyak ditemukan di sel saraf pusat, ginjal dan jantung. Saat teraktivasi, proenkephalin A akan dipecah menjadi peptida aktif enkephalin dan peptida inaktif yaitu PENK. Pada kondisi fisiologis, enkephalin berikatan dengan reseptor opioid delta (DOR) yang banyak ditemukan di sel epitel tubulus proksimal ginjal untuk menjalankan fungsi regulator seperti: diuresis dan natriuresis. Pada saat terjadi injuri, proenkephalin A akan teraktivasi untuk mempersiapkan sel beradaptasi dengan kondisi iskemik melalui penurunan metabolisme sel dan modulasi angiogenesis.^{12,13,14}

Penggunaan PENK sebagai biomarker diagnostik AKI pada sepsis telah disetujui oleh *European Conformity* (CE). Penelitian multisenter di Eropa melaporkan nilai rerata kadar PENK serum pada populasi sehat <60 pmol/L dan ambang batas diagnostik AKI yang beragam. Studi metanalisis Lin et al. (2023)

melaporkan peningkatan kadar PENK serum $\geq 57,5$ pmol/L menunjukkan nilai diagnostik AKI baik pada berbagai populasi penyakit kritis. Studi ini menunjukkan kadar PENK serum akan mengalami peningkatan 12 jam lebih awal dibandingkan kreatinin serum. Pada populasi sepsis, studi Rosengvist et al. (2019) di Swedia menunjukkan peningkatan kadar PENK serum >100 pmol/L pada saat terdiagnosis sepsis berisiko 3,5 kali mengalami AKI dalam 48 jam pertama rawatan. Studi serupa di Jerman pada tahun 2024 melaporkan peningkatan kadar PENK serum >89 pmol/L pada saat di IGD memiliki potensi diagnostik awal AKI yang baik.^{6,15,16}

Studi terkait potensi diagnostik PENK serum terhadap AKI di Asia masih terbatas. Studi Kim et al. (2017) di salah satu rumah sakit di Korea Selatan melaporkan peningkatan kadar PENK serum linier dengan derajat AKI dan severitas sepsis. Penelitian ini juga menunjukkan PENK serum memiliki nilai diagnostik AKI yang lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) serum. Pada populasi sepsis non-AKI, kadar PENK relatif sama dengan normal, sedangkan kadar NGAL mengalami peningkatan signifikan. Hal ini disebabkan oleh kadar NGAL serum dipengaruhi oleh proses inflamasi sistemik. Terdapat satu penelitian serupa di Indonesia namun belum menunjukkan hasil yang memuaskan. Oleh karena hal diatas, penulis tertarik meneliti nilai diagnostik PENK serum untuk mendiagnosis AKI pada sepsis.¹⁷

1.2. Rumusan Masalah

Berapakah nilai diagnostik proenkephalin A 119-159 (PENK) serum untuk mendiagnosis AKI pada pasien sepsis?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui nilai diagnostik proenkephalin A 119-159 (PENK) serum untuk mendiagnosis AKI pada pasien sepsis.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui ambang batas optimal proenkephalin A 119 – 159 (PENK) serum untuk mendiagnosis AKI pada sepsis.
2. Mengetahui sensitivitas pemeriksaan proenkephalin A 119 – 159 (PENK) serum untuk mendiagnosis AKI pada sepsis.
3. Mengetahui spesifisitas pemeriksaan proenkephalin A 119 – 159 (PENK) serum untuk mendiagnosis AKI pada sepsis.
4. Mengetahui nilai duga positif pemeriksaan proenkephalin A 119 – 159 (PENK) serum untuk mendiagnosis AKI pada sepsis.
5. Mengetahui nilai duga negatif pemeriksaan proenkephalin A 119 – 159 (PENK) serum untuk mendiagnosis AKI pada sepsis.
6. Mengetahui akurasi diagnosis pemeriksaan proenkephalin A 119-159 (PENK) serum untuk mendiagnosis AKI pada sepsis.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tambahan terkait proenkephalin A 119-159 (PENK) serum untuk mendiagnosis AKI pada sepsis.
2. Pemeriksaan proenkephalin A 119-159 (PENK) serum dapat digunakan untuk mendiagnosis AKI pada sepsis secara cepat dan tepat.

3. Pemeriksaan proenkephalin A 119-159 (PENK) serum diharapkan dapat meningkatkan kualitas layanan pasien sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas terkait AKI pada sepsis.

