

Korelasi antara *Doppler-Based Renal Resistive Index* dan Nilai Kreatinin pada Pasien Sakit Kritis

Dedi Tanto,^{1,2} Erwin Pradian,² Muchammad Erias Erlangga²

¹ RSUD Muara Dua, Ogan Komering Ulu Selatan, Sumatera Selatan, Indonesia

² Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran/RSUP. Dr. Hasan Sadikin Bandung, Indonesia

Abstrak

Indeks resistiksi renal/*renal resistive index* (RRI) merupakan pemeriksaan ultrasonografi non invasif untuk menilai renovascular dan dapat dilakukan dengan prinsip *point-of-care testing* (POCT) RRI merefleksikan perubahan aliran darah arteri intrarenalis, yang dapat terganggu pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal, yang tercermin dalam peningkatan nilai kreatinin serum. Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan desain potong lintang, bertujuan untuk mengetahui hubungan antara RRI dan nilai kreatinin serum pada pasien sakit kritis di ICU RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, dari Mei hingga Agustus 2023. Sebanyak 51 pasien berusia 18–65 tahun menjalani pemeriksaan RRI dan kreatinin serum pada 24 jam pertama dan kedua setelah masuk ICU. Analisis korelasi Spearman menunjukkan nilai R sebesar 0,538, koefisien determinasi (r^2) sebesar 0,298, dan nilai $p < 0,001$. Hasil ini menunjukkan korelasi positif moderat antara RRI dan nilai kreatinin serum. Simpulan, *Doppler based renal restrictive index* memiliki korelasi positif dengan nilai kreatinin pada pasien sakit kritis dengan kekuatan korelasi moderate.

Kata kunci: Kreatinin serum; RRI; sakit kritis

Correlation between Doppler-Based Renal Resistive Index and Serum Creatinine Levels in Critically Ill Patients: A Cross-Sectional Study

Abstract

The Renal Resistive Index (RRI) is a non-invasive ultrasonographic assessment used to evaluate renovascular status and can be performed as a point-of-care test (POCT). RRI reflects alterations in intrarenal arterial blood flow, which may be compromised in patients with renal dysfunction, as indicated by elevated serum creatinine levels. This observational analytical study with a cross-sectional design aimed to investigate the correlation between RRI and serum creatinine levels in critically ill patients admitted to the ICU at RSUP Dr. Hasan Sadikin Hospital, Bandung, from May to August 2023. A total of 51 patients aged 18–65 years underwent RRI and serum creatinine measurements within the first 24 hours and second 24 hours following ICU admission. The Spearman correlation analysis produced an R value of 0.538, a coefficient of determination (r^2) of 0.298, and a p-value < 0.001 . Conclusion, doppler based renal restrictive index has a positive correlation with serum creatinine levels in critically ill patients.

Keywords: Critical illness; renal resistive index; serum creatinine

Korespondensi: Dedi Tanto, dr. SpAn-TI, RSUD Muara Dua Ogan Komering Ulu Selatan, Jl. Rantau Panjang Buay Rawan Sumatera Selatan, E-mail: dtanto2003@yahoo.com

Pendahuluan

Tingkat insidensi *Acute Kidney Injury* (AKI) di ruang rawat intensif/*Intensive Care Unit* (ICU) menunjukkan hasil varian yang cukup luas. Hal ini disebabkan adopsi kriteria klasifikasi *risk, injury, failure, loss, end stage renal disease* (RIFLE) *acute kidney injury network* (AKIN), dan *kidney disease improving global outcomes* (KDIGO). Tingkat insidensi AKI dengan menggunakan kriteria AKI berdasarkan KDIGO menyatakan tingkat insidensi AKI di ICU adalah sebesar 57,3%. Hal tersebut menyerupai dengan hasil studi epidemiologi di China yang menyatakan bahwa tingkat insidensi AKI di ICU China adalah 51%. AKI didefinisikan sebagai suatu kelainan penurunan fungsi ginjal yang ditandai dengan peningkatan nilai kadar kreatinin lebih atau sama dengan 0,3 mg/dL dalam waktu 48 jam atau peningkatan nilai kreatinin sama dengan atau lebih dari 1,5 kali nilai ambang batas dalam waktu 7 hari atau penurunan produksi urin kurang dari 0,5 mL/kgBB/jam selama 6 jam.¹⁻⁵

Kelainan penurunan fungsi ginjal yang ditandai dengan peningkatan nilai kadar kreatinin lebih atau sama dengan 0,3 mg/dL dalam waktu 48 jam atau peningkatan nilai kreatinin sama dengan atau lebih dari 1,5 kali nilai ambang batas dalam waktu 7 hari atau penurunan produksi urin kurang dari 0,5 mL/kgBB/jam selama 6 jam. Kejadian AKI dapat meningkatkan morbiditas, mortalitas dan risiko terjadi gagal ginjal.

Kreatinin merupakan produk akhir dari proses pemecahan metabolisme kreatinin fosfat yang berasal dari metabolisme otot. Filtrasi kreatinin tidak dipengaruhi oleh proses sekresi dan absorpsi tubulus renalis. Pemeriksaan kreatinin juga cukup sederhana, tidak mahal, serta dapat dilakukan dengan menggunakan sampel darah. Hasil pemeriksaan kreatinin cukup akurat dalam mengestimasi *glomerulus filtration rate* (GFR). Walaupun demikian, estimasi GFR ini hanya dapat digunakan untuk pasien gagal ginjal kronik, sehingga dapat disimpulkan bahwa kreatinin merupakan parameter untuk mengetahui fungsi glomerulus renalis secara

generalisata.^{2,6}

Aliran darah ginjal berperan dalam proses filtrasi glomerulus dan dipengaruhi oleh sirkulasi sistemik maupun fungsi pompa jantung, sehingga apabila fungsi pompa jantung dan sirkulasi sistemik mengalami sedikit perubahan maka fungsi ginjal akan langsung terganggu. Fungsi ginjal yang menurun secara cepat dan mendadak disebabkan oleh keadaan hipoperfusi yang kemudian akan terjadi vasokonstriksi sebagai mekanisme kompensasi yang bertujuan untuk memperbaiki perfusi ginjal. Hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya *ischemia/reperfusion injury* (IRI) yang mengakibatkan trauma podosit/sel dalam kapsula bowman renalis yang meliputi kapiler-kapiler yang mendarahi glomerulus. Jika berlangsung terus, hal ini akan meluas dengan menurunkan fungsi transporter pada tubulus proksimalis sehingga mengakibatkan keadaan *acute tubular necrosis* (ATN) yang akan menyebabkan terjadinya AKI.⁷⁻⁹

Dengan pemeriksaan ultrasonografi yang dapat dilakukan di ruangan rawat intensif, maka *intensivist* dapat melakukan pemeriksaan parameter *doppler-based renal resistive index* (RRI). Pemeriksaan *doppler-based renal resistive index* (RRI), berperan penting dalam proses diagnosis, evaluasi kelainan ginjal yang disebabkan abnormalitas renovaskular, dan memprediksi kelainan ginjal. Nilai RRI yang tinggi mempunyai prediksi yang tinggi dalam memprakirakan tentang kemungkinan mortalitas dengan diagnosa AKI yang disertai dengan peningkatan nilai kreatinin serum.

Kelebihan pemeriksaan RRI dengan hasil nilai RRI yang tinggi saat pasien masuk ke ruang rawat intensif, dapat memprediksi terjadinya AKI *stage 2-3* saat minggu pertama dan apabila dikombinasikan dengan hasil sistem penilaian APACHE III bersama hasil keseimbangan cairan dapat meningkatkan keakuratan prediksi terjadinya AKI. Kelebihan lainnya dari pemeriksaan RRI juga dapat memprediksi terjadinya peningkatan nilai kreatinin serum dan kemudian berakhir pada kelainan AKI pascaoperasi mayor.¹⁰⁻¹³

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi *Doppler-based renal resistive index*

dengan nilai kreatinin pada pasien sakit kritis di ruang rawat intensif RSUP. dr. Hasan Sadikin Bandung.

Subjek dan Metode

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional*. Penelitian ini sudah mendapat izin dan *ethical clearance* dari komite etik rshs dengan no etik: LB.02.01/X.6.5/342/2023. Sampel penelitian sebanyak 51 orang subjek penelitian, diambil dengan mempergunakan teknik *consecutive sampling* untuk menganalisis korelasi untuk mengetahui hubungan antara nilai parameter RRI dengan peningkatan nilai kreatinin yang diakibatkan oleh kerusakan sel ginjal yang terjadi pada pasien sakit kritis yang dirawat di ICU RSUP. Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Jawa Barat.

Populasi penelitian ini mencakup semua pasien sakit kritis antara April–Agustus 2023 yang dirawat di ruang rawat intensif RSUP. Dr. Hasan Sadikin, Bandung. Kriteria sakit kritis sesuai dengan definisi sakit kritis yang ditentukan oleh Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 1778/2010 tentang pedoman penyelenggaraan pelayanan *intensive care unit* (ICU) di Rumah Sakit. Populasi penelitian harus dalam kondisi hemodinamik yang stabil (yaitu, ketika MAP lebih tinggi dari 65 mmHg selama lebih dari 1 jam dengan dosis katekolamin yang stabil, dan setelah pengisian pembuluh darah yang memadai sebagaimana dinilai oleh dokter yang merawat).

Norepinephrin diberikan sebagai vasopressor lini pertama seperti yang direkomendasikan oleh ahli perawatan intensif Indonesia. Sampel penelitian adalah bagian dari populasi penelitian serta memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi yaitu, pasien dewasa dengan rentang usia 18 hingga 65 tahun.

Adapun kriteria eksklusi antara lain: pasien gagal ginjal kronik, pasien dengan hemodialisa rutin, pasien pascatindakan nefrektomi, pasien pascatransplantasi ginjal, pasien gangguan irama jantung, pasien dengan diagnosis tentamen suicide, pasien dengan

tumor ginjal, pasien dengan echogenitas regio abdominalis yang lemah, pasien dengan echogenitas regio abdominalis yang lemah, pasien dengan stenosis arteri renalis, pasien yang mengonsumsi obat nefrotoksik, pasien dengan kelainan tiroid.

Pemeriksaan ultrasonografi *doppler* dilakukan samping tempat tidur dengan menggunakan transduser 7,5 MHz (Compact Xtreme CX50, Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA). Teknik pengukuran indeks resistif dengan menggunakan sonografi dan mode *Doppler* warna dalam melokalisasi salah satu ginjal dan arteri interlobar. Gelombang pulsa *doppler* digunakan untuk mengukur kecepatan darah di arteri interlobar. Kecepatan puncak sistolik dan akhir diastole diukur pada 5 denyut berturut-turut. Indeks resistif (RI) dihitung sebagai berikut: $RI = (\text{kecepatan puncak sistole-kecepatan akhir diastole}) / \text{kecepatan puncak sistole}$. Nilai RI yang disajikan di sini sesuai dengan rerata dari 3 pengukuran yang dilakukan pada 5 denyut berturut-turut serta 3 pengukuran berturut-turut dilakukan pada kutub atas, tengah dan bawah kedua ginjal dan rerata Semua pengukuran RI dilakukan oleh ahli intensif yang berpengalaman dalam ultrasonografi *doppler* ginjal dan bersertifikat ekokardiografi. Pengujian reproduktifitas antar pengamat menunjukkan kesesuaian yang baik antar operator (koefisien korelasi intrakelas dan interval kepercayaan 95% adalah 0,97 (0,88–0,99)).

Urutan pemeriksaan indeks resistif renalis meliputi 2 pemeriksaan indeks resistif renal. Pemeriksaan indeks resistif renal dilakukan sebanyak 2 kali pemeriksaan, yaitu pemeriksaan pertama dilakukan dalam 24 jam awal pasien masuk di ICU dan memenuhi kriteria inklusi, dan pemeriksaan kedua dilakukan dalam 48 jam awal pasien masuk di ICU dan memenuhi kriteria inklusi.

Data utama yang dikumpulkan pada penelitian ini adalah nilai RRI pada 24 jam I awal pasien masuk ICU, nilai RRI pada 24 jam II pasien masuk ICU, nilai kreatinin 24 jam I serta nilai kreatinin 24 jam II pasien masuk ICU.

Data tambahan yang dikumpulkan pada

penelitian ini adalah : usia, jenis kelamin, nilai tekanan vena sentral, nilai tekanan darah, nilai tekanan diastole, serta nilai tekanan arteri rerata.

Analisa yang dilakukan pada penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan variable-variabel dependen dan independen sehingga dapat membantu analisis selanjutnya secara lebih mendalam. Selain itu, analisis secara deskriptif ini juga digunakan untuk mengetahui karakteristik subjek penelitian yang menjadi sampel penelitian. Analisis data untuk melihat gambaran proporsi tiap-tiap variabel yang akan disajikan secara deskriptif dapat diuraikan menjadi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Data yang berskala numerik seperti usia pasien dipresentasikan dengan rerata, standard deviasi, median dan *range*. Kemudian untuk data karakteristik sampel berupa data kategorik seperti jenis kelamin pasien maka diberikan koding dan dipresentasikan sebagai distribusi frekuensi dan persentase.

Analisis yang dilakukan harus sesuai dengan jenis masalah penelitian dan data yang digunakan. Kemudian untuk data numerik, sebelum dilakukan uji statistika data numerik tersebut dinilai dengan uji normalitas dengan menggunakan *Shapiro-Wilk test* apabila data kurang dari 50, alternatifnya adalah *Kolmogorov Smirnov* apabila data lebih dari 50, uji ini digunakan untuk menguji apakah data berdistribusi normal atau berdistribusi tidak

normal. Selanjutnya analisis statistik sesuai tujuan penelitian dan hipotesis. Uji *pearson product moment* digunakan bila kedua data berdistribusi normal sedangkan uji Spearman digunakan bila kedua data atau salah satu data tidak berdistribusi normal.

Pada penelitian ini digunakan analisis statistik untuk mendapatkan kriteria kemaknaan (nilai p), koefisien korelasi (r) dan koefisien determinasi (r^2) antara variabel bebas dan variabel terikat. Dalam analisis statistik variabel kedua yang diteliti berskala numerik. Koefisien korelasi menunjukkan hubungan atau korelasi variabel bebas terhadap variabel terikat, apabila nilai $p \leq 0,05$ signifikan atau bermakna secara statistika, dan nilai $p > 0,05$ tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik. Sedangkan koefisien determinasi menunjukkan besarnya pengaruh variabel bebas terhadap perubahan variabel terikat. Data yang diperoleh dicatat dalam formulir khusus kemudian diolah melalui program SPSS versi 24.0 for Windows.

Hasil

Pada penelitian ini, didapatkan pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk eksklusi selama 3 bulan pengamatan sebanyak 51 pasien subjek penelitian. Dari karakteristik subjek penelitian didapatkan jumlah pasien sebanyak 24 orang subjek penelitian berjenis kelamin perempuan dan 27 orang subjek

Tabel 1 Gambaran Karakteristik Dasar Pasien Penelitian

| Karakteristik | Jumlah N=51 | Rerata (±SD) | Median (Jangkauan) |
|-----------------------|----------------|-----------------|-----------------------|
| Jenis kelamin n (%) | | | |
| Laki-laki | 27 (52,9) | | |
| Perempuan | 24 (47,1) | | |
| Usia (tahun) | | 48,93 (14,9) | |
| Skor APACHE II | | 17,1 (6,6) | |
| Lama rawat ICU (hari) | | | 5 (1-48) |
| Hidup | 28 (54,9) | | |
| Meninggal | 23 (45,1) | | |

Tabel 2 Korelasi RRI dan Kreatinin Serum

| Variabel | Mean (\pm SD) | r | r ² | Nilai P |
|-----------------|-------------------|-------|----------------|---------|
| RRI | 14,2 (\pm 5,9) | 0,538 | 0,289 | <0,001 |
| Kreatinin serum | 25,6 (\pm 7,1) | | | |

Keterangan: Uji korelasi Spearman

penelitian berjenis kelamin pria. Semua subjek penelitian diambil dari ruang rawat intensif RSUP. dr. Hasan Sadikin. Rerata usia seluruh subjek penelitian adalah $48,93 \pm 14,9$ tahun. Lama rawat ICU rerata $9,00 \pm 9,4$ hari. Nilai rerata APACHE II pada seluruh subjek penelitian adalah $17,1 \pm 6,6$.

Analisa statistik Spearman digunakan untuk mengetahui koefisien korelasi RRI dengan serum kreatinin. Uji-T digunakan untuk menguji hipotesis pengaruh variabel bebas terhadap variabel terikat. Nilai signifikansi yang digunakan pada uji hipotesis adalah $p < 0,05$.

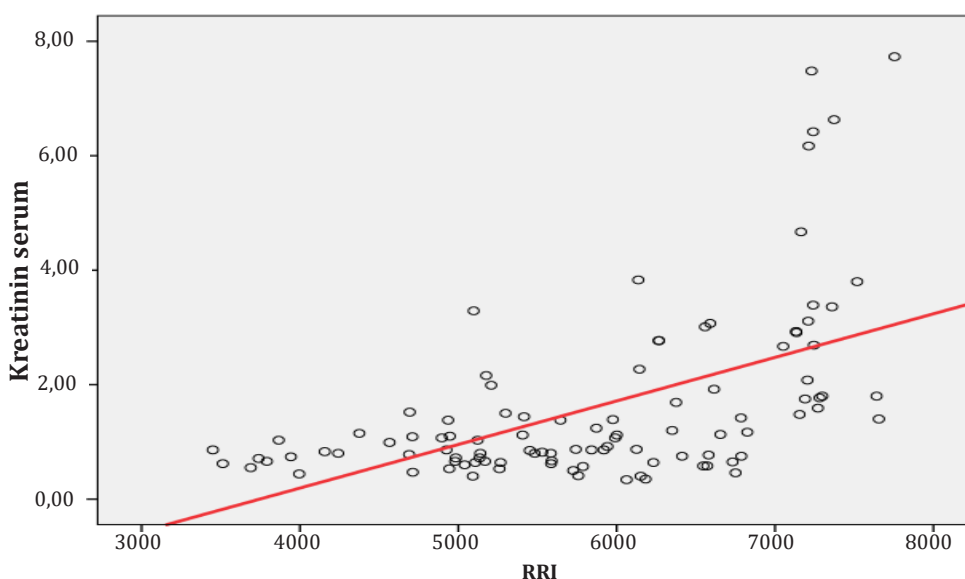
Dari Uji Spearman antara skor RRI dengan kadar serum kreatinin, didapatkan koefisien korelasi $r = 0,546$ dan koefisien determinasi $r^2 = 0,289$. Dari uji hipotesis didapatkan nilai signifikansi $p < 0,001$. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa RRI memiliki korelasi

positif dengan serum kreatinin dengan kekuatan korelasi moderate.

Dari garis *scatter plot* diatas nilai RRI dapat digunakan untuk memprediksi kadar serum kreatinin pada pasien kritis dengan persamaan; Serum kreatinin = $(7,61 \times \text{nilai RRI}) - 2,85$. Namun perlu di catat bahwa dari koefisien determinasi yang didapat secara statistik, kemampuan nilai RRI untuk menjelaskan perubahan kadar serum kreatinin hanya 28,9%.

Pembahasan

Penelitian ini dilakukan pada 51 pasien sakit kritis yang mendapatkan perawatan di ruang rawat kritis di RSHS Bandung dengan distribusi jenis kelamin sebagai berikut: 24 orang (47,1%) subjek penelitian berjenis kelamin perempuan dan 27 orang (52,9%)



Gambar 1 Garis Scatter Plot nilai RRI dan Kadar Kreatinin Serum

berjenis kelamin laki-laki. Pada studi RRI di Yunani menunjukkan komposisi pasien laki-laki dengan pasien perempuan yang menyerupai dengan komposisi jenis kelamin pada penelitian ini yaitu :58,7% pasien berjenis kelamin laki-laki dan 41,26% pasien berjenis kelamin perempuan. Rerata usia seluruh subjek penelitian adalah $48,93 \pm 14,9$ tahun. Lama rawat ICU $9,00 \pm 0,11$. Nilai APACHE II pada seluruh subjek penelitian adalah $17,1 \pm 6,6$. Berdasarkan studi RRI di negara Yunani melibatkan pasien dengan rerata nilai APACHE II adalah 18. Studi RRI di negara China melibatkan pasien dengan rerata nilai APACHE II adalah 16,3. Hal ini menggambarkan derajat keparahan penyakit pasien-pasien yang dilibatkan pada penelitian ini mendekati dengan sampel penelitian sebelumnya yang berlangsung di negara Yunani dan China.^{14,15}

Pada penelitian ini didapatkan kesimpulan bahwa RRI memiliki korelasi positif dengan serum kreatinin dengan kekuatan korelasi *moderate*. Beberapa penelitian yang mendukung hasil penelitian ini antara lain sebuah penelitian retrospektif yang dilakukan di Hebei, China tahun 2022 mengatakan bahwa berdasarkan data ultrasonografi renal yang dilakukan dalam waktu 12 jam pertama, hubungan antara nilai RRI dan AKI persisten memiliki korelasi positif dengan kekuatan korelasi *moderate*. Nilai RRI pada pasien sakit kritis dengan AKI persisten adalah $0,70 \pm 0,05$, sedangkan nilai RRI pada pasien sakit tanpa AKI adalah $0,66 \pm 0,05$.¹⁵

Acute kidney injury (AKI) merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada pasien kritis yang dirawat di ICU. AKI didefinisikan sebagai penurunan fungsi ginjal yang direfleksikan oleh peningkatan kreatinin serum, penurunan *output* urin atau perlunya *renal replacement therapy* (RRT). Pada pasien yang sakit kritis, AKI dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas dan kejadiannya bervariasi antara 30% dan 60%.

Pasien sakit kritis sering mengalami nefropati, yang disebabkan keunikan fungsi dan struktur anatomi vaskular ginjal mengakibatkan ginjal sangat rentan terhadap cedera iskemia/reperfusi (*ischemia/*

reperfusion injury/(IRI). Penurunan perfusi ginjal yang merupakan salah satu faktor yang mungkin berkontribusi pada AKI dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti berkurangnya aliran dari arteria atau vena.

Pasien sakit kritis dengan hipoperfusi ginjal, mempunyai mekanisme kompensasi untuk mempertahankan laju filtrasi glomerulus, termasuk menguatkan kontraksi arteriolar renal afferen, efek neuro-/hormonal untuk meningkatkan reabsorpsi tubular renal serta mempertahankan curah jantung. Peningkatan resistensi vaskular renal akan mengakibatkan penurunan curah darah dalam arteri renal, kemudian berakhir pada iskemia renal. Peningkatan resistensi vaskular renal dapat diidentifikasi dengan menggunakan pemeriksaan ultrasonografi, yaitu penilaian Renal Resistive Index (RRI).¹⁶⁻²³

Cedera iskemia/reperfusi (*ischemia/reperfusion injury*/(IRI) dapat memicu terjadinya peristiwa hipoksia/reoksigenasi (H/R). Peningkatan reaktivitas terhadap angiotensin II setelah peristiwa hipoksia/reoksigenasi (H/R) serta adanya konsentrasi norepinefrin secara fisiologis berperan dalam peningkatan tonus pembuluh darah ginjal. Selain itu, sistem dilatasi endotel vaskular ginjal juga dipengaruhi oleh H/R.

Selain itu seperti diketahui bahwa, faktor hiperpolarisasi turunan endotel (*endothelial-derived hyperpolarizing factor*/EDHF) akan mensintesis siklooxygenase (COX) serta oksida nitrat yang bertanggung jawab atas respons vasodilatasi, mungkin dipengaruhi oleh pengaruh H/R. Atas dasar studi tersebut kejadian H/R yang terjadi pada AKI akan mengganggu keseimbangan elastisitas vaskular renalis, sehingga menyebabkan vaskular renalis lebih kaku secara keseluruhan.²⁴⁻⁶

Peristiwa H/R akan mengakibatkan sel meningkatkan regulasi *hypoxia-inducible factor* (HIF). HIF adalah protein heterodimer yang terdiri dari subunit α yang dapat diinduksi (HIF-1 α , HIF-2 α , atau HIF-3 α) dan sub unit HIF- β yang diekspresikan secara konstitutif. Pelepasan HIF dikontrol oleh faktor penghambat HIF (*Factor Inhibiting HIF* / FIH). FIH adalah enzim yang sensitif

terhadap vitalisasi konsentrasi oksigen dalam sel. Di ginjal, HIF-1 α ditemukan di sebagian besar sel epitel ginjal, sedangkan HIF-2 α banyak diekspresikan dalam sel mirip fibroblast interstisial ginjal dan sel endotel renalis. Selain itu, HIF-1 α juga terdeteksi pada sel endotel dan interstisial papila dan medula bagian dalam, tetapi tidak pada medula bagian luar dan korteks. Keterlibatan HIF pada peristiwa IRI ginjal dapat ditemukan baik pada kondisi pre-iskemik, iskemik maupun hipoksia. Pelepasan HIF-1 α akan mengakibatkan fibrosis sel, kematian sel, serta proses inflamasi. HIF-2 α merupakan regulator utama produksi eritropoetin dan proses *remodelling* vaskular.^{27,28}

Adanya hipoksia atau iskemia akan menginduksi timbulnya *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan VEGF ini berperan penting dalam angiogenesis dengan mengaktivasi reseptor tirosin kinase. Fungsi glomerulus renalis sangat bergantung proses pemeliharaan vaskularisasi oleh VEGF. Peningkatan sekresi VEGF yang berasal dari podosit akan mengakibatkan glomerulopati berupa glomerulus menjadi kolaps. Pada saat ginjal mengalami reperfusi, podosit mengurangi sekresi VEGF sehingga merusak *Glomerular Filtration Barrier* (GFB). Kerusakan GFB akan mengakibatkan kebocoran protein, mikroangiopati trombotik glomerular dan bermuara pada penurunan laju filtrasi glomerulus. Penurunan laju filtrasi glomerulus akan mengakibatkan peningkatan nilai kadar kreatinin serum.^{29,30}

Penelitian lain yang dilakukan di Beijing, China pada tahun 2017 pada menjalani operasi koreksi diseksi aorta tipe A menyatakan bahwa pemeriksaan RRI yang dilakukan sebelum operasi pada semua pasien menunjukkan hasil yang normal, akan tetapi RRI akan meningkat seiring dengan peningkatan nilai kreatinin serum.³¹

Penelitian mengenai pemeriksaan renovaskular yang dilakukan dalam kurun waktu 48 jam pasca-admisi di ruang rawat intensif juga dilakukan di Kairo, Mesir pada tahun 2022. Penelitian meneliti 40 orang pasien dewasa yang dirawat. Pemeriksaan

renovaskular yang dilakukan dalam 48 jam pasca-admisi menghasilkan nilai RRI. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya korelasi positif antara nilai RRI dengan serum kreatinin dengan kekuatan korelasi *moderate*. Nilai RRI 48 jam I juga mempunyai hubungan positif terhadap nilai laktat serum pasien sakit kritis.³²

Berbagai penelitian yang dilakukan diatas membuktikan bahwa RRI dapat digunakan sebagai salah satu modalitas pemeriksaan renovaskular. Renovaskular merupakan salah satu faktor yang berperan penting untuk terjadinya penurunan fungsi ginjal. Walaupun demikian klinisi tetap perlu mempertimbangkan faktor-faktor yang berperan mempengaruhi RRI, antara lain: komplians vaskular, tekanan arteri rerata, denyut jantung, hipoksemia dan hiperkapnia.

Hal ini berhubungan dengan mekanisme imunopatogenesis dari kerusakan ginjal. Pada pasien sakit kritis, terjadi reaksi imunologis silang antara sistem imunologi tubuh dengan ginjal. Reaksi imunologi terhadap PAMPs (Lipo Poli Sakarida/LPS dan produk antigenasing lainnya) serta DAMPs (kerusakan sel inang) akan mengakibatkan pelepasan produk imun lanjutan (TLRs, HIF, sistem komplemen, makrophag, yang berlarut-larut.

Keseluruhan faktor imunologi tersebut akan masuk ke parenkim ginjal dan kompartemen ginjal lainnya akan melepaskan VEGF dan angiotensin II untuk memperberat konstiksi vaskular renal. Keseluruhan kerusakan sel ginjal baik yang disebabkan PAMPs, DAMPs, produk imun lanjutan, VEGF, angiotensin II dan lainnya.^{33,34}

Meskipun pada penelitian ini dapat disimpulkan nilai RRI memiliki korelasi positif dengan kadar serum kreatinin dengan kekuatan korelasi *moderate*, namun belum dapat dikatakan bahwa pemeriksaan RRI dapat menggantikan kadar serum kreatinin sebagai salah satu parameter diagnosa AKI. Salah satu penyebabnya adalah faktor-faktor yang mengakibatkan peningkatan nilai kreatinin serum itu sendiri. Faktor-faktor tersebut antara lain, yaitu peningkatan diet protein yang berlebih, destruksi sel yang membutuhkan

energi tingkat tinggi, (seperti: kardiomyosit, hepatosit, enterosit, fotoreseptor, dan spermatozoa), destruksi otot rangka secara berlebihan, destruksi sel otak yang berlebihan serta keadaan hidrasi tubuh manusia itu sendiri. Selain itu, hal lainnya juga disebabkan karena RRI hanya menilai kondisi perfusi renal, sedangkan AKI sendiri merupakan kondisi yang ditimbulkan oleh berbagai mekanisme antara lain hipoperfusi ginjal, vasokonstriksi intrarenal, inflamasi, stres oksidatif, dan nefrotoksitas. RRI juga merupakan penanda penting terjadinya disfungsi subklinis ginjal pada berbagai gangguan kardiovaskular. Pada berbagai patologi kardiovaskular atau ekstrakardiak, RRI merupakan penanda yang sensitif terhadap disfungsi ginjal sekunder.³⁵⁻⁹

Simpulan

Bedasarkan hasil penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa: *doppler based renal restrictive index* (RRI) memiliki korelasi positif dengan nilai kreatinin pada pasien sakit kritis dengan kekuatan korelasi moderate.

Daftar Pustaka

1. Cennamo A, Petrosino A, Ostermann M. Definition and etiologies of acute kidney injury. Dalam: Koyner JL, Topf JM, Lerma EV. penyunting. Handbook of Critical Care Nephrology. Wolters Kluwer. 2021. hlm.84-99. doi:10.1186/cc5713 2.
2. Kelum JA, Lameirw N, Aspelin P, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, dkk. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012; 120(4):179-84. doi: 10.1159/000339789.
3. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis L, dkk. World incidence of AKI: a meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(9):1482-93. doi: 10.2215/CJN.00710113.
4. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit. Crit Care Res Pract. 2013;2013:479730. doi: 10.1155/2013/479730.
5. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, dkk. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med. 2015;41(8):1411-23. doi : 10.1007/s00134-015-3934-7.
6. Thomas D, Zachariah S, Elamin AE. E., Hashim A. L. O. Limitation of serum creatinine as a marker of renal function. Scholars Academic Journal of Pharmacy 2017;6(5):168-170. doi: [10.13140/RG.2.2.20047.84641](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.20047.84641)
7. Cernaro V, Bolignano D, Buemi A, Overview of Neutrophil gelatinase associated Lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. Am J Kidney Dis. 2008;52(3):595-605. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.01.020.
8. Braun D, Zollbrecht C, Dietze S, Golz S, Summer H, Persson PB, dkk. Hypoxia/reoxygenation of rat renal arteries impairs vasorelaxation via modulation of endothelium-independent sGC/cGMP/PKG signalling. Front-Physiol 2018;9:480. DOI : [10.3389/fphys.2018.00480](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00480).
9. Le Dorze M, Legrand M, Payen D, Ince C. The role microcirculation in acute kidney injury. Curr Opin Crit Care 2009;15(16): 503-8. doi: 10.1097/MCC.0b013e328332f6cf.
10. Faucher Q, Alarcan H, Marquet P, Guellec CB. Effects of ischemia-reperfusion on tubular cell membrane transporters and consequences in kidney transplantation. J Clin Med: 2020;9(8):2610. doi:10.3390/jcm9082610
11. Spezzacatane A, Sachs C, Campo I. Acute kidney injury: color doppler US. Granata A., and Bertolotto M. penyunting. Imaging in nephrology. Springer Switzerland AG 2021: 81 - 87. DOI : 10.1007/978-3-030-60794-4
12. Boddi M, Bonizzoli M, Chiostrì M, Begliomini D, Buoninsegni LT, Gensini GF, dkk. Renal resistive index and mortality in critical patients with acute kidney injury. Eur J Clin Invest. 2016;46(3):242-51. doi: 10.1111/eci.12590
13. Mulier JLG, Rozemeijer S, Röttgering JG, Tuinman PR, Elbers PWG, de Waard MC,

- dkk. Renal resistive index as an early predictor and discriminator of acute kidney injury in critically ill patients; A prospective observational cohort study. *PLOS one* 2018; 13(6):e0197967. doi: 10.1371/journal.pone.0197967.
14. Fotopoulou G, Poularas I, Kokkoris S, Charitidou E, Boletis I, Brountzos E, dkk. Renal resistive index on intensive care unit admission correlates with tissue hypoperfusion indices and predicts clinical outcome. *Shock*. 2022;57(4):501–7. doi: 10.1097/SHK.0000000000001896.
 15. Fu Y, He C, Jia L, Ge C, Ling L, Bai Y, dkk. Performance of the renal resistive index and usual clinical indicators in predicting persistent AKI. *Ren Fail*. 2022;44(1):2038–48. doi: 10.1080/0886022X.2022.2147437.
 16. Wiersema R, Jukarainen S, Eck RJ, Kaufmann T, Koeze J, Keus F, dkk. Different applications of the KDIGO criteria for AKI lead to different incidences in critically ill patients: A post hoc analysis from the prospective observational SICS-II study. *Crit Care* 2020;24(1):164. doi: 10.1186/s13054-020-02886-7.
 17. Ostermann M, Schneider A, Rimmele T, Bobek I, van Dam M, Darmon M, dkk. Report of the first AKI round table meeting: an initiative of the ESICM AKI Section. *Intensive Care Med Exp*. 2019; 7(1):69. doi:10.1186/s40635-019-0280-z.
 18. Chen KP, Cavender S, Lee J, Feng M, Mark RG, Celi LA, dkk. Peripheral edema, central venous pressure, and risk of AKI in critical illness. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11(4): 602–8. DOI : 10.2215/CJN.08080715
 19. Legrand M, Dupuis C, Simon C, Gayat E, Mateo J, Lukaszewicz AC, dkk. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: A retrospective observational study. *Critical Care* 2013 ;17(6):R278. DOI : 10.1186/cc13133
 20. Boddi M, Bonizzoli M, Chiostrri M, Begliomini D, Molinaro A, Tadini BL, dkk. Renal resistive index and mortality in critical patients with acute kidney injury. *European Journal of Clinical Investigation* 2016; 46(3): 242–51. DOI: 10.1111/eci.12590.
 21. Iida N, Seo Y, Sai S, Machino-Ohtsuka T, Yamamoto M, Ishizu T, dkk. Clinical implications of intrarenal hemodynamic evaluation by doppler ultrasonography in heart failure. *JACC: Heart Failure* 2016;4(8):674–82. DOI : 10.1016/j.jchf.2016.03.016
 22. Nijst P, Martens P, Dupont M, Tang WHW, dan Mullens W. Intrarenal flow alterations during transition from euvoemia to intravascular volume expansion in heart failure patients. *JACC: Heart Failure* 2017; 5(9):672–81. DOI : 10.1016/j.jchf.2017.05.006
 23. Dewitte A, Coquin J, Meyssignac B, Joannès-Boyou O, Fleureau C, Roze H, dkk. Doppler resistive index to reflect regulation of renal vascular tone during sepsis and acute kidney injury. *Critical Care* 2012,16:R165. DOI : 10.1186/cc11517
 24. Jankauskas SS, Andrianova NV, Alieva IB, Prusov AN, Matsievsky DD, Zorova LD, dkk. Dysfunction of kidney endothelium after ischemia/reperfusion and its prevention by mitochondria-targeted antioxidant. *Biochemistry* 2016; 81(1): 1538–48. DOI : 10.1134/S0006297916120154
 25. Pahlitzsch TM, Liu ZZ, Al-Masri A, Braun D, Dietze S, Persson PB, dkk. Hypoxia/reoxygenation enhances murine afferent arteriolar vasoconstriction by angiotensin II. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2018; 314: F430–8. DOI : 10.1152/ajprenal.00252.2017
 26. Denninger JW, dan Marletta MA. Guanylate cyclase and the NO/cGMP signaling pathway. *Biochemical and Biophysics Acta* 1999; 1411(1): 334–50. DOI : 10.1016/s0005-2728(99)00024-9.
 27. Liu J, Wei Q, Guo C, Dong G, Liu Y, Tang C, dan Dong Z. Hypoxia, HIF, and associated signaling networks in chronic kidney disease. *International Journal of Molecular Science* 2017; 18(1): 950–69. DOI : 10.3390/ijms18050950
 28. Shu S, Wang Y, Zheng M, Liu Z, Cai J, Tang

- C, Dong Z. Hypoxia and hypoxia-inducible Factors in Kidney Injury and Repair. *Cells* 2019; 8(2): 207–19. DOI : 10.3390/cells8030207
29. Markovic-Mueller S, Stuttfeld E, Asthana M, Weinert T, Bliven S, Goldie KN, dkk. Structure of the full-length VEGFR-1 extracellular domain in complex with VEGF-A. *Structure* 2017;25(6): 341–52. DOI : 10.1016/j.str.2016.12.012
30. Keir LS, Firth R, Aponik L, Feitelberg D, Sakimoto S, Aguilar E, dkk. VEGF regulates local inhibitory complement proteins in the eye and kidney. *Journal of Clinical Investigation* 2017; 127(3): 199–214. DOI : 10.1172/JCI86418
31. Wu HB, Qin H, Guo W, Zhao HL, Zheng J, Li JR, dkk. Can Renal resistive index predict acute kidney injury after acute type a aortic dissection repair? *Annual Thoracic Surgery* 2017; 104(3): 1583–9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.03.057
32. Nour AI. Relation between renal resistive index and renal function in septic patients developing acute kidney injury received hemodialysis either transient or permanent. *The Egyptian Journal of Intensive Care and Emergency Medicine* 2022; 2(2): 213–21. DOI : 10.21608/JICEM.2022.167772.1009
33. Radi ZA. Immunopathogenesis of acute kidney injury. *Toxicologic Pathology* 2018; 46(8): 930–43. DOI : 10.1177/0192623318799976
34. Rai V. Covid-10 and Kidney : The Importance of Follow-Up and Long-Term Screening. *Life* 2023; 13(3): 2137. DOI : 10.3390/life13112137
35. Bonilla DA, Kreider R, Stout JR, Forero DA, Kerksick CM, Robert MD, dan Rawson ES. Metabolic basis of creatine in health and disease. *Nutrient* 2021; 13(2): 1238–46. DOI : 10.3390/nu13041238
36. Arlin JB, Bhardwaj RM, Johnston A, Miller GJ, Bardin J, MacDougall F, dkk. Structure and stability of two polymorphs of creatine and its monohydrate. *CrystEngComm* 2014 (35): 16. DOI : 10.1039/c4ce00508b
37. Basile DP, Anderson MD, dan Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Comprehensive Physiology* 2012, 2(2): 1303–53. DOI :10.1002/cphy.c110041
38. Haitsma Mulier JLG, Rozemeijer S, Röttgering JG, Spoelstra-de Man AME, Elbers PWG, Tuinman PR, dkk. Renal resistive index as an early predictor and discriminator of acute kidney injury in critically ill patients; A prospective observational cohort study. *PLoS ONE* 2018;13(6):134–45. DOI : 10.1371/journal.pone.0197967
39. Darabont R, Mihalcea D, dan Vinereanu D. Current Insights into the significance of the renal resistive index in kidney and cardiovascular disease. *Diagnostics* 2023; 13(10):1687. DOI : 10.3390/diagnostics13101687