

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sepsis merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, terutama di unit perawatan intensif. Sepsis merupakan disfungsi organ yang mengancam jiwa disebabkan oleh disregulasi respons imun tubuh terhadap infeksi (Zarbock *et al.*, 2023). Insiden sepsis di dunia sekitar 677,5 kasus per 100.000 penduduk dengan angka bervariasi antar regional dan negara. Prevalensi sepsis di dunia pada tahun 2020 menurut World Health Organization (WHO) adalah 48,9 juta kasus (Rudd *et al.*, 2020).

Syok sepsis adalah keadaan sepsis yang paling berat, ditandai oleh hipotensi persisten yang membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan *mean arterial pressure* (MAP) ≥ 65 mmHg dan laktat serum > 2 mmol/L meskipun telah diberikan resusitasi cairan yang adekuat (Srzcic *et al.*, 2022). Disfungsi organ meningkat pada keadaan syok sepsis akibat gangguan sirkulasi dan metabolik seluler. Beberapa penelitian epidemiologi mencatat kejadian *acute kidney injury* (AKI) terjadi sekitar 50% pada pasien sepsis dan peningkatan signifikan yaitu 51- 64% kejadian pada syok sepsis (Setyawati *et al.*, 2021).

Salah satu komplikasi paling sering dari sepsis adalah AKI (Xu & Zhang, 2025). *Acute kidney injury* merupakan penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba dan reversibel, sehingga menyebabkan retensi produk sisa metabolisme dalam darah dan berpotensi mengakibatkan komplikasi berat atau kematian jika tidak ditangani tepat waktu (Tamargo *et al.*, 2024; Anteneh *et al.*, 2025). Pemulihan dari keadaan AKI tidak selalu terjadi. *Acute kidney injury* dapat berkembang

menjadi *acute kidney disease* (AKD), *chronic kidney disease* (CKD), hingga menjadi *end stage renal disease* (ESRD), peningkatan risiko komplikasi kardiovaskular, episode AKI berulang, dan kematian jika kondisi tersebut tidak dideteksi dan ditatalaksana dengan baik (Alkhunaizi & Al Shammary, 2020; White *et al.*, 2023).

Sepsis dan AKI sangat umum terjadi pada pasien kritis. Sepsis merupakan penyebab utama AKI pada pasien di ICU. *Acute kidney injury* merupakan komplikasi pada 50% pasien sepsis. Keadaan sepsis dan AKI yang terjadi bersamaan disebut *sepsis-associated acute kidney injury* (SA-AKI). Kejadian SA-AKI telah terbukti memperpanjang lama rawatan serta menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan pada pasien dengan penyakit kritis (Monard *et al.*, 2024). Kejadian SA-AKI terdapat pada 35-70% pasien sakit kritis. Studi kohort retrospektif di Asia menunjukkan insiden AKI pada sepsis terjadi pada 49% kasus. Penelitian di Afrika Selatan menunjukkan sepsis adalah penyebab paling umum dari AKI dengan insiden pada 60% pasien (Mweene *et al.*, 2022). Penelitian multinasional dengan sampel 4.727 pasien AKI dari 730 ICU pada 84 negara menunjukkan AKI paling banyak terjadi pada pasien dengan sepsis (68%) dibandingkan pasien tanpa sepsis. Tindakan *renal replacement therapy* (RRT) pada pasien AKI dengan sepsis lebih tinggi dibandingkan pasien AKI tanpa sepsis (Kulkarni & Bhosale, 2020). Penelitian oleh Kahar (2024) pada ICU di tiga rumah sakit Sumatera Barat juga menunjukkan bahwa sepsis merupakan komorbid terbanyak pada AKI dengan insiden 43%.

Patofisiologi AKI yang terjadi pada sepsis diakibatkan disfungsi mikrovaskular, respons inflamasi berlebihan, cedera reperfusi, dan hipoperfusi

sehingga menyebabkan cedera tubular akut. Keadaan syok sepsis memperparah kejadian ini. Hipotensi dan MAP yang rendah menyebabkan keadaan hipoperfusi ke ginjal pada sepsis yang sudah berat menjadi makin parah (Pickkers *et al.*, 2021; Xu & Zhang, 2025).

Kejadian AKI dianggap berhubungan dengan sepsis (SA-AKI) pada AKI yang terjadi diantara hari pertama hingga ketujuh setelah didiagnosis sepsis sesuai kriteria Acute Disease Quality Initiative (ADQI) (White *et al.*, 2023). *Sepsis associated-acute kidney injury* diklasifikasikan menjadi *early* SA-AKI yaitu AKI terjadi hingga 48 jam setelah diagnosis sepsis dan *late* SA-AKI yaitu AKI terjadi antara 48 jam dan 7 hari setelah diagnosis sepsis. Sampai saat ini belum banyak penelitian mengenai perbedaan klinis serta perbedaan kadar biomarker pada *early* SA-AKI dan *late* SA-AKI, tetapi keadaan *late* SA-AKI dianggap berkorelasi dengan keparahan AKI dan prognosis SA-AKI yang lebih buruk (Zarbock *et al.*, 2023).

Keparahan kondisi AKI dinilai dengan derajat AKI. Derajat AKI dibagi menjadi tiga kelompok yaitu AKI derajat 1, AKI derajat 2, dan AKI derajat 3 menurut klasifikasi Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012. Derajat AKI dinilai berdasarkan dua biomarker fungsional yaitu kreatinin serum dan *urine output* (KDIGO, 2023).

Diagnosis dini dan akurat keadaan AKI masih menjadi tantangan meskipun dampak klinis SA-AKI sangat besar. Kriteria diagnosis AKI yang mengandalkan kreatinin serum dan *urine output* memiliki keterbatasan. Kreatinin sebagai penanda AKI memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah, hal ini akibat perubahan kadar kreatinin yang tertunda setelah terjadi cedera ginjal. Peningkatan

kreatinin serum terjadi 24-36 jam setelah terjadi cedera ginjal. Hal ini terjadi karena mekanisme *fail to rise* dan hemodilusi pada sepsis sehingga tidak menggambarkan kondisi faktual tubulointerstitial dan memperlambat terapi. Kadar kreatinin serum juga dipengaruhi oleh beberapa kondisi seperti usia, jenis kelamin, volume cairan tubuh, penggunaan diuretik, dan obat antihipertensi. Pengukuran *urine output* memiliki bias yang besar karena bergantung pada terapi cairan, volume cairan tubuh, dan penggunaan diuretik (Zou *et al.*, 2022).

Beberapa biomarker baru yang telah dikembangkan terbukti mendeteksi AKI lebih awal dan lebih sensitif dibandingkan kreatinin serum (Ostermann *et al.*, 2020). Konferensi Konsensus ADQI 23 mengusulkan penggabungan biomarker cedera dan fungsional ginjal dengan pengukuran kreatinin serum untuk meningkatkan sensitivitas definisi AKI. Derajat 1S (AKI subklinis) didefinisikan dengan bukti biomarker positif dari cedera ginjal yang tidak memenuhi kriteria AKI derajat 1 (KDIGO) berdasarkan kreatinin dan *urine output* (kadar kreatinin dan *urine output* masih dalam batas normal) (Ostermann *et al.*, 2020). Data Protocolized Care for Early Septic Shock (ProCESS) pada tahun 2022 menunjukkan bahwa derajat AKI tertentu yang memiliki nilai biomarker AKI lebih tinggi (derajat 1B, 2B dan 3B), dikaitkan dengan risiko kematian 30 hari yang lebih tinggi daripada derajat 1A, 2A, dan 3A (Zarbock *et al.*, 2023).

Beberapa biomarker telah diteliti untuk menilai potensi dan peran terhadap keadaan AKI. Biomarker AKI ini diharapkan dapat mendeteksi AKI lebih awal, menilai keparahan AKI, atau memprediksi prognosis pada AKI. Beberapa biomarker diklasifikasikan sesuai karakteristik AKI, yaitu biomarker stress sel ((TIMP-2)-(IGFBP7)), biomarker cedera ginjal (KIM-1, L-FABP, NGAL), dan

biomarker fungsional (Cystatin C, Proenkephalin A) (Albert *et al.*, 2021; Zarbock *et al.*, 2023). Masing-masing biomarker ini mempunyai kelebihan dan kekurangan. Cystatin C difiltrasi bebas di ginjal, tetapi memiliki kekurangan karena dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, keadaan inflamasi, diabetes, hipoalbuminemia, CKD, dan pemakaian glukokortikoid. *Kidney injury molecule-1* (KIM-1) digunakan untuk diagnosis AKI, dan menilai keparahan AKI, tetapi memiliki kekurangan karena kadar biomarker ini baru meningkat setelah 24 jam terjadi cedera ginjal. *Liver-type fatty acid binding protein* (L-FABP) digunakan dalam mendiagnosis AKI, tetapi memiliki kekurangan karena dipengaruhi oleh keadaan anemia. Proenkephalin A difiltrasi bebas di ginjal, digunakan untuk diagnosis AKI, menilai keparahan, dan perbaikan kondisi AKI, tetapi meningkat pada CKD (Ostermann *et al.*, 2024).

Proenkephalin A plasma merupakan salah satu biomarker potensial diagnosis AKI. Proenkephalin A memiliki berat molekul rendah (4,5 kDa) dan kadar biomarker ini tidak dipengaruhi jenis kelamin dan usia. Proenkephalin A merupakan opioid endogen yang berikatan spesifik dengan *delta opioid reseptor* (DOR), ditemukan terutama di otak dan ginjal. Proenkephalin A pada keadaan fisiologis berada dalam kadar rendah dan berfungsi sebagai regulator, seperti diuresis, natriuresis, dan menghambat hormon antidiuretik. Kadar Proenkephalin A pada kondisi AKI mengalami peningkatan melalui *hypoxic inducible factor-1 α* (HIF-1 α) dan berfungsi sebagai *brake system* dari *reactive oxygen spesies* (ROS) yang dihasilkan saat terjadi cedera ginjal (Chen *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2023).

Beberapa penelitian mengenai peran Proenkephalin A sebagai biomarker AKI, menyimpulkan Proenkephalin A sebagai biomarker fungsi ginjal yang

menjanjikan. Kadar Proenkephalin A mengalami peningkatan 12 jam lebih awal. Kadar Proenkephalin A dengan *cut off* $\geq 57,5$ pmol/L menunjukkan nilai diagnostik yang baik untuk deteksi dini AKI (Lin *et al.*, 2023). Penelitian Beunders *et al.* (2023) menunjukkan akurasi Proenkephalin A yang lebih baik dibandingkan kreatinin dalam memprediksi laju filtrasi glomerulus aktual (mGFR) dan peningkatan konsentrasi Proenkephalin A berhubungan dengan kejadian AKI. Puspitasari *et al.* tahun 2025 melakukan penelitian mengenai peran Proenkephalin A dibandingkan presepsin dan KIM-1 sebagai biomarker diagnosis dan prediktor keparahan SA-AKI. Ketiga biomarker ini tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan untuk diagnostik dan keparahan pasien SA-AKI (Puspitasari *et al.*, 2025).

Penelitian Lima *et al.* (2022) yang melibatkan pasien pre dan paska transplantasi hati menunjukkan kadar Proenkephalin A yang meningkat pada AKI derajat berat (derajat 3) dibandingkan AKI derajat ringan (derajat 0-2) paska transplantasi hati. Hal ini menunjukkan korelasi kadar Proenkephalin A dengan derajat AKI (Lima *et al.*, 2022). Penelitian mengenai peran Proenkephalin A pada pasien sepsis dan syok sepsis oleh Schulte *et al.* tahun 2024, menunjukkan peningkatan kadar Proenkephalin A sesuai dengan derajat AKI. Penelitian ini menemukan median kadar Proenkephalin A pada pasien tanpa AKI (49,8 pmol/L), AKI derajat 1 (118,8 pmol/L), AKI derajat 2 (145,8 pmol/L), dan AKI derajat 3 (165,1 pmol/L) (Schulte *et al.*, 2024). Penelitian pada pasien sakit kritis menunjukkan bahwa terdapat perbedaan signifikan kadar Proenkephalin A plasma pada sepsis, di mana pasien dengan AKI derajat 3 memiliki kadar Proenkephalin A yang lebih tinggi dibandingkan dengan AKI derajat 1. Hal ini mengindikasikan

bahwa Proenkephalin A tidak hanya sebagai penanda kerusakan ginjal, tetapi juga berkorelasi dengan tingkat keparahan cedera ginjal (Liu *et al.*, 2020).

Penelitian sebelumnya telah banyak meneliti peran diagnostik Proenkephalin A terhadap AKI. Pemahaman kejadian SA-AKI pada keadaan syok sepsis dan sepsis, serta pada *early* dan *late* SA-AKI sangat penting dalam membantu tatalaksana lebih baik pada pasien SA-AKI, dan pemahaman tentang perbedaan kadar Proenkephalin A berdasarkan derajat AKI pada SA-AKI dapat memberikan alat diagnostik dan prognostik yang lebih baik, memungkinkan stratifikasi risiko yang lebih akurat bagi klinisi untuk keputusan terapeutik yang lebih tepat dan intervensi yang lebih awal untuk meningkatkan luaran pada pasien SA-AKI. Penelitian mengenai perbedaan kadar Proenkephalin A terhadap derajat AKI pada SA-AKI masih terbatas, sehingga peneliti tertarik untuk meneliti perbedaan kadar Proenkephalin A berdasarkan derajat AKI pada pasien SA-AKI.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan paparan pada latar belakang, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Berapakah distribusi frekuensi pasien SA-AKI berdasarkan status sepsis?
2. Berapakah distribusi frekuensi pasien SA-AKI berdasarkan kalsifikasi SA-AKI?
3. Berapakah distribusi frekuensi pasien SA-AKI berdasarkan derajat AKI?
4. Apakah terdapat perbedaan kadar Proenkephalin A berdasarkan derajat AKI pada pasien SA-AKI?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan kadar Proenkephalin A berdasarkan derajat AKI pada pasien SA-AKI.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi frekuensi pasien SA-AKI berdasarkan status sepsis.
2. Mengetahui distribusi frekuensi pasien SA-AKI berdasarkan klasifikasi SA-AKI.
3. Mengetahui distribusi frekuensi pasien SA-AKI berdasarkan derajat AKI.
4. Menganalisis perbedaan kadar Proenkephalin A berdasarkan derajat AKI pada pasien SA-AKI.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Manfaat bagi peneliti yaitu memahami peran Proenkephalin A pada pasien SA-AKI berdasarkan derajat AKI.

1.4.2 Bagi Klinisi

Manfaat bagi klinisi yaitu dengan pemeriksaan Proenkephalin A dapat menggambarkan derajat AKI pada SA-AKI sehingga dapat mentatalaksana pasien SA-AKI lebih baik.

1.4.3 Bagi Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Hasil penelitian ini dapat memberikan data dasar perbedaan kadar Proenkephalin A berdasarkan derajat AKI sehingga pemeriksaan Proenkephalin A dapat digunakan untuk menggambarkan derajat AKI pada pasien SA-AKI.