

Apakah Sepsis Perlu Dilakukan CRRT

Suparno Suparno^{1*}, Bowo Adiyanto²

¹ Rst Dr Asmir Salatiga, Indonesia

² FK-KMK UGM-RS Pusat Dr. Sardjito Jogjakarta, Indonesia

Email : suparnospan@gmail.com *

Abstract, Sepsis is a condition of systemic inflammation due to dysregulation of the immune system against infection which causes multiorgan failure. One of the most frequent complications of sepsis and has a high mortality rate is acute renal failure (AKI). Often, sepsis that has already occurred requires renal replacement therapy (RRT). The continuous renal replacement therapy (CRRT) technique is currently more widely used than other techniques, namely intermittent hemodialysis (IHD). IHD often causes hemodynamic problems and even causes cardiac arrest in patients who experience hemodynamic disorders in the ICU. Apart from being useful in AKI, CRRT is also useful in eliminating mediators in sepsis. This aims to reduce the severity of cytokine storms and pro-inflammatory endotoxins thereby improving patient outcomes. Several methods and devices such as high cut-off membranes, Oxiris®-AN69 membranes, CytoSorb® and HA380 cytokine hemoabsorption, polymyxin B endotoxin adsorption and plasmapheresis have been widely observed as ways to improve outcomes in septic patients. However, until now data regarding actual benefits is still controversial. This article reviews the benefits and standard operational procedures of RRT in sepsis patients.

Keywords: Continuous Renal Replacement Therapy, Acute Kidney Injury, Inflammation, Sepsis.

Abstrak, Sepsis ialah suatu kondisi terjadinya inflamasi sistemik akibat adanya disregulasi sistem imun terhadap infeksi yang menyebabkan kegagalan multiorgan. Salah satu komplikasi dari sepsis yang paling sering dan memiliki angka mortalitas yang tinggi ialah cedera ginjal akut (AKI). Seringkali pada sepsis yang sudah terjadi AKI memerlukan tindakan *renal replacement therapy* (RRT). Teknik *continuous renal replacement therapy* (CRRT) saat ini lebih banyak digunakan dibandingkan dengan teknik lainnya yaitu *intermittent hemodialysis* (IHD). IHD seringkali menyebabkan masalah hemodinamik bahkan sampai menyebabkan henti jantung pada pasien-pasien *compromised haemodynamic* di ICU. Selain bermanfaat pada AKI, CRRT juga bermanfaat sebagai *removal* modulasi mediator pada sepsis. Hal tersebut bertujuan untuk menurunkan tingkat keparahan dari badai sitokin dan endotoksin proinflamasi sehingga meningkatkan luaran pada pasien. Beberapa metode dan perangkat seperti membran *high cut-off*, membran Oxiris®-AN69, hemoabsorpsi sitokin CytoSorb® dan HA380, adsorpsi endotoksin polimiksin B serta plasmaferesis sudah banyak diamati sebagai cara untuk meningkatkan luaran pada pasien septik. Akan tetapi, hingga saat ini data mengenai manfaat hasil aktual masih kontroversial. Artikel ini mengulas manfaat dan standar operasional prosedur CRRT pada pasien sepsis.

Kata Kunci : Continuous Renal Replacement Therapy, Gagal Ginjal Akut, Inflamasi, Sepsis.

1. PENDAHULUAN

Latar Belakang

Sepsis ditandai adanya reaksi inflamasi yang bersifat sistemik yang berhubungan dengan infeksi. Mekanisme terjadinya sepsis ialah adanya disregulasi sistem imun yang melibatkan interaksi kompleks antara sel endotel, trombosit, leukosit, sistem koagulasi dan berbagai mediator inflamasi. Kejadian sepsis berat diseluruh dunia diperkirakan berkisar antara 3 per 1000 jiwa. Sepsis dianggap sebagai penyebab kematian paling umum pada pasien dengan kondisi kritis dan memiliki angka kematian sebesar 11% (1). Sepsis yang tidak ditangani secara tepat dapat berlanjut menjadi sepsis berat, syok sepsis dan pada akhirnya terjadi *multiple organ*

failure (MOF). Seringkali pada pasien sepsis terjadi sindrom gangguan pernafasan akut, cedera ginjal akut (AKI) dan syok yang akhirnya berkembang menjadi sepsis berat (2). Jumlah pasien sepsis yang berkembang menjadi MOF semakin tahun semakin meningkat. Salah satu organ yang sering mengalami disfungsi pada pasien sepsis ialah ginjal. Disfungsi pada ginjal menyebabkan terjadinya kondisi yang disebut *acute kidney injury* (AKI). Kerusakan ginjal yang disebabkan oleh infeksi berkontribusi terhadap peningkatan kematian pasien yang signifikan (3).

Sebuah studi melaporkan bahwa sepsis berhubungan dengan AKI pada 5-50% pasien dan resikonya semakin meningkat seiring dengan perburukan klinis pada pasien sepsis. Studi lain menyebutkan angka kematian sebesar 60% pada pasien sakit kritis dengan AKI yang dirawat di *intensive care unit* (ICU). Angka kematian akibat syok septik yang dikombinasikan dengan AKI bahkan lebih tinggi, yaitu sekitar 75% (4). AKI telah dianggap sebagai faktor risiko independen terhadap kematian pada sepsis (5). Dibandingkan dengan hemodialisis intermiten (IHD), *continuous renal replacement therapy* (CRRT) dapat meningkatkan stabilitas sirkulasi darah, memfasilitasi pemulihan fungsi ginjal dan secara efektif mengurangi angka kematian pasien. Oleh karena itu, CRRT telah banyak digunakan dalam dukungan klinis dan pengobatan organ penting (6). Peran CRRT pada sepsis dan MOF dapat dilihat dari dua aspek besar, yaitu sebagai terapi pengganti fungsi ginjal dan sebagai alat imunomodulator yang membantu sebagai *removal* mediator inflamasi sehingga dapat meningkatkan luaran pada pasien (7). Pada artikel ini akan membahas tentang manfaat, indikasi serta standar operasional prosedur CRRT pada pasien sepsis yang akan ditinjau dan dibahas secara singkat.

Manfaat Referat

Sebagai informasi di bidang terapi intensif yang membantu terkait tindakan CRRT pada pasien sepsis.

Tujuan Referat

Mengetahui manfaat, indikasi serta standar operasi prosedur tindakan CRRT pada pasien sepsis sehingga dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas serta meningkatkan luaran pada pasien.

2. TINJAUAN PUSTAKA

Definisi Sepsis dan Syok Sepsis

Menurut *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) : *International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock* tahun 2016, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi multi

organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respon disregulasi dari host terhadap infeksi. Disfungsi organ ditandai dengan perburukan klinis yang tercermin dari peningkatan skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) sebesar ≥ 2 poin sebagai respons terhadap infeksi. Syok septis diklasifikasikan sebagai sub tipe sepsis dengan penurunan hemodinamik dan metabolik yang lebih besar serta risiko kematian yang lebih tinggi dibandingkan sepsis umum. Kriteria syok sepsis meliputi hipotensi persisten yang memerlukan pengobatan vasopresor untuk mempertahankan target tekanan arteri rata-rata ≥ 65 mmHg dan kadar laktat serum > 2 mmol/l meskipun telah dilakukan resusitasi volume (8).

Pada pasien sepsis atau syok sepsis ditemukan adanya disfungsi organ multiple yang terjadi akibat reaksi inflamasi, stress oksidatif, apoptosis sehingga terjadi disfungsi mikrosirkulasi. AKI merupakan komplikasi organ yang paling sering pada sepsis. AKI terjadi pada sekitar 22 – 45 % pasien sepsis, dengan tingkat mortalitas sekitar 41%. Diagnosis AKI pada pasien ini ditegakkan dengan berdasarkan kriteria *Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage renal disease* (RIFLE) dan *The Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) (9).

Epidemiologi Sepsis dan Syok Sepsis

Menurut survei global baru-baru ini, sepsis adalah kondisi umum di seluruh dunia dengan tingkat kejadian sebesar 677,5 per 100.000 penduduk. Sepsis dikaitkan dengan angka kematian yang tinggi, tercatat 11 juta kematian terkait sepsis pada tahun 2017 atau mencakup hampir 20% dari seluruh kematian secara global (10). Studi terbaru menggambarkan angka kematian di rumah sakit akibat sepsis sebesar 15-30% dan angka kematian dalam satu tahun sebesar 35% (11). Sebagian besar kasus infeksi septis berasal dari sistem pernafasan dan saluran cerna. Agen penyebab paling umum adalah bakteri Gram-positif diikuti oleh bakteri Gram-negatif dan jamur, namun pada beberapa pasien sepsis organisme penyebab tidak dapat diidentifikasi (10).

Syok septis merupakan kelanjutan dari sepsis dengan klinis yang lebih berat, lebih jarang terjadi dan mempengaruhi sebesar 10-20% pasien sepsis yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU) dengan perkiraan kejadian 20 per 100.000 penduduk. Syok septis memiliki risiko kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan sepsis umum, dengan tingkat kematian di ICU, rumah sakit, dan satu tahun yang diamati masing-masing berkisar antara 37–47%, 39–56%, dan 60% (12).

Patofisiologi Sepsis dan Syok Sepsis

Cedera Ginjal Akut (AKI) pada Sepsis dan Syok Sepsis

Cedera ginjal akut (AKI) sering terjadi pada pasien sakit kritis dengan atau tanpa sepsis. Menurut pedoman *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) tahun 2012, AKI didefinisikan sebagai peningkatan kreatinin serum sebesar $\geq 0,3$ mg/dl atau $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$ dalam 48 jam atau $\geq 1,5$ kali dari nilai awal dalam 7 hari sebelumnya atau penurunan volume urin $< 0,5$ mL/kg/jam selama 6 jam. AKI selanjutnya dibagi menjadi tiga kategori terpisah sesuai dengan tingkat keparahan cedera ginjal, dan setiap peningkatan stadium AKI dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian dan kebutuhan yang lebih besar untuk *renal replacement therapy* (RRT) (17). Sebuah studi observasional menunjukkan kejadian AKI sebesar 40% pada pasien dengan sepsis dan insidensinya mencapai 41-64% pada pasien dengan syok sepsis. Sebaliknya, AKI-sepsis diperkirakan terjadi pada hampir 50% dari seluruh pasien AKI yang dirawat di ICU. Faktor risiko yang terkait dengan AKI-sepsis termasuk syok sepsis, tingkat keparahan penyakit yang tinggi, penyakit penyerta dan infeksi positif kultur darah. RRT umumnya diperlukan pada pasien AKI-sepsis (18).

Tabel 1. Klasifikasi AKI berdasarkan KDIGO (17).

Tahap	Peningkatan Kadar Cr Serum	Kriteria <i>Urine Output</i>
1	1,5 - 1,9 x nilai dasar atau peningkatan $> 0,3$ mg/dL ($> 26,5$ $\mu\text{mol/L}$)	$< 0,5$ mL/kgBB/jam, > 6 jam
2	$> 2,0$ - $2,9$ x nilai dasar	$< 0,5$ mL/kgBB/jam, > 12 jam
3	3x nilai dasar atau peningkatan serum kreatinin sampai $> 4,0$ mg/dL (> 353 $\mu\text{mol/L}$) atau inisiasi terapi pengganti ginjal	$< 0,3$ mL/kgBB/jam, > 24 jam atau anuria > 12 jam

Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) pada Sepsis dan Syok Sepsis

CRRT merupakan terapi yang secara terus menerus dan perlahan bertujuan untuk menghilangkan produk berbahaya dan zat terlarut dari darah pasien melalui pemurnian darah sirkulasi ekstrakorporeal. CRRT menghilangkan racun metabolik dan mediator inflamasi dari tubuh dan memperbaiki gangguan keseimbangan elektrolit serta ketidakseimbangan asam-basa dan kekebalan tubuh, sehingga melindungi fungsi organ-organ di tubuh. CRRT dapat mengontrol stabilitas hemodinamik dan berperan penting dalam mengatur kadar nitrogen dan metabolisme air-garam dalam darah. Proses pemurnian darah secara kontinyu menghilangkan

racun dan faktor inflamasi dari tubuh sehingga menghasilkan lingkungan yang aman (19). Oleh karena itu, CRRT memiliki peran penting dan tak tergantikan dalam pengobatan gagal ginjal dan sindrom respons inflamasi sistemik. CRRT memiliki kemampuan untuk meningkatkan sirkulasi darah yang stabil, memfasilitasi pemulihan fungsi ginjal dan secara efektif mengurangi angka kesakitan dan kematian pasien dibandingkan dengan IHD. Oleh karena itu, CRRT banyak digunakan pada pasien sepsis dan syok sepsis (7). Selain itu, CRRT memiliki beberapa kelebihan dibandingkan IHD seperti kontrol suhu, keseimbangan asam-basa dan homeostatis cairan yang konstan sehingga menghindari perpindahan cairan dan edema organ. Dalam sebuah studi yang membandingkan CRRT dengan IHD terbukti bahwa perpindahan cairan intraserebral dapat dihindari dengan metode CRRT. Manajemen cairan yang ketat terbukti meningkatkan oksigenasi pada pasien *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). CRRT juga dapat memperbaiki gagal jantung, yang sering ditemukan sebagai komplikasi sepsis berat seperti kardiomiopati sepsis (20).

Gagasan tindakan *removal* mediator inflamasi dari pasien dengan sepsis telah menjadi paradigma dalam pengobatan di ICU. Namun terlepas dari kenyataan bahwa membran fluks tinggi modern dengan rata-rata cut-off sekitar 30-40 kD seharusnya mampu menghilangkan sejumlah besar mediator inflamasi termasuk kemokin dan sitokin secara konveksi, pertimbangan teoretis mempertanyakan apakah jumlah yang dihilangkan tersebut memiliki dampak klinis yang signifikan mengingat tingginya tingkat turnover dari masing-masing mediator (21). Sebuah studi klinis pada CVVH dengan kecepatan filtrasi hingga 2,6 L/jam menunjukkan kurangnya efek konveksi pada kadar serum beberapa sitokin, termasuk IL-1 β , IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10 dan TNF- α . Akan tetapi, studi tersebut menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap kadar sitokin serum yang dihasilkan dari adsorpsi yang terjadi dalam satu jam pertama setelah penempatan membran baru ke dalam sirkuit (22). Temuan ini didukung oleh sebuah studi pada sepsis berat tanpa AKI tidak menunjukkan perubahan kadar sitokin atau komplemen serum pada pasien yang diobati dengan CVVH isovolemik pada laju filtrasi 2 L/jam (23). Selain itu, penelitian tersebut tidak menunjukkan manfaat klinis apa pun dari pendekatan tersebut. Oleh karena itu, berdasarkan bukti yang ada saat ini penggunaan CRRT tanpa adanya AKI tidak direkomendasikan secara rutin.

Indikasi CRRT pada sepsis dengan AKI tidak jauh berbeda dengan bentuk AKI lainnya. Indikasi CRRT secara umum pada AKI terdiri dari azotemia progresif, kelebihan volume, asidosis metabolik dan gangguan elektrolit yang berat (21,24). Akan tetapi, pada pasien sepsis yang dirawat di ICU seringkali tidak menunjukkan klinis azotemia yang menonjol ketika

mengalami AKI. Oleh karena itu, beberapa studi menyarankan memulai CRRT lebih awal untuk memberikan imunomodulasi selain penggantian fungsi ginjal. Oleh karena itu, kriteria lain seperti oliguria yang berkepanjangan atau asidosis metabolik yang berat pada pasien sepsis telah disarankan sebagai indikasi yang cukup untuk memulai CRRT (25). Sebuah studi melaporkan bahwa CRRT pada pasien AKI-sepsis secara dini disarankan. Penelitian ini menyebutkan angka kematian kumulatif secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang memulai CRRT lebih dari 16,5 jam setelah timbulnya AKI-sepsis dibandingkan pada pasien yang memulai CRRT dalam waktu 16,5 jam (uji log-rank, $P < 0,001$). Beberapa situasi klinis harus dipertimbangkan untuk menentukan waktu optimal inisiasi CRRT pada pasien ini. Observasi ketat dan inisiasi CRRT dalam waktu 16,5 jam setelah timbulnya AKI dapat membantu meningkatkan kelangsungan hidup (26).

Sebuah studi melaporkan bahwa dosis hemofiltrasi yang lebih tinggi yaitu 48 ml/kg/jam dibandingkan 20 ml/kg/jam pada CVVH pasca-dilusi serta 35 dibandingkan 20 ml/kg/jam pre-dilusi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam tingkat kelangsungan hidup (15). Meskipun begitu, menurut studi yang dilakukan oleh Clark et al menyebutkan bahwa kejadian hipofosfatemia dan hipokalemia beresiko lebih tinggi pada pasien dengan hemofiltrasi volume tinggi (>50 mL/kg/jam) (27). Penelitian lain telah mengonfirmasi tingkat hipofosfatemia, hipokalemia, kehilangan asam amino atau protein, vitamin, selenium, dan asam folat yang lebih tinggi menyebabkan peningkatan kekhawatiran tentang konsentrasi antibiotik yang larut dalam air yang terlalu rendah, terutama pada pasien sepsis (9). Penelitian tersebut juga menemukan bahwa CVVH pasca pengenceran dosis tinggi mengakibatkan konsumsi filter yang lebih besar, yang menunjukkan lebih banyak kejadian pembekuan dan seringnya terjadi interupsi selama terapi (9).

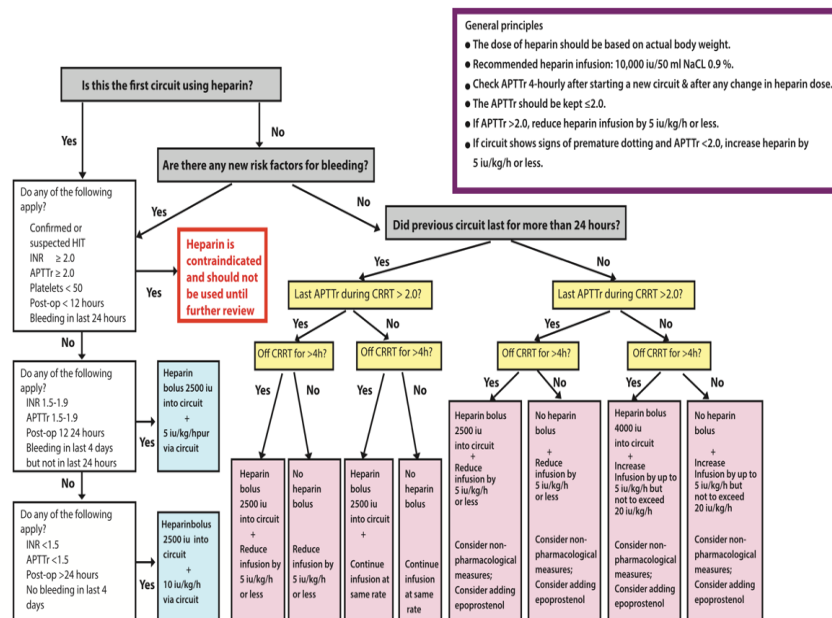
CVVH sangat efektif untuk membuang *solute* dan diindikasikan untuk kasus *uremia*, *severe metabolic acidosis* ataupun imbalance elektrolit dengan atau tanpa *fluid overload*. Mekanisme CVVH membuang *solute* adalah dengan cara konveksi, sehingga metode ini cukup baik untuk membuang molekul-molekul besar, termasuk membuang mediator pro-inflamasi yang memiliki ukuran yang besar. Salah satu keuntungan metode CVVH adalah *solute* dapat dibuang dalam jumlah banyak dengan tetap mempertahankan *zero fluid balance* atau bahkan *positive balance* pada pasien. Hal ini membuat CVVH adalah metode yang ideal untuk kasus AKI dimana pasien perlu dipelihara status volumenya atau bahkan memerlukan tambahan volume cairan (transfusi darah) (21).

CRRT memiliki berbagai macam akses vascular seperti vena jugularis interna, vena femoralis dan vena subclavia. Akses terbaik pada CRRT ialah melalui vena jugularis interna. Hal ini karena selain markernya mudah, komplikasi pneumothoraks jarang terjadi dan juga venanya lurus sehingga tidak terlalu mengurangi *flow* darah pada saat tindakan CRRT (28). Akses melalui vena femoralis merupakan pilihan bagi pasien imobilisasi, apabila akses vena jugularis interna sulit dilakukan. Pemasangannya relatif mudah, akan tetapi risiko infeksiya lebih besar dibanding akses vena yang lain. Vena subklavia merupakan pilihan terakhir pada CRRT karena selain resiko pneumothoraks juga sering menyebabkan stasis pada vena sentral. Untuk mencegah *cloth* terutama pada pasien dengan tekanan vena sentral yang rendah, sebaiknya diberikan cairan NaCl secara kontinyu sebagai kontrol apabila kateter tidak digunakan atau diberi heparin untuk mencegah terbentuknya fibrin pada saat kateter tidak digunakan (29).

Selain pemberian cairan NaCl, supaya integritas sirkuit tetap baik (tidak terbentuk *cloth*), beberapa faktor yang memengaruhi terbentuknya *cloth* perlu diperhatikan seperti fraksi filtrasi (FF), *predilution fluid* (*pre-filter replacement fluid*) dan penggunaan antikoagulan. FF penting diketahui untuk memperpanjang umur dari membrane agar tidak mudah terbentuk *cloth*. FF dapat diketahui dengan persamaan, $FF = Q_{ef}/Q_b (1-Hct)$ dengan Q_{ef} (*flow effluent*), Q_b (*blood flow rate*) dan Hct (hematokrit). Sebuah studi menyebutkan bahwa $FF > 20\%$ dapat menurunkan kinerja dari filter dan meningkatkan resiko terjadinya *clothing*. Pemberian cairan pre-dilusi berfungsi mencegah terbentuknya *clothing* pada filter dengan cara menurunkan viskositas darah sehingga menurunkan hematokrit dan menurunkan FF. Peningkatan pembentukan ultra-filtrat (UF rate) dan peningkatan hematokrit serta penurunan *blood flow rate* (Q_b) akan meningkatkan FF dan meningkatkan terjadinya *clothing* (25).

Penggunaan antikoagulan dalam mencegah terbentuknya *cloth* dapat menggunakan antikoagulan sistemik maupun antikoagulan regional. Saat ini *unfractionated heparin* (UFH) sampai saat ini merupakan antikoagulan utama pada CRRT. Keuntungan dari penggunaan UFH ialah harganya murah, mudah diberikan, mudah untuk monitoring efek samping dan dapat diberikan antidotum *protamine* apabila terdapat efek samping yang tidak diharapkan. Monitoring pada penggunaan UFH harus dilakukan secara ketat karena waktu paruh UFH akan memanjang pada pasien dengan AKI. Monitoring perdarahan dapat menggunakan *activated partial thromboplastine time* (aPTT), Dimana apabila terjadi peningkatan $aPTT > 2x$ normal beresiko terjadinya perdarahan. Efek samping utama pada UFH selain perdarahan ialah *heparin induce thrombocytopenia* (HIT) dan resistensi heparin. Pada pasien dengan kondisi kritis

seperti pada sepsis yang memiliki resiko perdarahan, penggunaan antikoagulan tidak disarankan supaya tidak terjadi komplikasi. Beberapa kondisi yang tidak disarankan penggunaan antikoagulan ialah kadar trombosit $<50.000 \text{ mm}^3$, kadar INR >2.0 , kadar aPTT >60 detik, terdapat perdarahan aktif dalam 24 jam terakhir dan adanya gagal hepar yang berat (30,31).



Gambar 3. Algoritma Pemberian UFH pada CRRT (29).

Sampai saat ini belum ada rekomendasi kuat CRRT pada pasien dengan sepsis. Walaupun terdapat penurunan tingkat mortalitas yang signifikan pada pasien sepsis yang menjalani CRRT dibandingkan terapi konvensional, akan tetapi sampai saat ini bukti yang ada kualitasnya masih sangat rendah dan membutuhkan penelitian lebih lanjut sebelum penerapan sistematis CRRT dalam praktik klinis pada pasien dengan sepsis (32).

3. KESIMPULAN

Sepsis dan syok sepsis merupakan kondisi kritis yang mengancam nyawa dengan menyebabkan terjadinya disfungsi multiorgan, salah satunya ialah AKI. Sudah banyak tatalaksana sepsis maupun syok sepsis untuk menurunkan angka kematian serta meningkatkan luara pada pasien, salah satunya ialah tatalaksana RRT. CRRT merupakan metode RRT yang lebih disarankan pada pasien sepsis daripada IHD, karena CRRT cenderung tidak mengganggu kestabilan hemodinamik. CRRT pada pasien sepsis bertujuan untuk melakukan tindakan *removal* mediator inflamasi dari tubuh sehingga kadar inflamasi di tubuh dapat menurun. Sejauh ini, penggunaan CRRT secara dini pada pasien sepsis belum ada bukti yang kuat dan

disarankan hanya apabila terdapat bukti maupun kecurigaan adanya AKI. Metode CRRT yang disarankan ialah dengan CVVH, hal ini karena CVVH dapat membuang molekul-molekul besar seperti mediator inflamasi. Masih dibutuhkan lebih lanjut terkait supaya dapat menerapkan CRRT pada pasien sepsis ke dalam praktik klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- Aji IA, Sugiarto A, Irawany V. The role of CRRT in the management of sepsis-associated acute kidney injury: case report. *Anaesthesia, Pain and Intensive Care*. 2023;27(2).
- Aleman MJ, Cruz L, Hidalgo J, Hidalgo A. Pathophysiology of Sepsis. In: *The Sepsis Codex*. 2022.
- Alessandro SD, Meluzio MC, Piccone L, Ciolli G, Cipolloni V, Pripp C, et al. Onset of rhabdomyolysis and acute renal failure after minimally invasive surgery for traumatic spine fracture: A case report. Vol. 33, *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2019.
- Burton J, Singer M. Sepsis and Septic Shock. In: *Perioperative Medicine: Managing for Outcome*, Second Edition. Elsevier; 2021. p. 564–75.
- Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O, Honoré PM, Sikora L, Bagshaw SM. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(1).
- Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 3;383(23):2255–73.
- Fonseca JA, Gameiro J, Marques F, Lopes JA. Timing of initiation of renal replacement therapy in sepsis-associated acute kidney injury. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. 2020.
- Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. Vol. 12, *Journal of Clinical Medicine*. 2023.
- Hellman T, Uusalo P, Järvisalo MJ. Renal replacement techniques in septic shock. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. 2021.
- Hoff BM, Maker JH, Dager WE, Heintz BH. Antibiotic Dosing for Critically Ill Adult Patients Receiving Intermittent Hemodialysis, Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy, and Continuous Renal Replacement Therapy: An Update. Vol. 54, *Annals of Pharmacotherapy*. 2020.
- Järvisalo MJ, Hellman T, Uusalo P. Mortality and associated risk factors in patients with blood culture positive sepsis and acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy — A retrospective study. *PLoS One*. 2021;16(4 April).
- Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy. Vol. 10, *Annals of Intensive Care*. 2020.

- KDIGO. Scope of Work KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI) and Acute Kidney Disease (AKD) Update 2023. Kdigo. 2023;
- Legrand M, Tolwani A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy. Vol. 34, *Seminars in Dialysis*. 2021.
- Liu J, Xie H, Ye Z, Li F, Wang L. Rates, predictors, and mortality of sepsis-associated acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2020;21(1).
- Nissenson AR, Fine RN, Mehrotra R, Zaritsky J. *Handbook of Dialysis Therapy*. Handbook of Dialysis Therapy. 2022.
- Opgenorth D, Reil E, Lau V, Fraser N, Zuege D, Wang X, et al. Improving the quality of the performance and delivery of continuous renal replacement therapy (CRRT) to critically ill patients across a healthcare system: QUALITY CRRT: a study protocol. *BMJ Open*. 2022;12(2).
- Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. Vol. 96, *Kidney International*. 2019.
- Pradian E, Maskoen T, Mansjoer A. *Workshop Handbook Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) & Plasmapheresis*. 1st ed. Sugiarto A, editor. Vol. 1. Bandung: Perhimpunan Dokter Intensive Care Indonesia (PERDICI); 2018. 1–48 p.
- Putzu A, Schorer R, Lopez-Delgado JC, Cassina T, Landoni G. Blood Purification and Mortality in Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Anesthesiology*. 2019;131(3).
- Rajdev K, Leifer L, Sandhu G, Mann B, Pervaiz S, Habib S, et al. Fluid resuscitation in patients with end-stage renal disease on hemodialysis presenting with severe sepsis or septic shock: A case control study. *J Crit Care*. 2020;55.
- Ronco C, Reis T. Continuous renal replacement therapy and extended indications. Vol. 34, *Seminars in Dialysis*. 2021.
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020;395(10219).
- Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, Santos SS, Azevedo LCP, Brunialti MKC. Sepsis: Evolving concepts and challenges. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2019;52(4).
- Singh S. Anticoagulation during renal replacement therapy. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2020;24.
- Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. 2020.
- Trivedi V, Lalu MM. *Handbook of Sepsis*. *Anesth Analg*. 2019;128(2).

- Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23(1).
- Wang Z, Zhang L, Xu F, Han D, Lyu J. The association between continuous renal replacement therapy as treatment for sepsis-associated acute kidney injury and trend of lactate trajectory as risk factor of 28-day mortality in intensive care units. *BMC Emerg Med*. 2022;22(1).
- Xu J. A review: continuous renal replacement therapy for sepsis-associated acute kidney injury. Vol. 16, *All Life*. 2023.
- Yoon BR, Leem AY, Park MS, Kim YS, Chung KS. Optimal timing of initiating continuous renal replacement therapy in septic shock patients with acute kidney injury. *Sci Rep*. 2019;9(1).
- Zhang Y, Shao DR, He ZP, Ma XX, Shi C. Efficacy of continuous renal replacement on acute renal injury developed in severe sepsis. Vol. 33, *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2019.